DERIVADOS DE 1-BENZIL-2-IMINO-4-FENIL-5-OXOIMIDAZOLIDINA COMO INHIBIDORES DE LA PROTEASA DEL VIH

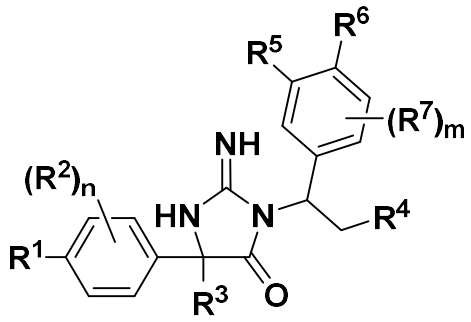
La presente divulgación se refiere a nuevos compuestos para uso en el tratamiento de una infección viral por *Retroviridae* que incluye una infección causada por el virus VIH. La presente divulgación también se refiere a productos intermedios para su preparación y a composiciones farmacéuticas que contienen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

ESTADO DEL ARTE

La infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y las enfermedades relacionadas son un problema de salud pública importante en todo el mundo. El virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) codifica tres enzimas que son necesarias para la replicación viral: transcriptasa inversa, 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 de la IP sufren de altas tasas de metabolismo hepático, lo que puede requerir la administración conjunta 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 VIH. Por consiguiente, en una realización, la invención proporciona un compuesto de Fórmula I:



I

donde las variables (R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, m, y n) mostradas se definen a continuación.

R^1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, Alquinilo C_{2-6}, -OR^a, heteroarilo de 5-10 miembros, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo de 5-10 miembros y cicloalquilo de 3-10 miembros, donde cada heteroarilo de 5-10 miembros, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo de 6-10 miembros y cicloalquilo de 3-10 miembros está opcionalmente sustituido con 1-5 grupos R^{20}.

Cada R^2 está opcionalmente sustituido con hidrógeno, alquilo C_{1-6}, $–NR^aR^b$, halógeno, ciano, o $–OR^a$, donde el alquilo C_{1-6}, está opcionalmente sustituido con 1-5 grupos R^{20}; o R^1 y R^2 junto con los átomos a los que están unidos forman un heteroarilo opcionalmente sustituido con 1-5 grupos R^{20}. Aquí, n es cualquiera de 0, 1, o 2.

R^3 es alquilo C_{1-6}, alquinilo C_{2-6}, o cicloalquilo de 3-10 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1-5 grupos R^{20}.

R^4 se selecciona del grupo que consiste en $-C(O)R^a$, $–C(O)OR^a$, $–C(O)NR^aR^b$, $–OC(O)NR^aR^b$, $–NR^aC(O)R^b$, $–NR^aC(O)OR^b$, $–S(O)_{0-2}R^a$, $–S(O)_2NR^aR^b$, $–NR^aS(O)_2R^b$, $–NR^aS(O)_{1-2}$ o ^{b}, $–OS(O)_{1-2}NR^a$ R^b o $–OR^a$.

R^5 se selecciona del grupo que consiste en ciano, halógeno y heteroarilo de 5-10 miembros, donde el heteroarilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con 1-5 grupos R^{20}.

R^6 es hidrógeno, halógeno, ciano, haloalcoxi C_{1-3}, $-C(O)NR^aR^b$, o heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido con 1-5 grupos R^{20}.

Cada R^7 está opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, $–NR^aR^b$, halógeno, ciano, arilo de 5-10 miembros, cicloalquilo de 3-6 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros y heterociclilo de 3-12 miembros, donde cada alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, arilo de 5-10 miembros, cicloalquilo de 3-6 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros y heterociclilo de 3-12 miembros está opcionalmente sustituido con 1-5 grupos R^{20}. Aquí, m es cualquiera de 0 o 1.

Cada R^a y R^b está opcionalmente sustituido con H, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo de 3-10 miembros, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-10

miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con de uno a cinco grupos R^{21}; o R^a y R^b junto con los átomos a los que están unidos forman una heterociclilo de 3-12 miembros opcionalmente sustituido con uno a cinco grupos R^{21}.

Cada R^{20} se selecciona independientemente del grupo que consiste alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo de 3-10 miembros, alcoxi C_{1-6} , heterociclilo de 3-12 miembros, arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, halógeno, oxo, $–OR^a$, $–C(O)R^a$, $–C(O)OR^a$, $–C(O)NR^aR^b$, $–OC(O)NR^aR^b$, $–NR^aR^b$, $–NR^aC(O)R^b$, $–NR^aC(O)OR^b$, $–S(O)_{0-2}R^a$, $–S(O)_2NR^aR^b$, $–NR^aS(O)_2R^b$, $–N_3$, –CN, o $–NO_2$, o dos grupos R^{20} anexados al mismo grupo pueden unirse para formar un anillo cicloalquilo C_{3-10} o heterociclilo de 3-12 miembros fusionado, espiro o con puente, en donde cada alquilo C_{1-6}, cicloalquilo de 3-10 miembros, alcoxi C_{1-6}, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo de 5-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con de uno a cinco halógeno, oxo, $–OR^a$, $–C(O)R^a$, $–C(O)OR^a$, $–C(O)NR^aR^b$, $–OC(O)NR^aR^b$, $–NR^aR^b$, $–NR^aC(O)R^b$, $–NR^aC(O)OR^b$, $–S(O)_{0-2}R^a$, $–S(O)_2NR^aR^b$, $–NR^aS(O)_2R^b$, $–N_3$, –CN, heterociclilo de 3-12 miembros, o $–NO_2$.

Cada R^{21} está opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo de 3-10 miembros, alcoxi C_{1-6}, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, hidroxilo, amino, $–S(O)_2$-CH_3, amino alquilo C_{1-6}, -CN o halógeno.

Cada una de las variaciones para la Fórmula I descritas anteriormente puede incluir además una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

También se proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica que además comprende 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 divulgación se refiere a un artículo de fabricación que comprende una dosis unitaria de un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

También se proporciona un compuesto descrito aquí, 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 el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho compuesto a un sujeto que lo necesite.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

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

Abreviatura	Significado
°C	Grado Celsius
ATP	Adenosina-5'-trifosfato
aq	acuoso
AcOH	Ácido acético
calc’d	Calculado
compd	Compuesto
d	Doblete
dd	Doblete de Dobletes
DCE	1,2-dicloroetano
DCM	Diclorometano

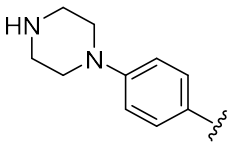
DIPEA	N, N-diisopropiletilamina
DME	1,2-dimetoxietano
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
dppf	1,1'-bis (difenilfosfino) ferroceno
EGTA	Etilenglicol ácido tetraacético
EtOAc	Acetato de etilo
equiv/eq	Equivalentes
ESI	ionización por electrospray
Ac	Acetato
Et	Etilo
g	Gramos
HATU	Hexafluorofosfato de 2- (7-aza-1H-benzotriazol -1-il) - 1,1,3,3- tetrametiluronio
hERG	Gen relacionado Eter-à-go-go humano
HPLC	Cromatografía líquida de alto rendimiento
h/hr	Horas
Hz	Hertz
IC_{50}	La concentración inhibitoria máxima media
J	Constante de acoplamiento
Kg	Kilogramo

M	Molar
m	multiplete
m/z	Relación masa-carga
M+	Pico de masa
M+H	Pico de masa más hidrógeno
Me	Metilo
MeOH	Alcohol metílico/metanol
mg	Milligramo
MHz	Megahertz
min/m	Minuto
ml/mL	Millilitro
mM	Millimolar
mmol	Millimole
MS	Espectroscopia de masas
mw	Microonda
N	Normal
mol	Mol
nM	Nanomolar
nmol	Nanomol
NMP	N-metilpirrolidinona
RMN	Resonancia magnética nuclear

Ph	Fenilo
ppm	Partes por millón
prep	Preparativo
Rf	Factor de retencion
RP	Fase inversa
RT/rt	Temperatura ambiente
s	Segundo
s	Singlete
t	Triplete
TEA	Trietilamina
TFA	Ácido trifluoroacético
TLC	Cromatografía de capa fina
TMS	trimetilsililo
WT	Tipo salvaje
δ	Cambio 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 utilizados en este documento tienen el mismo significado que entiende comúnmente un experto en la técnica. Se debe tener en cuenta que, tal como se utiliza en el presente documento y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "a", "y", y "el/la" incluyen referentes plurales, a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Así, por ejemplo, la referencia a "el compuesto" incluye una pluralidad de dichos compuestos y la referencia a "el ensayo" incluye referencia a uno o más ensayos y equivalentes de los mismos conocidos por los expertos en la técnica, 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 o dinario. 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 enlace opcional. 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 de x (por ejemplo, 1) a y (por ejemplo, 6) átomos de carbono, uno o más de los cuales, en ciertos grupos (por ejemplo, heteroalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, etc.), pueden reemplazarse con uno o más heteroátomos o grupos heteroatomicos. 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 de"x-y miembros", donde x y y son rangos numéricos, como "heterociclilo de 3 a 12 miembros", se refiere a un anillo que contiene átomos de x-y (por ejemplo, 3-12), del cual hasta el 80% puede ser heteroátomos, como N, O, S, P, y los átomos restantes son carbono.

Además, ciertos nombres químicos alternativos de uso común pueden o no pueden usarse. Por ejemplo, un grupo divalente como un grupo "alquilo" divalente, un grupo "arilo" divalente, etc., también puede denominarse un grupo "alquileno" o un grupo "alquilenilo", o un grupo alquililo, un grupo "arileno" o un grupo "arilenilo", o grupo arililo, respectivamente.

"Un compuesto descrito en el presente documento" o "un compuesto de la presente divulgación" 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 se limitan 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-il (iso-butil), 2-metil-propan-2-il (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 no se limitan a 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 no se limitan a etinilo (-C≡C-), propargilo (-CH_2C≡C-), (*E*)-pent-3-en-1-inil, 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 solo anillo aromático de todo carbono o un sistema de anillo de carbono condensado múltiple en el que al menos uno de los anillos es aromático. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, un grupo arilo tiene 6 a 20 átomos de carbono, 6 a 14 átomos de carbono, o 6 a 12 átomos de carbono. Arilo incluye un radical fenilo. Aril también incluye múltiples sistemas de anillos

condensados (por ejemplo, sistemas de anillos que comprenden 2, 3 o 4 anillos) que tienen aproximadamente 9 a 20 átomos de carbono en los cuales al menos un anillo es aromático y en donde los otros anillos pueden ser aromáticos o no aromáticos (es decir, carbociclo). Dichos sistemas de anillos condensados múltiples están opcionalmente con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos oxo en cualquier parte del carbociclo del sistema de anillos condensados múltiples. Los anillos del sistema de anillo condensado múltiple se pueden conectar entre sí mediante enlaces fusionados, espirales y puenteados cuando lo permitan los requisitos de valencia. También debe entenderse que cuando se hace referencia a un determinado arilo miembro de rango atómico (por ejemplo, arilo de 6-10 miembros), el rango atómico 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 no se limitan a, aquellos grupos derivados de acenaftileno, antraceno, azuleno, benceno, criseno, un anión ciclopentadienilo, naftaleno, fluoranteno, fluoreno, indano, perileno, fenileno, fenanteno, 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.

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

El término "cicloalquilo" se refiere a un solo anillo de carbono saturado o parcialmente insaturado que tiene de 3 a 20 átomos de carbono anulares (es decir, cicloalquilo C_{3-20}), por ejemplo de 3 a 12 átomos anulares, por ejemplo de 3 a 10 átomos anulares. El término "cicloalquilo" también incluye múltiples sistemas de anillos de carbono condensados, saturados y parcialmente insaturados (por ejemplo, sistemas de anillos que comprenden 2, 3 o 4 anillos carbocíclicos). Por consiguiente, 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, carbociclos tricíclicos y tetracíclicos con hasta aproximadamente 20 átomos de carbono anulares). Los anillos de un sistema de anillo condensado múltiple pueden conectarse entre sí mediante enlaces fusionados, espirales y puenteados cuando lo permitan los requisitos de

valencia. 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 refieren 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 no se limitan a, –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 están reemplazados por átomos de flúor.

"Alcoxi" o "alcoxilo" se refiere a un resto de la fórmula -O-alquilo, en donde la porción alquilo es como se definió anteriormente. Por ejemplo, el alcoxi $C_{1\text{-}4\ grupos}$ se refiere a un resto que tiene un grupo alquilo de 1-4 grupos carbonos unido al oxígeno. "Haloalcoxi" o "haloalcoxilo" se refiere a un resto de la fórmula -O-haloalquilo, en donde la porción de haloalquilo es como se define anteriormente. Por ejemplo, el alcoxi $C_{1\text{-}4\ grupos}$ se refiere a un resto que tiene 1-4 grupos grupo halógenoalquilo 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) se reemplazan independientemente con el mismo o diferente grupo heteroátomo o heteroatómico. Los heteroátomos incluyen, pero no se limitan a, N, P, O, S, etc. Los grupos heteroatómicos incluyen, pero no se limitan 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 no se limitan a, -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 carbonos y hasta cuatro tres heteroátomos, por ejemplo, de 1 a 6 carbonos y de 1 a 2 heteroátomos.

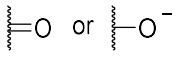
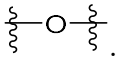
"Heteroarilo" se refiere a un grupo arilo mono o multicíclico en el que uno o más de los átomos de carbono aromáticos (y cualquier átomo de hidrógeno asociado) se reemplazan independientemente con el mismo o diferente grupo heteroátomo o heteroatómico, como se define anteriormente. Los sistemas de anillos multicíclicos están incluidos en el

heteroarilo y pueden unirse al anillo con el heteroátomo o el anillo arilo. Los grupos heteroarilo incluyen, pero no se limitan 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, pirina, pirazina, pirazol, piridazina, piridina, piridina, piridona, pirimidina, pirrol, pirrolizina, quinazolina, quinolina, quinolizina, quinoxalina, tetrazol, tiadiazol, tiazol, tiofeno, triazol, xanteno y similares. Los grupos de 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 anillo múltiple no aromático que tiene al menos un heteroátomo en el anillo (es decir, al menos un heteroátomo anular seleccionado a partir 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 anulares átomos. Por lo tanto, el término incluye anillos individuales saturados o parcialmente insaturados (por ejemplo, anillos de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros) que tienen de aproximadamente 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 anillo condensado múltiple (por ejemplo, heterociclilo bicíclico) se pueden conectar entre sí mediante enlaces fusionados, espiro y puenteados cuando los requisitos de valencia lo permitan. Los heterociclos incluyen, pero no se limitan a, grupos derivados de azetidina, aziridina, imidazolidina, morfolina, oxirano (epóxido), oxetano, piperazina, piperidina, pirazolidina, glutopenfenocopía de laca de la esperma, la germinación de la germinación, la germinación de la germinación, la germinación de la germinación, la germinación de la germinación, la germinación de la germinación, la germinación de la droga. - 1,1-dióxido de tiopirano, 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, incluidos sistemas de anillos fusionados con un anillo aromático y un anillo no

aromático, pero no sistemas de anillos completamente aromáticos. Los ejemplos incluyen dihidroquinolinas, v.g. 3,4-dihidroquinolina, dihidroisoquinolinas, p. Ej. 1,2-dihidroisoquinolina, dihidroimidazol, tetrahidroimidazol, etc., indolina, isoindolina, isoindolonas (por ejemplo, isoindolin-1-one), isatin, dihydrophthalazine, quinolinone, spiro [cyclopropane-1,1'-isoindolin] -3'-one, y similares. Ejemplos adicionales de heterociclos incluyen 3,8-diazabiciclo [3.2.1] octanilo, 2,5-diazabiciclo [2.2.1] heptanilo, 3,6-diazabiciclo [3.1.1] heptanilo, 3-oxa-7,9-diazabiciclo [3.3.1] nonanilo y hexahidropirazino [2,1-c] [1,4] oxazinilo, por ejemplo.

"Hidrógeno" o "H" utilizado aquí puede ser hidrógeno o los hidrógenos dentro de cualquier grupo descrito pueden ser sustituidos con deuterio.

“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. En algunas realizaciones, oxo se refiere a un enlazador de oxígeno:  .

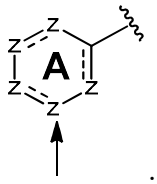
Se entiende que pueden usarse combinaciones de grupos químicos y que serán reconocidas por los expertos en la técnica. Por ejemplo, el grupo "hidroxialquilo" se referiría a un grupo hidroxilo unido a un grupo alquilo. Un gran número de tales combinaciones pueden ser fácilmente contempladas. Ejemplos adicionales de combinaciones de sustituyentes utilizados en este documento incluyen: alquilaminocarbonilo C_{1-6} (por ejemplo, CH3CH2NHC (O) -) alcoxicarbonilo C_{1-6} (por ejemplo, CH_3-O-C (O) -), heterociclil-alquilo C_{1-6} (por ejemplo, piperazinilo-CH_2)

Alquilsulfonil C_{1-6}-heterociclilo de 5-7 miembros (por ejemplo, $CH_3S(O)_2$-morfolinil-), heterociclilo de 5-7 miembros alcoxiC_{1-6} alcoxi de 5-7 miembros heterocicliloxi, (4-7 miembros heterociclilo) -4-7 miembros heterociclilo (por ejemplo, oxetanil-pirrolidinil-), cicloalquilaminocarbonilo C_{3-6} (por ejemplo, ciclopropil-NH-C(O)-), Heterociclil-alquiniloC_{2-6} de 5-7 miembros (por ejemplo, N-piperazinil-$CH_2C{\equiv}CCH_2$-), y arilaminocarbonilo C_{6-10} (por ejemplo, fenil-NH-C(O)-).

"Spiro" se refiere a un sustituyente de anillo que está unido por dos enlaces en el mismo

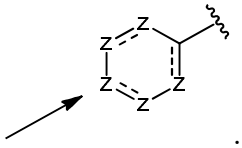
átomo de carbono. Ejemplos de grupos espiro incluyen 1,1-dietilciclopentano, dimetil-dioxolano y 4-bencil-4-metilpiperidina, en donde el ciclopentano y la piperidina, respectivamente, son los sustituyentes espiro. Cuando los sustituyentes (grupos R) se unen (por ejemplo, cuando R7 y R8 se unen) se pueden 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) se adjunta y se muestra a continuación con una flecha, donde z representa un carbono átomo o nitrógeno:



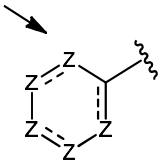
.

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



.

De manera similar, la posición o *to* 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 "un estereoisómero" se refiere a cualquiera de las diversas configuraciones estéreo isoméricas 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 del compuesto.

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

Los "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 de acuerdo con el sistema Cahn-Ingold-Prelog R-S. Cuando un compuesto es un enantiómero puro, la estereoquímica de cada carbono quiral se puede especificar mediante R o S. Los compuestos resueltos cuya configuración absoluta es desconocida se pueden designar (+) o (-) dependiendo de la dirección (dextro o levorotatoria) en la que giran la luz polarizada plana en la longitud de onda de la línea D de sodio. Algunos de los compuestos descritos en este documento contienen uno o más centros asimétricos y, por lo tanto, pueden dar lugar a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisómeras que pueden definirse, en términos de estereoquímica absoluta, como (R)- o (S)-. La presente invención pretende incluir todos los isómeros posibles, incluidas las mezclas racémicas y escalémicas, las formas ópticamente puras y las mezclas intermedias. Cuando la quiralidad no se especifica pero está presente, se entiende que la realización se dirige a la forma específica diastereomérica o enantioméricamente enriquecida; o una mezcla racémica o escalémica de dicho (s) compuesto (s). Como se usa en el presente documento, "mezcla escalémica" es una mezcla de estereoisómeros en una proporción distinta de 1: 1. Los isómeros ópticamente activos (R) y (S) 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 la 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 se represente que los compuestos representados en el presente documento tienen una estereoquímica particular, un experto en la técnica entenderá que tales compuestos pueden contener algunos niveles detectables o no detectables de compuestos que comparten la misma estructura, pero que tienen una estereoquímica diferente.

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

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

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

"Excipiente farmacéuticamente aceptable" incluye, sin limitación, cualquier adyuvante, portador, excipiente, deslizante, agente edulcorante, diluyente, conservante, colorante/colorante, potenciador del sabor, surfactante, agente humectante, agente dispersante, agente de suspensión, estabilizador, agente isotónico, disolvente, o emulsionante que ha sido aprobado por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos como aceptable para 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 o iginal. 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 o gánicos tales como ácido acético, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido canforsulfónico, ácido cítrico, ácido etanosulfónico, ácido fumárico, ácido glucoheptónico, 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 las sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto o iginal se reemplaza por un ion metálico, por ejemplo, un ion de metal alcalino, un ion alcalinotérreo, o un ion de aluminio; o se coordina con una base o gánica como dietanolamina, trietanolamina, N-metilglucamina y similares.

También se incluyen en esta definición las sales de amonio y las sales de amonio cuaternizadas o sustituidas. Se pueden encontrar listas no limitativas representativas de sales farmacéuticamente aceptables en S.M. Berge et al., J. Pharma Sci., 66(1), 1-19 (1977), y Remington: The Science y Practice of Pharmacy, R. Hendrickson, ed., 21st edition, Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, (2005), at p. 732, Table 38-5, los cuales se incorporan aquí como referencia en este 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, al administrarse al cuerpo humano, se convierte en el fármaco principal biológicamente activo de acuerdo con alguna vía química o enzimática.

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

Como se usa en el presente documento, "tratamiento" o "tratamiento" es un enfoque para obtener resultados beneficiosos o deseados. Para los fines de la presente divulgación, los resultados beneficiosos o deseados incluyen, entre otros, el alivio de un síntoma y / o la disminución de la extensión de un síntoma y/o la prevención de un empeoramiento de un síntoma asociado con una enfermedad o afección. En una realización, "tratamiento" o "tratamiento" incluye uno o más de los siguientes: a) inhibición de la enfermedad o condición (por ejemplo, disminución de uno o más síntomas resultantes de la enfermedad o condición, y / o disminución del alcance de la enfermedad o condición); b) retrasar o detener el desarrollo de uno o más síntomas asociados con la enfermedad o condición (por ejemplo, estabilizar la enfermedad o condición, retrasar el empeoramiento o la progresión de la enfermedad o condición); y/o c) aliviar la enfermedad o afección, 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 este documento, "retrasar" el desarrollo de una enfermedad o afección significa diferir, dificultar, retardar, retardar, estabilizar y / o posponer el desarrollo de la

enfermedad o afección. Este retraso puede ser de diferentes períodos de tiempo, dependiendo de la historia de la enfermedad y / o del sujeto tratado. Como es evidente para un experto en la técnica, un retraso suficiente o significativo puede, en efecto, abarcar la prevención, ya que el sujeto no desarrolla la enfermedad o afección. 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 determinado y/o reduce la extensión de la enfermedad en un marco de tiempo determinado, en comparación con no utilizar el método. Estas 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 de VIH + de un sujeto y evaluar el recuento de células T del sujeto u otra indicación de desarrollo de SIDA, como fatiga extrema, pérdida de peso, diarrea persistente, fiebre alta, ganglios linfáticos inflamados en el cuello, axilas o ingle, o presencia de Una condición oportunista que se sabe que está asociada con el SIDA (por ejemplo, una condición que generalmente no está presente en sujetos con sistemas inmunes funcionales pero que ocurre en pacientes con SIDA). El desarrollo también puede referirse a la progresión de la enfermedad que puede ser inicialmente indetectable e incluye ocurrencia, recurrencia y aparición.

Como se usa en el presente documento, "prevención" o "prevención" se refiere a un régimen que protege contra la aparición de la enfermedad o trastorno, de manera que los síntomas clínicos de la enfermedad no se desarrollan. Por lo tanto, "prevención" se refiere a la administración de una terapia (por ejemplo, la administración de una sustancia terapéutica) a un sujeto antes de que se detecten signos de la enfermedad en el sujeto(por ejemplo, la administración de una sustancia terapéutica a un sujeto en ausencia de agente infeccioso detectable (por ejemplo, virus) en el sujeto). El sujeto puede ser un individuo con 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 la aparición de la enfermedad o trastorno. Por lo tanto, el término "prevenir la infección por VIH" se refiere a administrar a un sujeto que no tiene una infección detectable por VIH una sustancia terapéutica anti-VIH. Se entiende que el sujeto de la terapia preventiva contra el VIH puede ser una persona con riesgo de contraer el virus del VIH. Además, se entiende que la prevención puede no resultar en una protección completa contra la aparición 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 resultar en la eliminación completa del riesgo de desarrollar la enfermedad o trastorno.

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

Como se usa en el presente documento, el término "cantidad terapéuticamente eficaz" o "cantidad efectiva" se refiere a una cantidad que es efectiva 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 en una cantidad que sea efectiva para proteger contra la contratación o aparición 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 eficaz puede estar en una o más dosis, es decir, se puede requerir una dosis única o dosis múltiples para lograr el resultado de tratamiento deseadoSe puede considerar una cantidad efectiva en el contexto de administrar uno o más agentes terapéuticos, y se puede considerar que se administra un solo agente en una cantidad efectiva si, junto con uno o más 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.

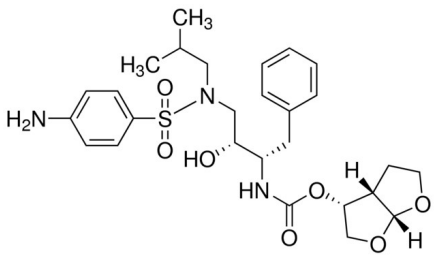
También se proporcionan compuestos en los que de 1 a n átomos de hidrógeno

especificados o no especificados unidos a un átomo de carbono pueden reemplazarse por un átomo de deuterio o D, en el que 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 radiactivo del átomo de hidrógeno. Dichos compuestos exhiben 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. Ver, 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 pueden incorporarse 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. Sustitución con isótopos emisores de positrones, tales como ^{11}C, ^{18}F, ^{15}O y ^{13}N, puede ser útil en estudios de tomografía por emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor de sustrato. Los compuestos marcados isotópicamente de Fórmula (Ia) o (Ib), pueden prepararse generalmente mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o por procesos análogos a los descritos en los Ejemplos que se exponen a continuación, utilizando un reactivo marcado isotópicamente apropiado en lugar del reactivo no marcado previamente empleado.

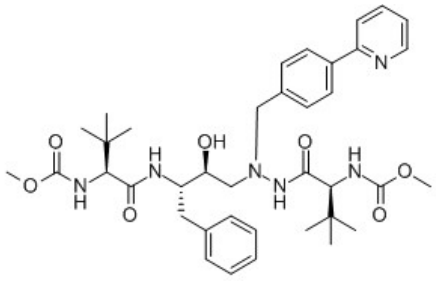
Además, los compuestos descritos en el presente documento pueden unirse covalentemente a un sustituyente de polietilenglicol (PEG), es decir, "pegilado" para mejorar los perfiles farmacocinéticos y metabólicos.

Como se menciona aquí, darunavir es un inhibidor de la proteasa del VIH que tiene la estructura:



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

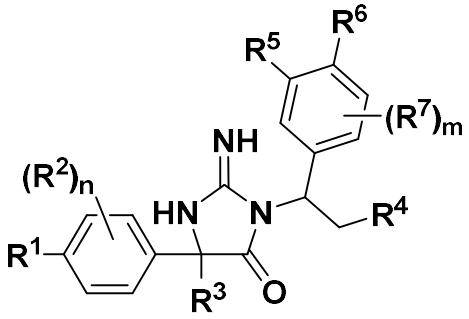
Como se menciona aquí, atazanavir es un inhibidor de la proteasa del VIH que tiene la estructura:



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

COMPUESTOS

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



I

en donde,

n es 0-2;

m es 0-1;

R^1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquinilo C_{2-6}, -OR^a, heteroarilo de 5-10 miembros, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo de 5-10 miembros y cicloalquilo de 3-10 miembros, en donde cada alquinilo C_{2-6}, heteroarilo de 5-10 miembros, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo de 6-10 miembros y cicloalquilo de 3-10 miembros está opcionalmente sustituido con 1-5 grupos R^{20};

cada R^2 está opcionalmente sustituido con hidrógeno, alquilo C_{1-6}, $–NR^aR^b$, halógeno, ciano, y $–OR^a$, donde el alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con 1-5 grupos R^{20}; o R^1 y R^2 junto con los átomos a los que están unidos forman un heteroarilo opcionalmente sustituido con 1-5 grupos R^{20};

R^3 es alquilo C_{1-6}, alquinilo C_{2-6}, o cicloalquilo de 3-10 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1-5 grupos R^{20};

R^4 se selecciona del grupo que consiste en -$C(O)R^a$, $–C(O)OR^a$, $–C(O)NR^aR^b$, $–OC(O)NR^aR^b$, $–NR^aC(O)R^b$, $–NR^aC(O)OR^b$, $–S(O)_{0-2}R^a$, $–S(O)_2NR^aR^b$, $–NR^aS(O)_2R^b$, $–NR^aS(O)_{1-2}$ o ^{b}, $–OS(O)_{1-2}NR^a$ R^b y $–OR^a$;

R^5 se selecciona del grupo que consiste en ciano, halógeno y heteroarilo de 5-10 miembros, donde el heteroarilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con 1-5 grupos R^{20};

R^6 es hidrógeno, halógeno, ciano, haloalcoxi C1-3, -$C(O)NR^aR^b$, o heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido con 1-5 grupos R^{20};

cada R^7 está opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6} , $–NR^aR^b$, halógeno, ciano, arilo de 5-10 miembros, cicloalquilo de 3-6 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros y heterociclilo de 3-12 miembros, en donde cada alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6} , arilo de 5-10 miembros, cicloalquilo de 3-6 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros y heterociclilo de 3-12 miembros está opcionalmente sustituido con 1-5 grupos R^{20};

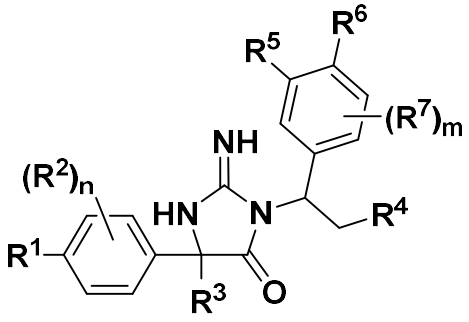
cada R^a y R^b está opcionalmente sustituido con H, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo de 3-10 miembros, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo de 6-10 miembros, y heteroarilo de 5-10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con de uno a cinco grupos R^{21}; o R^a y R^b junto con los átomos a los que están unidos forman una heterociclilo de 3-12 miembros opcionalmente sustituido con uno a cinco grupos R^{21} grupos;

cada R^{20} se selecciona independientemente del grupo que consiste alquilo C_{1-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo de 3-10 miembros, alcoxi C_{1-6}, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, halógeno, oxo, $–OR^a$, $–C(O)R^a$, $–C(O)OR^a$, $–C(O)NR^aR^b$, $–OC(O)NR^aR^b$, $–NR^aR^b$, $–NR^aC(O)R^b$, $–NR^aC(O)OR^b$, $–S(O)_{0-2}R^a$, $–S(O)_2NR^aR^b$, $–NR^aS(O)_2R^b$, $–N_3$, –CN, y $–NO_2$, o dos grupos R^{20} anexados al mismo grupo pueden unirse para formar un anillo cicloalquilo C_{3-10} o heterociclilo de 3-12 miembros fusionado, espiro o con puente, en donde cada alquilo C_{1-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo de 3-10 miembros, alcoxi C_{1-6} , heterociclilo de 3-12 miembros, arilo de 5-10 miembros, y heteroarilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con de uno a cinco halógeno, oxo, $–OR^a$, $–C(O)R^a$, $–C(O)OR^a$, $–C(O)NR^aR^b$, $–OC(O)NR^aR^b$, $–NR^aR^b$, $–NR^aC(O)R^b$, $–NR^aC(O)OR^b$, $–S(O)_{0-2}R^a$, $–S(O)_2NR^aR^b$, $–NR^aS(O)_2R^b$, $–N_3$, –CN, heterociclilo de 3-12 miembros, haloalquilo C_{1-6}, arilo de 6-10 miembros, y $–NO_2$; y

cada R^{21} está opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo de 3-10 miembros, alcoxi C_{1-6} , heterociclilo de 3-12 miembros, arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, hidroxilo, amino, $–S(O)_2-CH_3$, alquilamino C_{1-6}, -CN y halógeno;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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



I

En donde,

n es 0-2;

m es 0-1;

R^1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquinilo C_{2-6}, -OR^a, heteroarilo de 5-10 miembros, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo de 6-10 miembros y cicloalquilo de 3-10 miembros, en donde cada heteroarilo de 5-10 miembros, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo de 6-10 miembros y cicloalquilo de 3-10 miembros está opcionalmente sustituido con 1-5 grupos R^{20};

cada R^2 está opcionalmente sustituido con hidrógeno, alquilo C_{1-6}, $–NR^aR^b$, halógeno, ciano, o $–OR^a$, donde el alquilo C1-6, está opcionalmente sustituido con 1-5 grupos R^{20}; o R^1 y R^2 junto con los átomos a los que están unidos forman un heteroarilo opcionalmente sustituido con 1-5 grupos R^{20};

R^3 es alquilo C_{1-6}, alquinilo C_{2-6}, o cicloalquilo C_{3-10}, cada uno opcionalmente sustituido con 1-5 grupos R^{20};

R^4 se selecciona del grupo que consiste en $-C(O)R^a$, $–C(O)OR^a$, $–C(O)NR^aR^b$, $–OC(O)NR^aR^b$, $–NR^aC(O)R^b$, $–NR^aC(O)OR^b$, $–S(O)_{0-2}R^a$, $–S(O)_2NR^aR^b$, $–NR^aS(O)_2R^b$, $–NR^aS(O)_{1-2}$ o ^{b}, $–OS(O)_{1-2}NR^aR^b$, o $–OR^a$;

R^5 se selecciona del grupo que consiste en ciano, halógeno y heteroarilo de 5-10 miembros, donde el heteroarilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con 1-5 grupos R^{20};

R^6 es hidrógeno, halógeno -CN, $-C(O)NR^aR^b$, haloalcoxi C_{1-3}, o heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido con 1-5 grupos R^{20};

cada R^7 está opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6} , $–NR^aR^b$, halógeno, ciano, arilo de 5-10 miembros, cicloalquilo de 3-6 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros y heterociclilo de 3-12 miembros, en donde cada alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6} , arilo de 5-10 miembros, cicloalquilo de 3-6 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros y heterociclilo de 3-12 miembros está opcionalmente sustituido con 1-5 grupos R^{20};

cada R^a y R^b está opcionalmente sustituido con H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo de 3-10 miembros, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con

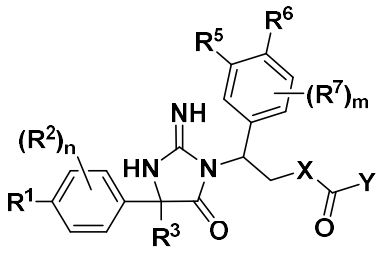
de uno a cinco grupos R^{21}; o R^a y R^b junto con los átomos a los que están unidos forman una heterociclilo de 3-12 miembros opcionalmente sustituido con uno a cinco grupos R^{21};

cada R^{20} se selecciona independientemente del grupo que consiste alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo de 3-10 miembros, alcoxi C_{1-6}, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, halógeno, oxo, $–OR^a$, $–C(O)R^a$, $–C(O)OR^a$, $–C(O)NR^aR^b$, $–OC(O)NR^aR^b$, $–NR^aR^b$, $–NR^aC(O)R^b$, $–NR^aC(O)OR^b$, $–S(O)_{0-2}R^a$, $–S(O)_2NR^aR^b$, $–NR^aS(O)_2R^b$, $–N_3$, –CN, o $–NO_2$, o dos R^{20} grupos anexados al mismo grupo pueden unirse para formar un anillo cicloalquilo C_{3-10} o heterociclilo de 3-12 miembros fusionado, espiro o con puente, en donde cada alquilo C_{1-6}, cicloalquilo de 3-10 miembros, alcoxi C_{1-6} , heterociclilo de 3-12 miembros, arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con de uno a cinco halógeno, oxo, $–OR^a$, $–C(O)R^a$, $–C(O)OR^a$, $–C(O)NR^aR^b$, $–OC(O)NR^aR^b$, $–NR^aR^b$, $–NR^aC(O)R^b$, $–NR^aC(O)OR^b$, $–S(O)_{0-2}R^a$, $–S(O)_2NR^aR^b$, $–NR^aS(O)_2R^b$, $–N_3$, –CN, heterociclilo de 3-12 miembros, o $–NO_2$; y

cada R^{21} está opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo de 3-10 miembros, alcoxi C_{1-6} , heterociclilo de 3-12 miembros, arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, hidroxilo, amino, $–S(O)_2-CH_3$, aminoalquil C1-6, -CN o halógeno;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto de Fórmula (I_a):



(I_a)

en donde,

n es 0-2;

m es 0-1;

R^1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquinilo C_{2-6}, -OR^a, heteroarilo de 5-10 miembros, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo de 6-10 miembros y cicloalquilo de 3-10 miembros, en donde cada heteroarilo de 5-10 miembros, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo de 6-10 miembros y cicloalquilo de 3-10 miembros está opcionalmente sustituido con 1-5 grupos R^{20};

cada R^2 está opcionalmente sustituido con hidrógeno, ciano, alquilo C_{1-6}, $–NR^aR^b$, halógeno o $–OR^a$, donde el alquilo C_{1-6}, está opcionalmente sustituido con 1-5 grupos R^{20}; o donde R^1 y R^2 junto con los átomos a los que están unidos, forman un heteroarilo opcionalmente sustituido con 1-5 grupos R^{20};

R^3 es alquilo C_{1-6}, alquinilo C_{2-6}, o cicloalquilo C_{3-10}, cada uno opcionalmente sustituido con 1-5 grupos R^{20};

X es oxo o NR^a;

Y es $–NR^aR^b$;

R^5 se selecciona del grupo que consiste en ciano, halógeno y heteroarilo de 5-10 miembros, donde el heteroarilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con 1-5 grupos R^{20};

R^6 es hidrógeno, halógeno, -CN, haloalcoxi C1-3, $-C(O)NR^aR^b$, o heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido con 1-5 grupos R^{20};

cada R^7 está opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, $–NR^aR^b$, halógeno, ciano, arilo de 5-10 miembros, cicloalquilo de 3-6 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros y heterociclilo de 3-12 miembros, en donde cada alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, arilo de 5-10 miembros, cicloalquilo de 3-6 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros y heterociclilo de 3-12 miembros está opcionalmente sustituido con 1-5 grupos R^{20};

cada R^a y R^b se selecciona independientemente del grupo que consiste H, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo de 3-10 miembros, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con

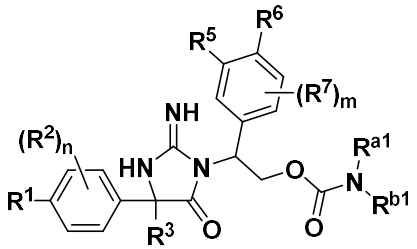
de uno a cinco grupos R^{21}; o R^a y R^b junto con los átomos a los que están unidos forman una heterociclilo de 3-12 miembros opcionalmente sustituido con uno a cinco grupos R^{21};

cada R^{20} está opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo de 3-10 miembros, alcoxi C1-6 , heterociclilo de 3-12 miembros, arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, halógeno, oxo, $–OR^a$, $–C(O)R^a$, $–C(O)OR^a$, $–C(O)NR^aR^b$, $–OC(O)NR^aR^b$, $–NR^aR^b$, $–NR^aC(O)R^b$, $–NR^aC(O)OR^b$, $–S(O)_{0-2}R^a$, $–S(O)_2NR^aR^b$, $–NR^aS(O)_2R^b$, $–N_3$, –CN, o $–NO_2$, o dos grupos R^{20} anexados al mismo grupo pueden unirse para formar un anillo cicloalquilo C_{3-10} o heterociclilo de 3-12 miembros fusionado, espiro o con puente, en donde cada alquilo C_{1-6}, cicloalquilo de 3-10 miembros, alcoxi C_{1-6} , heterociclilo de 3-12 miembros, arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con de uno a cinco halógeno, oxo, $–OR^a$, $–C(O)R^a$, $–C(O)OR^a$, $–C(O)NR^aR^b$, $–OC(O)NR^aR^b$, $–NR^aR^b$, $–NR^aC(O)R^b$, $–NR^aC(O)OR^b$, $–S(O)_{0-2}R^a$, $–S(O)_2NR^aR^b$, $–NR^aS(O)_2R^b$, $–N_3$, –CN, heterociclilo de 3-12 miembros, o $–NO_2$; y

cada R^{21} está opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo de 3-10 miembros, alcoxi C_{1-6} , heterociclilo de 3-12 miembros, arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, hidroxilo, amino, $–S(O)_2-CH_3$, aminoalquil C_{1-6}, -CN o halógeno;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas realizaciones, se proporciona un compuesto de Fórmula (I_b):



I_b

en donde,

n es 0-2;

m es 0-1;

R^1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquinilo C_{2-6}, -OR^a, heteroarilo de 5-10 miembros, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo de 6-10 miembros y cicloalquilo de 3-10 miembros, en donde cada heteroarilo de 5-10 miembros, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo de 6-10 miembros y cicloalquilo de 3-10 miembros está opcionalmente sustituido con 1-5 grupos R^{20};

cada R^2 está opcionalmente sustituido con hidrógeno, alquilo C_{1-6}, $–NR^aR^b$, halógeno, ciano, o $–OR^a$, donde el alquilo C1-6, está opcionalmente sustituido con 1-5 grupos R^{20}; o donde R^1 y R^2 junto con los átomos a los que están unidos forman un heteroarilo opcionalmente sustituido con 1-5 grupos R^{20};

R^3 es alquilo C1-6, alquinilo C_{1-6}, o cicloalquilo C_{3-10}, cada uno opcionalmente sustituido con 1-5 grupos R^{20};

R^5 se selecciona del grupo que consiste en ciano, halógeno y heteroarilo de 5-10 miembros, donde el heteroarilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con 1-5 grupos R^{20};

R^6 es hidrógeno, halógeno, -CN, haloalcoxi C1-3, $-C(O)NR^aR^b$, o heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido con 1-5 grupos R^{20};

cada R^7 está opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6} , $–NR^aR^b$, halógeno, ciano, arilo de 5-10 miembros, cicloalquilo de 3-6 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros y heterociclilo de 3-12 miembros, en donde cada alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6} , arilo de 5-10 miembros, cicloalquilo de 3-6 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros y heterociclilo de 3-12 miembros está opcionalmente sustituido con 1-5 grupos R^{20};

cada R^a y R^b se selecciona independientemente del grupo que consiste hidrógeno, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo de 3-10 miembros, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con de uno a cinco grupos R^{21}; o R^a y R^b junto con los átomos a los que están unidos forman una heterociclilo de 3-12 miembros opcionalmente sustituido con uno a cinco grupos R^{21};

cada R^{20} se selecciona independientemente del grupo que consiste alquilo C1-6, haloalquilo C1-6, cicloalquilo de 3-10 miembros, alcoxi C1-6 , heterociclilo de 3-12 miembros, arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, halógeno, oxo, $–OR^a$, $–C(O)R^a$, $–C(O)OR^a$, $–C(O)NR^aR^b$, $–OC(O)NR^aR^b$, $–NR^aR^b$, $–NR^aC(O)R^b$, $–NR^aC(O)OR^b$, $–S(O)_{0-2}R^a$, $–S(O)_2NR^aR^b$, $–NR^aS(O)_2R^b$, $–N_3$, –CN, o $–NO_2$, o dos grupos R^{20} anexados al mismo grupo pueden unirse para formar un anillo cicloalquilo C_{3-10} o heterociclilo de 3-12 miembros fusionado, espiro o con puente, en donde cada alquilo C_{1-6}, cicloalquilo de 3-10 miembros, alcoxi C_{1-6} , heterociclilo de 3-12 miembros, arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con de uno a cinco halógeno, oxo, $–OR^a$, $–C(O)R^a$, $–C(O)OR^a$, $–C(O)NR^aR^b$, $–OC(O)NR^aR^b$, $–NR^aR^b$, $–NR^aC(O)R^b$, $–NR^aC(O)OR^b$, $–S(O)_{0-2}R^a$, $–S(O)_2NR^aR^b$, $–NR^aS(O)_2R^b$, $–N_3$, –CN, heterociclilo de 3-12 miembros, o $–NO_2$;

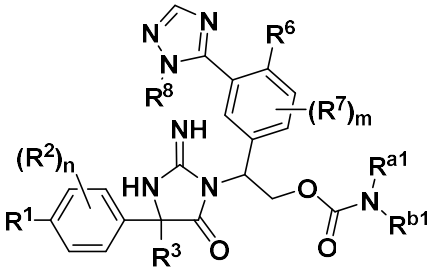
R^{a1} y R^{b1} cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo de 3-10 miembros, $-S(O)_2R^{21}$ cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno a cinco grupos R^{21}; o donde

R^{a1} y R^{b1} se adjuntan al mismo grupo para formar una heterociclilo de 3-12 miembros opcionalmente sustituido con de uno a cinco grupos R^{21}; y

cada R^{21} está opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo de 3-10 miembros, alcoxi C_{1-6}, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, hidroxilo, amino, $–S(O)_2-CH_3$, aminoalquil C_{1-6}, -CN o halógeno;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas realizaciones, se proporciona un compuesto de Fórmula (I_c):



I_c

en donde,

n es 0-2;

m es 0-1;

R^1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquinilo C_{2-6}, -OR^a, heteroarilo de 5-10 miembros, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo de 6-10 miembros y cicloalquilo de 3-10 miembros, en donde cada heteroarilo de 5-10 miembros, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo de 6-10 miembros y cicloalquilo de 3-10 miembros está opcionalmente sustituido con 1-5 grupos R^{20};

cada R^2 está opcionalmente sustituido con hidrógeno, ciano, alquilo C_{1-6}, $–NR^aR^b$, halógeno o $–OR^a$, donde el alquilo C1-6, está opcionalmente sustituido con 1-5 grupos R^{20}; o donde R^1 y R^2 junto con los átomos a los que están unidos, forman un heteroarilo opcionalmente sustituido con 1-5 grupos R^{20};

R^3 es alquilo C1-6, alquinilo C_{1-6}, o cicloalquilo de 3-10 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1-5 grupos R^{20};

R^6 es hidrógeno, halógeno, -CN, haloalcoxi C_{1-3}, $-C(O)NR^aR^b$, o heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido con 1-5 grupos R^{20};

cada R^7 está opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, $–NR^aR^b$, halógeno, ciano, arilo de 5-10 miembros, cicloalquilo de 3-6 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros y heterociclilo de 3-12 miembros, en donde cada alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, arilo de 5-10 miembros, cicloalquilo de 3-6 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros y heterociclilo de 3-12 miembros está opcionalmente sustituido con 1-5 grupos R^{20};

cada R^a y R^b se selecciona independientemente del grupo que consiste H, alquilo C1-6, cicloalquilo de 3-10 miembros, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con de uno a cinco grupos R^{21}; o R^a y R^b junto con los átomos a los que están unidos forman una heterociclilo de 3-12 miembros opcionalmente sustituido con uno a cinco grupos R^{21};

cada R^{20} se selecciona independientemente del grupo que consiste alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo de 3-10 miembros, alcoxi C_{1-6} , heterociclilo de 3-12

miembros, arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, halógeno, oxo, $–OR^a$, $–C(O)R^a$, $–C(O)OR^a$, $–C(O)NR^aR^b$, $–OC(O)NR^aR^b$, $–NR^aR^b$, $–NR^aC(O)R^b$, $–NR^aC(O)OR^b$, $–S(O)_{0-2}R^a$, $–S(O)_2NR^aR^b$, $–NR^aS(O)_2R^b$, $–N_3$, –CN, o $–NO_2$, o dos R^{20} grupos anexados al mismo grupo pueden unirse para formar un anillo cicloalquilo C_{3-10} o heterociclilo de 3-12 miembros fusionado, espiro o con puente, en donde cada alquilo C_{1-6}, cicloalquilo de 3-10 miembros, alcoxi C_{1-6}, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con de uno a cinco halógeno, oxo, $–OR^a$, $–C(O)R^a$, $–C(O)OR^a$, $–C(O)NR^aR^b$, $–OC(O)NR^aR^b$, $–NR^aR^b$, $–NR^aC(O)R^b$, $–NR^aC(O)OR^b$, $–S(O)_{0-2}R^a$, $–S(O)_2NR^aR^b$, $–NR^aS(O)_2R^b$, $–N_3$, –CN, heterociclilo de 3-12 miembros, o $–NO_2$;

R^8 es halógeno, oxo, -CN, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo de 3-6 miembros, $-COR^{21}$,

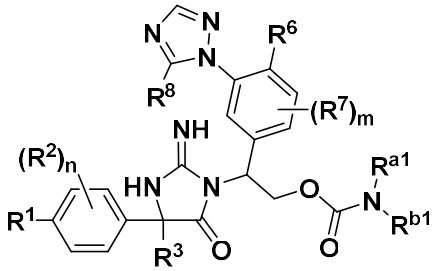
R^{a1} y R^{b1} cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo de 3-10 miembros, $-S(O)_2R^{21}$ cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno a cinco grupos R^{21}; o donde

R^{a1} y R^{b1} se adjuntan al mismo grupo para formar una heterociclilo de 3-12 miembros opcionalmente sustituido con de uno a cinco grupos R^{21}; y

cada R^{21} está opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo de 3-10 miembros, alcoxi C1-6 , heterociclilo de 3-12 miembros, arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, hidroxilo, amino, $–S(O)_2-CH_3$, aminoalquil C_{1-6}, -CN o halógeno;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas realizaciones, se proporciona un compuesto de Fórmula (I_d):



I_d

en donde,

n es 0-2;

m es 0-1;

R^1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquinilo C_{1-6}, -OR^{20}, heteroarilo de 5-10 miembros, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo de 6-10 miembros y cicloalquilo de 3-10 miembros, en donde cada heteroarilo de 5-10 miembros, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo de 6-10 miembros y cicloalquilo de 3-10 miembros está opcionalmente sustituido con 1-5 grupos R^{20};

cada R^2 está opcionalmente sustituido con hidrógeno, alquilo C_{1-6}, $–NR^aR^b$, halógeno, ciano, o $–OR^a$, donde el alquilo C_{1-6}, está opcionalmente sustituido con 1-5 grupos R^{20}; o donde R^1 y R^2 están vinculados a la forma a heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido con 1-5 grupos R^{20};

R^3 es alquilo C_{1-6}, Alquinilo C_{1-6}, o cicloalquilo de 3-10 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1-5 grupos R^{20};

R^6 es halógeno, -CN, haloalcoxi C_{1-3}, $-C(O)NR^aR^b$, o C_{3-6} heteroaril opcionalmente sustituido con 1-5 grupos R^{20};

cada R^7 está opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6} , $–NR^aR^b$, halógeno, ciano, arilo de 5-10 miembros, cicloalquilo de 3-6 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros y heterociclilo de 3-12 miembros, en donde cada alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, arilo de 5-10 miembros, cicloalquilo de 3-6 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros y heterociclilo de 3-12 miembros está opcionalmente sustituido con 1-5 grupos R^{20};

cada R^a y R^b se selecciona independientemente del grupo que consiste H; o alquilo C_{1-6}, cicloalquilo de 3-10 miembros, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con de uno a cinco grupos R^{21}; o R^a y R^b junto con los átomos a los que están unidos forman una heterociclilo de 3-12 miembros opcionalmente sustituido con uno a cinco grupos R^{21};

cada R^{20} se selecciona independientemente del grupo que consiste alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo de 3-10 miembros, alcoxi C_{1-6}, heterociclilo de 3-12

miembros, arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, halógeno, oxo, $–OR^a$, $–C(O)R^a$, $–C(O)OR^a$, $–C(O)NR^aR^b$, $–OC(O)NR^aR^b$, $–NR^aR^b$, $–NR^aC(O)R^b$, $–NR^aC(O)OR^b$, $–S(O)_{0-2}R^a$, $–S(O)_2NR^aR^b$, $–NR^aS(O)_2R^b$, $–N_3$, –CN, o $–NO_2$, o dos grupos R^{20} anexados al mismo grupo pueden unirse para formar un anillo cicloalquilo C_{3-10} o heterociclilo de 3-12 miembros fusionado, espiro o con puente, en donde cada alquilo C_{1-6}, cicloalquilo de 3-10 miembros, alcoxi C_{1-6}, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con de uno a cinco halógeno, oxo, $–OR^a$, $–C(O)R^a$, $–C(O)OR^a$, $–C(O)NR^aR^b$, $–OC(O)NR^aR^b$, $–NR^aR^b$, $–NR^aC(O)R^b$, $–NR^aC(O)OR^b$, $–S(O)_{0-2}R^a$, $–S(O)_2NR^aR^b$, $–NR^aS(O)_2R^b$, $–N_3$, –CN, heterociclilo de 3-12 miembros, o $–NO_2$;

R^8 es halógeno, oxo, -CN, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo de 3-10 miembros, $-COR^{21}$,

R^{a1} y R^{b1} cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo de 3-10 miembros, $-S(O)_2R^{21}$ cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno a cinco grupos R^{21}; o donde

R^{a1} y R^{b1} se adjuntan al mismo grupo para formar una heterociclilo de 3-12 miembros opcionalmente sustituido con de uno a cinco grupos R^{21}; y

cada R^{21} está opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo de 3-10 miembros, alcoxi C_{1-6} , heterociclilo de 3-12 miembros, arilo de 5-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, hidroxilo, amino, $–S(O)_2-CH_3$, aminoalquil C_{1-6}, -CN o halógeno;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas realizaciones, R^1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquinilo C_{2-6}, $-OR^a$, heteroarilo de 5-10 miembros, heterociclilo de 3-12 miembros, y arilo de 5-10 miembros, en donde cada alquinilo C_{2-6}, heteroarilo de 5-10 miembros, heterociclilo de 3-12 miembros, y arilo de 6-10 miembros está opcionalmente sustituido con 1-5 grupos R^{20}.

En algunas realizaciones, R^1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquinilo C_{2-6}, y $-OR^a$, donde el alquinilo C_{2-6} está opcionalmente sustituido con 1-5 grupos R^{20}.

En algunas realizaciones, R^1 se selecciona del grupo que consiste en heteroarilo de 5-10 miembros, heterociclilo de 3-12 miembros, y arilo de 5-10 miembros, en donde cada heteroarilo de 5-10 miembros, heterociclilo de 3-12 miembros, y arilo de 6-10 miembros está opcionalmente sustituido con 1-5 grupos R^{20}.

En algunas realizaciones, R^1 es hidrógeno.

En algunas realizaciones, R^1 es ciano.

En algunas realizaciones, R^1 es un átomo de halógeno. En ciertas realizaciones, R^1 es flúor, cloro, o bromo. En ciertas realizaciones, R^1 es cloro. En ciertas realizaciones, R^1 es bromo.

En algunas realizaciones, R^1 es alquinilo C_{2-6}. En ciertas realizaciones, R^1 es etinilo, butinilo, propinilo, pentinilo o hexinilo opcionalmente sustituido con 1-5 grupos R^{20}. En ciertas realizaciones, R^1 es etinilo, butinilo, propinilo, pentinilo o hexinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-5 grupos R^{20}. En ciertas realizaciones R^1 es etinilo adicionalmente sustituido con heteroarilo C_{5-10} opcionalmente sustituido con haloalquilo C_{1-3}. En ciertas realizaciones, R^1 es etinilo adicionalmente sustituido con pirazolilo opcionalmente sustituido con haloalquilo C_{1-3}. En ciertas realizaciones, R^1 es 1- (difluorometil) -5-etinil-1H-pirazolilo. En algunas realizaciones, R^1 es butinilo opcionalmente sustituido con sulfonil. En ciertas realizaciones, R^1 es 3- metil-3-(metilsulfonil) but-1-inilo.

En algunas realizaciones, R^1 es haloalquilo C_{1-3}. En ciertas realizaciones, R^1 es trifluorometilo. En otras realizaciones, R^1 es difluorometilo o fluorometilo.

En algunas realizaciones, R^1 es $–OR^a$. En ciertas realizaciones, R^1 es metoxi, etoxi, isopropoxi o terc-butoxi.

En algunas realizaciones, R^1 es heteroarilo de 5-10 miembros. En ciertas realizaciones, R^1 es heteroarilo de 5-10 miembros sustituido con 1 o más grupos R^{20}. En ciertas realizaciones, R^1 es heteroarilo de 5-10 miembros sustituido con 1 -2 grupos R^{20}. En

ciertas realizaciones, R^1 es heteroarilo de 5-10 miembros sustituido con cicloalquilo de 3-6 miembros.

En ciertas realizaciones, R^1 es tetrahidrofuranilo, furanilo, pirrolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiofenilo, oxazolil, tiazolilo, oxadiazolilo, isoxazolil, tiaziazolilo, pirazinilina, pirazinilina, pirazinilina, pirazinilina, pirazinilina, pirotinilina, pirazilo, que puede ser sustituido de forma independiente con 1 o más grupos R^{20} seleccionados de: alquilo C_{1-6}, cicloalquilo de 3-10 miembros, alcoxi C_{1-6}, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo de 5-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, halógeno, oxo, $–OR^a$, $–C(O)R^a$, $–C(O)OR^a$, $–C(O)NR^aR^b$, $–OC(O)NR^aR^b$, $–NR^aR^b$, $–NR^aC(O)R^b$, $–NR^aC(O)OR^b$, $–S(O)_{0-2}R^a$, $–S(O)_2NR^aR^b$, $–NR^aS(O)_2R^b$, $–N_3$, –CN, o $–NO_2$, o dos grupos R^{20} anexados al mismo grupo pueden unirse para formar un anillo cicloalquilo C_{3-10} o heterociclilo de 3-12 miembros fusionado, espiro o con puente, en donde cada alquilo C_{1-6}, cicloalquilo de 3-10 miembros, alcoxi C_{1-6} , heterociclilo de 3-12 miembros, arilo de 5-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con de uno a cinco halógeno, oxo, $–OR^a$, $–C(O)R^a$, $–C(O)OR^a$, $–C(O)NR^aR^b$, $–OC(O)NR^aR^b$, $–NR^aR^b$, $–NR^aC(O)R^b$, $–NR^aC(O)OR^b$, $–S(O)_{0-2}R^a$, $–S(O)_2NR^aR^b$, $–NR^aS(O)_2R^b$, $–N_3$, –CN, heterociclilo de 3-12 miembros, o $–NO_2$.

En algunas realizaciones, R^1 es un heteroarilo de cinco miembros sustituido con 1-4 grupos grupos R^{20}. En algunas realizaciones, R^1 es un heteroarilo de cinco miembros sustituido con haloalquilo C_{1-3}. En ciertas realizaciones, R^1 es furanilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiofenilo, oxazolil o tiazolilo. En algunas realizaciones, R^1 es un heteroarilo de cinco miembros sustituido con alquilo C_{1-6}. En algunas realizaciones, R^1 es un heteroarilo de cinco miembros sustituido con a cicloalquilo de 3-6 miembros. En algunas realizaciones, R^1 es un heteroarilo de cinco miembros sustituido con a heterociclo de 3-6 miembros. En algunas realizaciones, R^1 es un heteroarilo de cinco miembros sustituido con uno o más átomos de halógeno. En ciertas realizaciones, R^1 es un heteroarilo de cinco miembros sustituido con una combinación de alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-3}, cicloalquilo de 3-6 miembros o uno o más átomos de halógeno.

En algunas realizaciones, R^1 es pirazolilo sustituido con 1-3 grupos R^{20}. En ciertas realizaciones, R^1 es pirazolilo sustituido con haloalquilo C_{1-3}. En ciertas realizaciones, R^1 es pirazolilo esta sustituido con difluorometilo. En ciertas realizaciones, R^1 es

pirazolilo sustituido con ttrifluoroetilo. En ciertas realizaciones, R^1 es pirazolilo sustituido con ciclopropilo. En ciertas realizaciones, R^1 es pirazolilo sustituido con oxetanilo. En ciertas realizaciones, R^1 es pirazolilo sustituido con uno o más átomos de halógeno. En ciertas realizaciones, R^1 es pirazolo fluoro sustituido. En ciertas realizaciones, R^1 es pirazolilo sustituido con metilo o etilo. En ciertas realizaciones, R^1 es pirazolilo sustituido con metil trideuterado. En algunas realizaciones, R^1 es pirazolilo sustituido con sulfonilo. En ciertas realizaciones, R^1 es pirazolilo sustituido con metilsulfonilo. En ciertas realizaciones, R^1 es pirazolilo sustituido con ciclopropilo sulfonilo. En ciertas realizaciones, R^1 es pirazolilo independientemente sustituido con uno o más grupos R^{20}, tales como halo, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo de 3-6 miembros, o haloalquilo C_{1-3}. En ciertas realizaciones, R^1 es pirazolilo no sustituido.

En algunas realizaciones, R^1 es triazolilo sustituido con 1 o 2 grupos R^{20}. En algunas realizaciones, R^1 es triazolilo sustituido con cicloalquilo de 3-6 miembros. En ciertas realizaciones, R^1 es triazolilo sustituido con ciclopropilo. En algunas realizaciones, R^1 es triazolilo sustituido con haloalquilo C_{1-3}. En ciertas realizaciones, R^1 es triazolilo sustituido con difluoro o trifluoro metilo. En algunas realizaciones, R^1 es triazolilo sustituido con alquilo C_{1-6}. En ciertas realizaciones, R^1 es Triazolilo sustituido con metilo, etilo o propilo. En ciertas realizaciones, R^1 es triazolilo sustituido con dimetilpropropilo o neopentilo. En ciertas realizaciones, R^1 es triazolilo sustituido con metil trideuterado. En ciertas realizaciones, R^1 es triazolilo no sustituido..

En algunas realizaciones, R^1 es tetrazolilo sustituido con un grupo R^{20}. En algunas realizaciones, R^1 es tetrazolilo sustituido con alquilo C_{1-6}. En ciertas realizaciones, R^1 es tetrazolilo sustituido con metilo, etilo o propilo. En ciertas realizaciones, R^1 es tetrazolilo sustituido con metilo. En ciertas realizaciones, R^1 es tetrazolilo no sustituido.

En algunas realizaciones, R^1 es fenilo sustituido o no sustituido. En ciertas realizaciones, R^1 es fenilo ciano sustituido. En algunas realizaciones, R^1 es fenilo sustituido con alcoxi C_{1-3}. En algunas realizaciones, R^1 es fenilo sustituido con haloalcoxi C_{1-3}. En ciertas realizaciones, R^1 es fenilo sustituido con difluorometoxi. En algunas realizaciones, R^1 es fenilo sustituido con sulfonilo. En ciertas realizaciones, R^1 es fenilo sustituido con metil sulfonilo.

En algunas realizaciones, R^1 es un heteroarilo de seis miembros opcionalmente sustituido con 1-5 grupos R^{20}. En algunas realizaciones, R^1 es piridinilo. En ciertas realizaciones, R^1 es piridinilo sustituido con ciano. En algunas realizaciones, R^1 es piridinilo sustituido con halógeno. En ciertas realizaciones, R^1 es fluoro piridinilo. En algunas realizaciones R^1 es piridinilo sustituido con haloalquilo C1-3. En ciertas realizaciones, R^1 es piridinilo sustituido con difluorometilo. En algunas realizaciones, R^1 es piridinilo sustituido con trifluorometil. En algunas realizaciones, R^1 es piridinilo sustituido con 5-10 membered heterocycle el cual está opcionalmente sustituido con 1-5 grupos R^{21}. En ciertas realizaciones, R^1 es piridinilo sustituido con hexahidropiridazinil además opcionalmente sustituido con 1-5 grupos R^{21}. En ciertas realizaciones, R^1 es 1- (oxetan-3-il) hexahidropiridazinilo.

En algunas realizaciones, R^1 es pirazinilo opcionalmente sustituido con 1-4 grupos R^{20}. En algunas realizaciones, R^1 es pirazinilo opcionalmente sustituido con 1-4 grupos R^{20}. En ciertas realizaciones, R^1 es pirazinilo sustituido con ciano. En algunas realizaciones, R^1 es pirazinilo sustituido con halógeno. En ciertas realizaciones, R^1 es pirazinilo sustituido con fluoro.

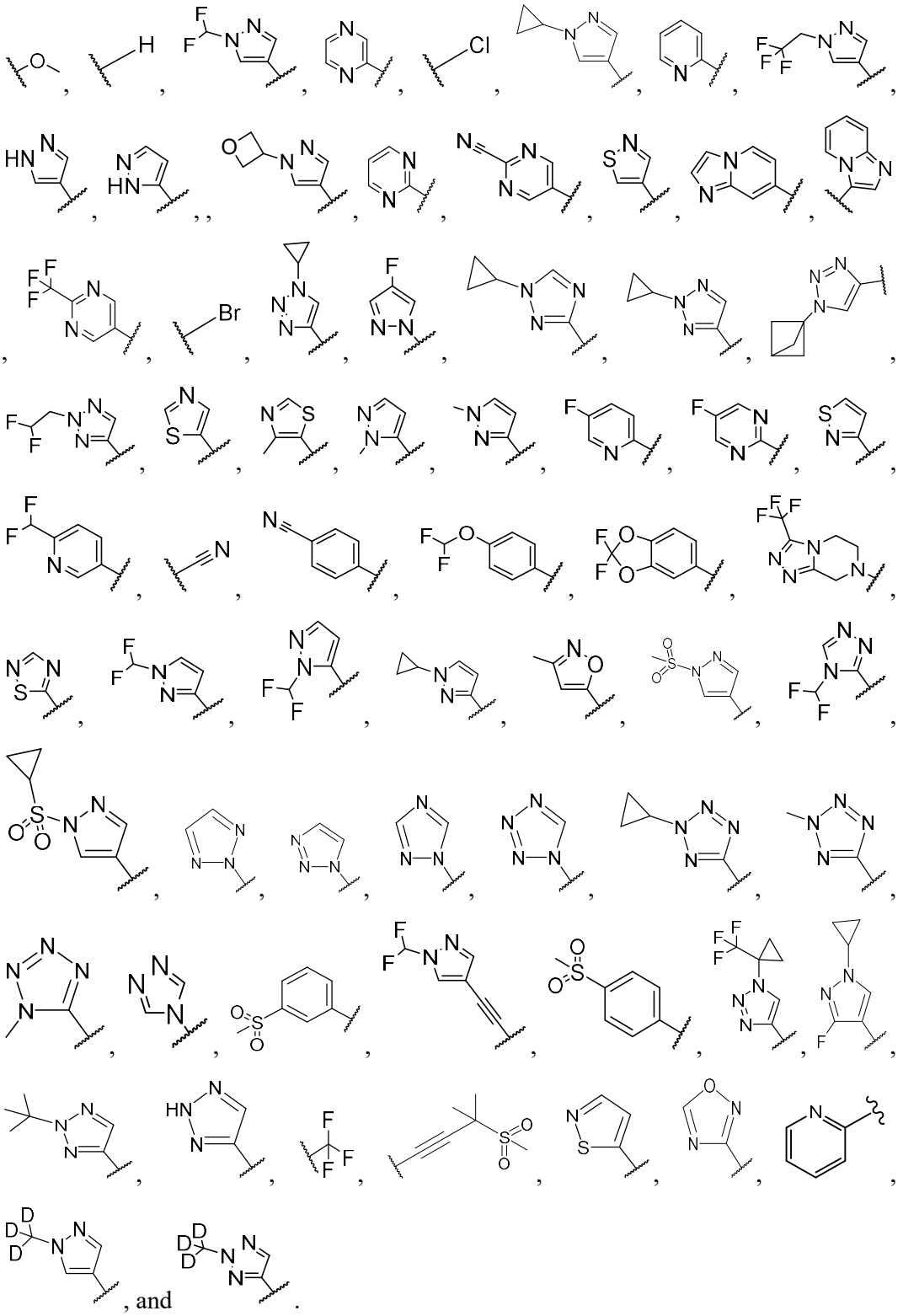
En algunas realizaciones, R^1 es un heterociclo de nueve miembros opcionalmente sustituido con 1-5 grupos R^{20}. En ciertas realizaciones, R^1 es benzo [d] [1,3] dioxolilo opcionalmente sustituido con 1-5 grupos R^{20}. En ciertas realizaciones, R^1 es 2,2-difluorobenzo [d] [1,3] dioxolilo.

En ciertas realizaciones, R^1 es 5,6,7,8-tetrahidro- [1,2,4] triazolo [4,3-a] pirazinilo opcionalmente sustituido con 1-5 grupos R^{20}. En ciertas realizaciones, R^1 es 5,6,7,8-tetrahidro- [1,2,4] triazolo [4,3-a] pirazinilo sustituido con haloalquilo C_{1-3}. En ciertas realizaciones, R^1 es 3- (trifluorometil) -5,6,7,8-tetrahidro- [1,2,4] triazolo [4,3-a] pirazinilo.

En ciertas realizaciones, R^1 es imidazo [1,2-a] piridinilo.

En ciertas realizaciones, R^1 es indeno o imidazo- [1,2-a] piridina.

En ciertas realizaciones, R^1 se selecciona del grupo que consiste en:



, and .

En algunas realizaciones, R^2 es ciano. En algunas realizaciones, R^2 es halo. En algunas realizaciones, hay un grupo R^2 el cual es halo. En algunas realizaciones, hay dos R^2, cada uno de los cuales es seleccionado independientemente átomos de halógeno. En ciertas realizaciones, R^2 es fluoro. En ciertas realizaciones, hay dos grupos R^2 los cuales son ambos flúor. En ciertas realizaciones, R^2 está ausente o n es cero.

En algunas realizaciones, R^1 y R^2 junto con los átomos a los que están unidos forman un heteroarilo opcionalmente sustituido con 1-5 grupos R^{20}. En algunas realizaciones, R^1 y R^2 junto con los átomos a los que están unidos forman una heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido con 1-5 grupos R^{20}.

En algunas realizaciones, R^1 y R^2 junto con los carbonos y / o heteroátomo al que están unidos, forman un heterociclilo o un carbociclilo, donde el heterociclilo formado por R^1 y R^2 está opcionalmente sustituido con uno a cinco grupos R^{20}.

En algunas realizaciones, R^1 y R^2 tomados junto con los carbonos o heteroátomos al que están unidos forman un heterocicilo de cinco miembros opcionalmente sustituido con uno a cinco grupos R^{20}.

En ciertas realizaciones, R^1 y R^2 tomados junto con los carbonos o heteroátomo al que están unidos forman un pirazoilo opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R^{20}. En ciertas realizaciones, R^1 y R^2 tomados junto con los carbonos y / o heteroátomo al que están unidos, forman un pirazoilo sustituido con un cicloalquilo de 3-6 miembros. En ciertas realizaciones, R^1 y R^2 tomados junto con los carbonos o heteroátomo al que están unidos, forman un pirazoilo sustituido con a ciclopropilo. En ciertas realizaciones, R^1 y R^2 tomados junto con los carbonos y/o heteroátomo al que están unidos, forman un pirazoilo sustituido con un grupo ciano.

En algunas realizaciones, R^1 y R^2 tomados junto con los carbonos y/o heteroátomo al que están unidos, forman un imidazolil opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R^{20}. En ciertas realizaciones, R^1 y R^2 tomados junto con los carbonos y/o heteroátomo al que están unidos, forman imidazolil.

En algunas realizaciones, R^1 y R^2 tomados junto con los carbonos y/o heteroátomo al que están unidos, formar un heteroarilo de seis miembros opcionalmente sustituido con uno a cinco grupos R^{20}.

En ciertas realizaciones, R^1 y R^2 tomados junto con los carbonos y/o heteroátomo al que están unidos, forman un piridinilo opcionalmente sustituido con uno a cinco grupos R^{20}. En ciertas realizaciones, R^1 y R^2 tomados junto con los carbonos y/o heteroátomo al que están unidos, forman un piridinilo sustituido con haloalquilo C_{1-3}. En ciertas realizaciones, R^1 y R^2 tomados junto con los carbonos y/o heteroátomo al que están unidos, forman un piridinilo sustituido con difluorometilo.

En ciertas realizaciones, R^1 y R^2 tomados junto con los carbonos y/o heteroátomo al que están unidos, forman un piridinilo sustituido con alquilo C_{1-3}. En ciertas realizaciones, R^1 y R^2 tomados junto con los carbonos o heteroátomo al que están unidos, forman un piridinilo sustituido con metilo.

En ciertas realizaciones, R^1 y R^2 tomados junto con los carbonos y/o heteroátomo al que están unidos, forman un piridinilo sustituido con a cicloalquilo de 3-6 miembros. En ciertas realizaciones, R^1 y R^2 tomados junto con los carbonos y/o heteroátomo al que están unidos, forman un piridinilo sustituido sustituido con ciclopropilo.

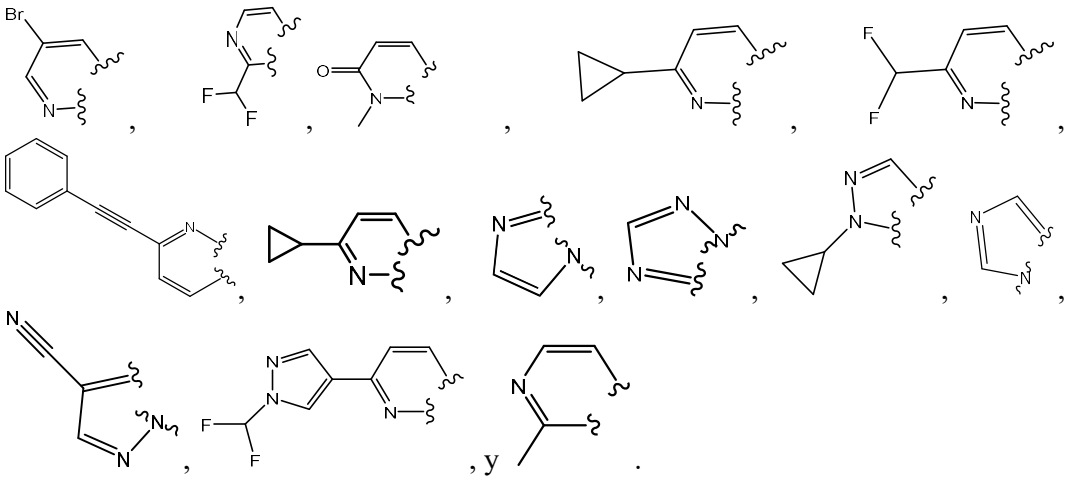
En ciertas realizaciones, R^1 y R^2 tomados junto con los carbonos y/o heteroátomo al que están unidos, forman un piridinilo sustituido con uno o más halo. En ciertas realizaciones, R^1 y R^2 tomados junto con los carbonos y/o heteroátomo al que están unidos, forman un piridinilo sustituido con bromo, fluoro, o cloro.

En ciertas realizaciones, R^1 yR^2 tomados junto con los carbonos y/o heteroátomo al que están unidos forman un piridinilo sustituido con alquinil C_{2-6}, donde el alquinilo C_{2-6} puede además ser opcionalmente sustituido con arilo de 5-10 miembros. En ciertas realizaciones, R^1 y R^2 tomados junto con los carbonos y/o heteroátomo al que están unidos, forman un piridinilo sustituido con etinlo que esta ademas sustituido con arilo de 5-10 miembros. En ciertas realizaciones, R^1 y R^2 tomados junto con los carbonos o heteroátomo al que están unidos, forman un piridinilo dar con fenilo.

En ciertas realizaciones, R^1 y R^2 tomados junto con los carbonos y/o heteroátomo al que están unidos, forman un piridinilo sustituido con oxo y alquilo C_{1-3}. En ciertas realizaciones, R^1 y R^2 tomados junto con los carbonos y/o heteroátomo al que están unidos, forman un piridinilo sustituido con oxo y metilo. En ciertas realizaciones, R^1 y R^2 tomados junto con los carbonos y/o heteroátomo al que están unidos, forman 1-metil-5,6-dihidropiridin-2 (1H) -onilo.

En ciertas realizaciones, R^1 y R^2 tomados junto con los carbonos y/o heteroátomo al que están unidos forman un piridinilo sustituido con un heteroarilo de 5-10 miembros, donde el heteroarilo de 5-10 miembros puede además estar sustituido con haloalquilo C_{1-3}. En ciertas realizaciones, R^1 y R^2 tomados junto con los carbonos y/o heteroátomo al que están unidos, forman un piridinilo sustituido con pirazoilo, donde el pirazoilo puede además estar sustituido con haloalquilo C_{1-3}. En ciertas realizaciones, R^1 y R^2 tomados junto con los carbonos y/o heteroátomo al que están unidos, forman un piridinilo sustituido con pirazoilo, donde el pirazoilo puede estar además sustituido con difluorometilo. En ciertas realizaciones, R^1 y R^2 tomados junto con los carbonos y/o heteroátomo al que están unidos, forman un piridinilo sustituido con difluorometilo pirazolilo.

En ciertas realizaciones, R^1 y R^2 tomados junto con los carbonos y/o heteroátomo al que están unidos, forman grupos formados por:



En algunas realizaciones, R^3 es alquilo C_{1-6}, alquinilo C_{2-6}, o haloalquilo C_{1-6}, donde el alquilo C_{1-6} y alquinilo C_{2-6} puede además estar sustituido con 1-5 grupos R^{20}. En algunas realizaciones, R^3 es alquilo C_{1-6} o Alquinilo C_{2-6}, donde el alquilo C_{1-6} y alquinilo C_{2-6} puede además sustituido con 1-5 grupos R^{20}.

En algunas realizaciones, R^3 es alquilo C_{1-6}, Alquinilo C_{2-6}, o haloalquilo C_{1-6}, donde el alquilo C_{1-6}, Alquinilo C_{2-6}, y haloalquilo C_{1-6} puede además sustituido con 1-5 grupos R^{20}.

En algunas realizaciones, R^3 es propilo o butilo, cada uno de los cuales esta sustituido con 1-5 grupos R^{20}. En algunas realizaciones, R^3 es propilo o butilo sustituido con 1-5 grupos R^{20}.

En ciertas realizaciones, R^3 es propilo sustituido con una combinación de grupos alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, a cicloalquilo de 3-6 miembros, ciano, o sulfonilo. En ciertas realizaciones, R^3 es propilo sustituido con a combination de grupos alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, a cicloalquilo de 3-6 miembros, ciano, o sulfonilo, donde los grupos alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, un cicloalquilo de 3-6 miembros, ciano, o sulfonilo pueden además estar sustituidos con uno o más de metilo, halógeno o ciclopropilo.

En algunas realizaciones, R^3 es metil propilo o dimetilpropilo.

En algunas realizaciones, R^3 es propilo, metilpropilo, o dimetilpropilo, cada uno de los cuales esta además sustituido con uno o más halo.

En algunas realizaciones, R^3 es propilo, metilpropilo, o dimetilpropilo que esta ademas sustituido con uno o más halo. En ciertas realizaciones, R^3 es dimetilpropilo sustituido con flúor. En ciertas realizaciones, R^3 dimetilpropilo sustituido con flúor. En ciertas realizaciones, R^3 es 1,1-difluoro-2,2-dimetilpropilo. En ciertas realizaciones, R^3 es 1,1,1-trifluoro-2,2 metilpropilo. En ciertas realizaciones, R^3 es 1,1,1-trifluoro-2,2 metilpropilo o sus estereoisómeros. En ciertas realizaciones, R^3 es 2-fluoro-2-metilpropilo. En ciertas realizaciones, R^3 es 2-cloro-2-metilpropilo.

En algunas realizaciones, R^3 es metilpropil ciano sustituido o dimetipropilo. En ciertas realizaciones, R^3 es 1-ciano-2-metilpropilo. En ciertas realizaciones, R^3 es 1-ciano-2,2-dimetilpropilo. En ciertas realizaciones, R^3 es 1-ciano-2,2-dimetilpropilo o sus estereoisómeros.

En algunas realizaciones, R^3 es metil propilo sustituido con sulfonilo, donde el sulfonilo puede estar además sustituido con alquilo C_{1-3}. En ciertas realizaciones, R^3 es 1-metil sulfonil-2-metilpropilo.

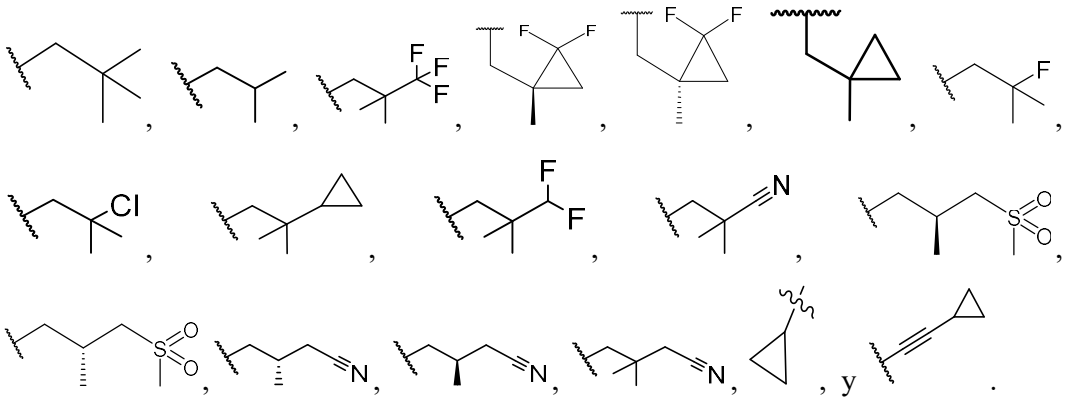
En algunas realizaciones, R^3 es propilo sustituido con alquilo C_{1-3}, cicloalquilo de 3-6 miembros, o cicloalquilo de 3-6 miembros sustituido con halógeno. En ciertas realizaciones, R^3 es 2-ciclopropilo propilo. En ciertas realizaciones, R^3 es 2-ciclopropilo-

2-metilpropilo. En ciertas realizaciones, R^3 es propilo sustituido con difluorociclopropilo. En ciertas realizaciones, R^3 es 2-difluorociclopropilo-propilo, y sus estereoisómeros.

En algunas realizaciones, R^3 es alquinilo C_{2-6} que está opcionalmente sustituido con 1-5 grupos R^{20}. En ciertas realizaciones, R^3 es alquinilo C_{2-4} que esta sustituido con cicloalquilo de 3-6 miembros. En ciertas realizaciones, R^3 es etinilo que esta sustituido con cicloalquilo de 3-6 miembros. En ciertas realizaciones, R^3 es 1-ciclopropilo etinilo.

En algunas realizaciones, R^3 es cicloalquilo de 3-10 miembros. En algunas realizaciones, R^3 es cicloalquilo de 3-6 miembros. En algunas realizaciones, R^3 es cicloalquilo de 3-6 miembros y sus estereoisomeros. En ciertas realizaciones, R^3 es ciclopropilo. En ciertas realizaciones, R^3 es ciclopropilo y sus estereoisómeros correspondientes.

En algunas realizaciones, R^3 se selecciona de un grupo formado por:



En algunas realizaciones, R^4 es -$C(O)R^a$, –$C(O)OR^a$, –$C(O)NR^aR^b$, –$OC(O)NR^aR^b$, –$NR^aC(O)R^b$, –$NR^aC(O)OR^b$, –$S(O)_{0-2}R^a$, –$S(O)_2NR^aR^b$, –$NR^aS(O)_2R^b$, o –OR^a.

En algunas realizaciones, R^4 es –$OC(O)NR^aR^b$, –$NR^aC(O)R^b$, –$NR^aC(O)OR^b$, –$NR^aS(O)_2R^b$, o –OR^a.

En algunas realizaciones, R^4 es –$OC(O)NHR^b$ o –$NHC(O)R^b$.

En algunas realizaciones, R^4 es –$OC(O)NHR^b$, donde R^b es ciclopropilo sustituido con haloalquilo C_{1-6}.

En algunas realizaciones, R^4 es –NHC(O)R^b, donde R^b es ciclopropilo sustituido con haloalquilo C_{1-6}. En ciertas realizaciones, R^4 es –NHC(O)R^b, donde R^b es ciclopropilo sustituido con CF_3 o CHF_2.

En algunas realizaciones, R^4 tiene la formula general de –OC(O)NR^aR^b, donde R^a y R^b se selecciona de un grupo de la siguiente manera: hidrógeno, oxo, alquilo C_{1-3}, cicloalquilo de 3-6 miembros, haloalquilo C_{1-3}, C_{4-6} heterocycly, arilo de 5-10 miembros, o heteroarilo de 5-10 miembros, donde ya sea R^a o R^b puede estar además sustituido con hidroxi, alquilo C_{1-3}, o haloalquilo C_{1-3}.

En algunas realizaciones, R^4 tiene una fórmula general de –OC(O)NR^aR^b, donde R^a y R^b se selecciona de un grupo de la siguiente manera: hidrógeno, Alquilo C1-3, cicloalquilo de 3-6 miembros, C_{4-6} heterocycly, arilo de 6-10 miembros, y heteroarilo de 5-10 miembros, donde ya sea R^a o R^b puede estar además sustituido con hidroxi, alquilo C_{1-3}, o haloalquilo C_{1-3}.

En ciertas realizaciones, R^a y R^b son seleccionados de hidrógeno, oxo, metilo, etilo, isobutilo, 1,1-dimetilo, 2-fluoro-etilo, ciclopropilo, difluoroetilo, ttrifluoroetilo, oxetanilo, etanol, fenilo, y pirimidinilo, donde el metilo, etilo, isobutilo, 1,1-dimetilo, 2-fluoro-etilo, ciclopropilo, difluoroetilo, ttrifluoroetilo, oxetanilo, etanol, fenilo, y los sustituyentes pirimidinilo están opcionalmente sustituido con 1-5 grupos R^{21}.

En ciertas realizaciones, R^a y R^b son seleccionados de hidrógeno, metilo, etilo, isobutilo, 1,1-dimetilo, 2-fluoro-etilo, ciclopropilo, difluoroetilo, trifluoroetilo, oxetanilo, etanol, fenilo, y pirimidinilo, donde los sustituyentes metilo, etilo, isobutilo, 1,1-dimetilo, 2-fluoro-etilo, ciclopropilo, difluoroetilo, trifluoroetilo, oxetanilo, etanol, fenilo y pirimidinilo son cada uno opcionalmente sustituidos con 1-5 grupos R^{21}.

En ciertas realizaciones, cuando R^a o R^b es metilo, etilo, isobutilo, 1,1-dimetilo, 2-fluoro-etilo, ciclopropilo, difluoroetilo, ttrifluoroetilo, oxetanilo, etanol, fenilo, y pirimidinilo, R^a y R^b están opcionalmente sustituidos con uno o más alquilo C_{1-3} o halo.

En ciertas realizaciones, cuadno R^a o R^b es metilo, etilo, isobutilo, 1,1-dimetilo, 2-fluoro-etilo, ciclopropilo, difluoroetilo, ttrifluoroetilo, oxetanilo, fenilo y pirimidinilo, R^a y R^b son cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más alquilo C_{1-3} o halo.

En algunas realizaciones, R^a es hidrógeno y R^b es metilo, etilo, isobutilo, 1,1-dimetilo, 2-fluoro-etilo, ciclopropilo, difluoroetilo, ttrifluoroetilo, oxetanilo, fenilo, o pirimidinilo, donde R^b está opcionalmente sustituido con uno o más halo (por ejemplo, F, Cl, o Br). En algunas realizaciones, R^a es hidrógeno y R^b es ciclopropilo opcionalmente sustituido con uno o más halo (por ejemplo, F, Cl, o Br).

En ciertas realizaciones, R^4 se selecciona de los siguientes: carbamoilo, dimetilcarbamoilo, isopropilcarbamoilo, ciclopropilocarbamoilo, 1- (trifluorometil) ciclopropilo carbamoilo, 1-metilciclopropilo carbamoilo, 1-fluoro-2-metilpropan-2-ilo carbamoilo, 1,1-difluoro-2-metilpropan-2-ilo carbamoilo, 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-ilo carbamoilo, terc-butilcarbamoilo, ciclopropilo (2,2-difluoroetil) carbamoilo, 1-(difluorometilo) ciclopropilo carbamoilo, oxetan-3-ilcarbamoilo, ciclopropilo (2,2,2-ttrifluoroetilo) carbamoilo, (1,3-dihidroxi-2-metilpropan-2-il)) carbamoilo, fenil carbamoilo, piridin-2-ilcarbamoilo, (1,1,1-trifluoropropan-2-il) carbamoilo, (2,2-difluoroetil) carbamoilo, (2,2,2-trtrifluoroetilo) carbamoilo, (1- (2,2-difluoroetil) ciclopropilo) carbamoílo, (2,2-difluorociclopropilo) carbamoílo, ciclopropilo (metil) carbamoílo, (2,2-difluoropropil) carbamoilo, (3- (trifluorometil) biciclo [1.1.1] pentan-1-il) carbamoilo, metil (1-etilciclopropilo) carbamoilo, y (1- (trifluorometil) ciclopropilo) carbamoilo. En ciertas realizaciones, los grupos R^4 descritos anteriormente incluyen los estereoisómeros correspondientes, por ejemplo, (S) - (1,1,1-trifluoropropan-2-il) carbamoilo.En algunas realizaciones, R^4 tiene la formula general –OC(O)NR^aR^b, donde R^a y R^b es hidrógeno o cicloalquilo de 3-6 miembros, que además opcionalmente sustituido con uno o más halógeno y sus correspondientes estereoisómeros.

En ciertas realizaciones, R^4 es (2- (trifluorometil) ciclopropilo) carbamoílo. En otras realizaciones, R^4 pueden ser los estereoisómeros de (2 - (trifluorometil) ciclopropilo) carbamoilo, tales como ((1R, 2R) -2- (trifluorometil) ciclopropilo) carbamoilo o ((1S, 2S) -2- (trifluorometil) ciclopropilo) carbamoilo.

En ciertas realizaciones, R^4 es (2- (difluorometilo) ciclopropilo) carbamoilo. En otras realizaciones, R^4 pueden ser estereoisómeros de (2- (difluorometilo) ciclopropilo) carbamoilo, como ((1S, 2S) -2- (difluorometilo) ciclopropilo) carbamoilo o ((1R, 2R) -2- (difluorometilo) ciclopropilo) carbamoilo.

En ciertas realizaciones, R^4 es (2,2-difluorociclopropilo)carbamato. En otras realizaciones, R^4 pueden ser estereoisómeros de (2,2-difluorociclopropilo) carbamoilo, tales como (R) - (2,2-difluorociclopropilo) carbamoilo o (S) - (2,2-difluorociclopropilo) carbamoilo.

En ciertas realizaciones, R^4 es (2-fluorociclopropilo) carbamoilo. En otras publicaciones, R4 puede ser estereoisómeros de (2-fluorociclopropilo) carbamoilo, como ((1R, 2S) -2-fluorociclopropilo) carbamoilo, ((1S, 2R) -2-fluorociclopropilo) carbamoilo, (1R, 2R) -2-fluorociclopropilo) carbamoilo, o ((1S, 2S) -2-fluorociclopropilo) carbamoilo.

En ciertas realizaciones, R^4 es espiro [2.2] pentan-1-ilcarbamoilo. En otras publicaciones, R4 puede ser estereoisómeros de espiro [2.2] pentan-1-ilcarbamoilo, como (R) -spiro [2.2] pentan-1-ilcarbamoil o (S) -spiro [2.2] pentan-1-ilcarbamoilo.

En ciertas realizaciones, R^4 es (1,1,1-trifluoropropan-2-il) carbamoílo. En otras publicaciones, R4 puede ser estereoisómeros de (1,1,1-trifluoropropan-2-il) carbamoilo, tales como (R) - (1,1,1-trifluoropropan-2-il) carbamoilo o (S) - (1,1,1-trifluoropropan-2-il) carbamoílo.

En ciertas realizaciones, R^4 es (1,1-difluoropropan-2-il) carbamoílo. En otras publicaciones, R4 puede ser estereoisómeros de (1,1-difluoropropan-2-il) carbamoílo, como (S) - (1,1-difluoropropan-2-il) carbamoilo o (R) - (1,1- difluoropropan-2-il) carbamoilo.

En ciertas realizaciones, R^4 se selecciona de los siguientes: carbamoiloxi, dimetilcarbamoiloxi, isopropilcarbamoiloxi, ciclopropilocarbamoiloxi, 1-(trifluorometil) ciclopropilo carbamoiloxi, 1-metilciclopropilo carbamoiloxi, 1-fluoro-2-metilpropan-2-il carbamoiloxi, 1,1-difluoro-2-metilpropan-2-ilo carbamoiloxi, 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-ilcarbamoiloxi, tert-butilcarbamoiloxi, ciclopropilo (2,2-difluoroetil) carbamoiloxi, 1-(difluorometilo) ciclopropilo carbamoiloxi, oxetan-3-ilcarbamoiloxi, ciclopropilo (2,2,2-trifluoroetilo) carbamoiloxi, (1,3-dihidroxi-2-metilpropan-2-il) carbamoiloxi, fenil carbamoiloxi, piridin-2-ilcarbamoiloxi, (1,1,1-trifluoropropan-2-il) carbamoiloxi, (2,2-difluoroetil) carbamoiloxi, (2,2,2-ttrifluoroetilo) carbamoiloxi, (1-(2,2-difluoroetil)ciclopropilo) carbamoiloxi, (2,2-difluorociclopropilo) carbamoiloxi, ciclopropilo(metil)carbamoiloxi, (2,2-difluoropropil) carbamoiloxi, (3-(trifluorometil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)carbamoiloxi, metil(1-etilciclopropilo)

carbamoiloxi, y (1-(trifluorometil)ciclopropilo)carbamoiloxi. En ciertas realizaciones, los grupos R^4 descritos anteriormente incluyen los estereoisómeros correspondientes, por ejemplo, (S)-(1,1,1-trifluoropropan-2-il) carbamoiloxi.

En ciertas realizaciones, R^4 es (2-(trifluorometil)ciclopropilo)carbamoiloxi. En otras realizaciones, R^4 pueden ser los estereoisómeros de (2-(trifluorometil) ciclopropilo) carbamoiloxi, tal como ((1R,2R) -2-(trifluorometil) ciclopropilo) carbamoiloxi o ((1S,2S)-2-(trifluorometil) ciclopropilo)carbamoiloxi.

En ciertas realizaciones, R^4 es (2-(difluorometilo)ciclopropilo) carbamoiloxi. En otras realizaciones, R^4 pueden ser estereoisómeros de (2-(difluorometilo) ciclopropilo) carbamoiloxi, tal como ((1S,2S)-2-(difluorometilo)ciclopropilo)carbamoiloxi o ((1R,2R)-2-(difluorometilo)ciclopropilo)carbamoiloxi.

En ciertas realizaciones, R^4 es (2,2-difluorociclopropilo)carbamoiloxi. En otras realizaciones, R^4 pueden ser estereoisómeros de (2,2-difluorociclopropilo)carbamoiloxi, tal como (R)-(2,2-difluorociclopropilo)carbamoiloxi o (S)-(2,2-difluorociclopropilo)carbamoiloxi.

En ciertas realizaciones, R^4 es (2-fluorociclopropilo) carbamoiloxi. En otras realizaciones, R^4 pueden ser estereoisómeros de (2-fluorociclopropilo) carbamoiloxi, tal como ((1R,2S)-2-fluorociclopropilo)carbamoiloxi, ((1S,2R)-2-fluorociclopropilo)carbamoiloxi, ((1R,2R)-2-fluorociclopropilo)carbamoiloxi, o ((1S,2S)-2-fluorociclopropilo)carbamoil oxi.

En ciertas realizaciones, R^4 es 1-(difluorometilo)ciclopropilo carbamoiloxi.

En ciertas realizaciones, R^4 es spiro[2.2]pentan-1-ilcarbamoiloxi. En otras realizaciones, R^4 pueden ser estereoisómeros de spiro[2.2]pentan-1-ilcarbamoiloxi, tal como (R)-spiro[2.2]pentan-1-ilcarbamoiloxi o (S)-spiro[2.2]pentan-1-ilcarbamoiloxi.

En ciertas realizaciones, R^4 es (1,1,1-trifluoropropan-2-il)carbamoiloxi. En otras realizaciones, R^4 pueden ser estereoisómeros de (1,1,1-trifluoropropan-2-il)carbamoiloxi, tal como (R)-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)carbamoiloxi o (S)-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)carbamoiloxi.

En ciertas realizaciones, R^4 es (1,1-difluoropropan-2-il)carbamoiloxi. En otras realizaciones, R^4 pueden ser estereoisómeros de (1,1-difluoropropan-2-il)carbamoiloxi, tal como (S)-(1,1-difluoropropan-2-il)carbamoiloxi o (R)-(1,1-difluoropropan-2-il) carbamoiloxi.

En algunas realizaciones, R^4 tiene una fórmula general de $–OC(O)NR^aR^b$, donde R^a y R^b están unidos entre sí para formar un heterocíclico de 4-6 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos halo, alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, ciano, o sulfonilo. En ciertas realizaciones, R^4 se selecciona de los siguientes: azetidina-1-carboxil, 3,3-dimetilazetidina-1-carboxil, 3-fluoro-3-metilazetidina-1-carboxil, 3-(2-fluoropropan-2-il)azetidina-1-carboxil, 3-(1,1-difluoroetil)azetidina-1-carboxil, 3-(trifluorometil) azetidina-1-carboxil, 3-hydrosulfoniloa zetidina-1-carboxil, 3-(metilsulfonilo)azetidina-1-carboxil, 3-ciano-3-metilazetidina-1-carboxil, 2-metilazetidina-1-carboxil, 5-azaspiro[2.3]hexane-5-carboxil, 2-oxa-6-azaspiro[3.3] heptano-6-carboxil, y 2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptano-6-carboxil.

En ciertas realizaciones, R^4 se selecciona de los siguientes: azetidina-1-carboniloxi, 3,3-dimetilazetidina-1-carboniloxi, 3-fluoro-3-metilazetidina-1-carboniloxi, 3-(2-fluoropro pan-2-il) azetidina-1-carboniloxi, 3- (1,1-difluoroetil)azetidina-1-carboniloxi, 3-(trifluorometil) azetidina-1-carboniloxi, 3-hydrosulfoniloazetidina-1-carboniloxi, 3-(metilsulfonilo) azetidina-1-carboniloxi, 3-ciano-3-metilazetidina-1-carboniloxi, 2-metilazetidina-1-carboniloxi, 5-azaspiro[2.3]hexane-5-carboniloxi, 2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptano-6-carboniloxi, y 2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptano-6-carboniloxi.

En algunas realizaciones, R^4 tiene una fórmula general de $–NHC(O)R^b$, donde R^b es alquilo C_{1-3} o cicloalquilo de 3-6 miembros, donde el alquilo C_{1-3} o cicloalquilo de 3-6 miembros es further opcionalmente sustituido con halógeno alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, o un cicloalquilo de 3-6 miembros. En algunas realizaciones, R^4 tiene una fórmula general de $–NC(O)R^a$, donde R^a es alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, o cicloalquilo de 3-6 miembros, donde el Alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, o cicloalquilo de 3-6 miembros esta además opcionalmente sustituido con halo, alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, o un cicloalquilo de 3-6 miembros. En ciertas realizaciones, R^4 es 3,3,3-trifluoropropanamidil. En ciertas realizaciones, R^4 es 3,3,3-trifluoro-2-metilpropanamidil. En otras realizaciones, R^4 pueden ser estereoisómeros de 3,3,3-trifluoro-2-metilpropanamidil, tal como (R)-3,3,3-trifluoro-2-metilpropanamidil o (S)-3,3,3-trifluoro-2-metilpropanamidil.

En ciertas realizaciones, R^4 es 2-ciclopropiloacetamidil. En ciertas realizaciones, R^4 es isobutiramidil.

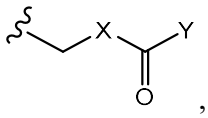
En algunas realizaciones, R^4 tiene la fórmula general $–OR^a$, donde R^a puede ser alquilo C_{1-3}, cicloalquilo de 3-6 miembros, arilo de 5-10 miembros, o heteroarilo de 5-10 miembros, donde el alquilo C_{1-3}, cicloalquilo de 3-6 miembros, arilo de 5-10 miembros, y heteroarilo de 5-10 miembros each puede además opcionalmente estar sustituido con uno o más halo o alquilo C_{1-3}. En algunas realizaciones, R^4 tiene la fórmula general $–OR^a$, donde R^a puede ser alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, cicloalquilo de 3-6 miembros, arilo de 5-10 miembros, o heteroarilo de 5-10 miembros, donde el alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, cicloalquilo de 3-6 miembros, arilo de 5-10 miembros, o heteroarilo de 5-10 miembros puede además opcionalmente estar sustituido con uno o más halo o alquilo C_{1-3}. En ciertas realizaciones, R^4 es 2,4-difluoro-phenoxi.

En algunas realizaciones, R^4 tiene la fórmula general $–NHS(O)_2R^b$. En algunas realizaciones, R^4 tiene una fórmula $–NHS(O)_2R^b$, donde R^b es alquilo C_{1-3} o cicloalquilo de 3-6 miembros. En algunas realizaciones, R^4 tiene la fórmula general $–NS(O)_{0-2}R^a$. En algunas realizaciones, R^4 tiene una fórmula $–NS(O)_{0-2}R^a$, donde R^a es alquilo C_{1-3} o cicloalquilo de 3-6 miembros. En ciertas realizaciones, R^4 es ciclopropilo sulfonamidil.

En algunas realizaciones, R^4 tiene la fórmula general $–NHC(O)OR^b$. En algunas realizaciones, R^4 tiene la fórmula general $–NHC(O)OR^b$, donde R^b es seleccionado de alquilo C_{1-3}, a cicloalquilo de 3-6 miembros, un heterocíclico de 3-6 miembros, un arilo de 5-10 miembros, o a heteroarilo de 5-10 miembros. En algunas realizaciones, R^4 tiene la fórmula general –NHC(O)O-ciclopropilo. En algunas realizaciones, R^4 tiene la fórmula general $–NC(O)OR^a$. En algunas realizaciones, R^4 tiene la fórmula general $–NC(O)OR^a$, donde Ra es selected from alquilo C_{1-3}, un cicloalquilo de 3-6 miembros, un heterocíclico de 3-6 miembros, un arilo de 5-10 miembros, o un heteroarilo de 5-10 miembros. En ciertas realizaciones, R^4 es carbamato ciclopropilo.

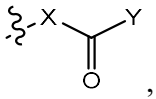
En algunas realizaciones, los átomos de halógeno de cualquier grupo dentro R^4 puede ser reemplazado con átomos de deuterio. En algunas realizaciones, los átomos de hidrógeno de cualquier grupo dentro R^4 puede ser reemplazado con átomos de deuterio.

En otras realizaciones, R^4 tiene la siguiente fórmula:



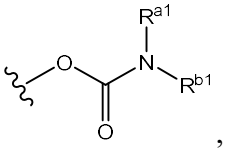
donde X es ya sea oxo o N, y Y tiene la fórmula $–NR^aR^b$. En ciertas realizaciones, X es oxo. En algunas realizaciones, cuando X es oxo, se refiere a X es un enlazador de oxígeno: -O-. En ciertas realizaciones, Y es seleccionado de hidrógeno, alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, cicloalquilo de 3-6 miembros, heterociclo de 4-10 miembros, arilo de 5-10 miembros, sulfonilo, o amino, donde el grupo alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, cicloalquilo de 3-6 miembros, heterociclo de 4-10 miembros, arilo de 5-10 miembros, sulfonilo, o amino esta además opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^{20}.

En otras realizaciones, R^4 tiene la siguiente fórmula:



donde X es ya sea oxo o N, y Y tiene la fórmula $–NR^aR^b$. En ciertas realizaciones, X es oxo. En algunas realizaciones, cuando X es oxo, se refiere a X es un enlazador de oxígeno: -O-. En ciertas realizaciones, Y es seleccionado de hidrógeno, alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, cicloalquilo de 3-6 miembros, heterociclo de 4-10 miembros, arilo de 5-10 miembros, sulfonilo, o amino, donde el grupo alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, cicloalquilo de 3-6 miembros, heterociclo de 4-10 miembros, arilo de 5-10 miembros, sulfonilo, o amino es además opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^{20}.

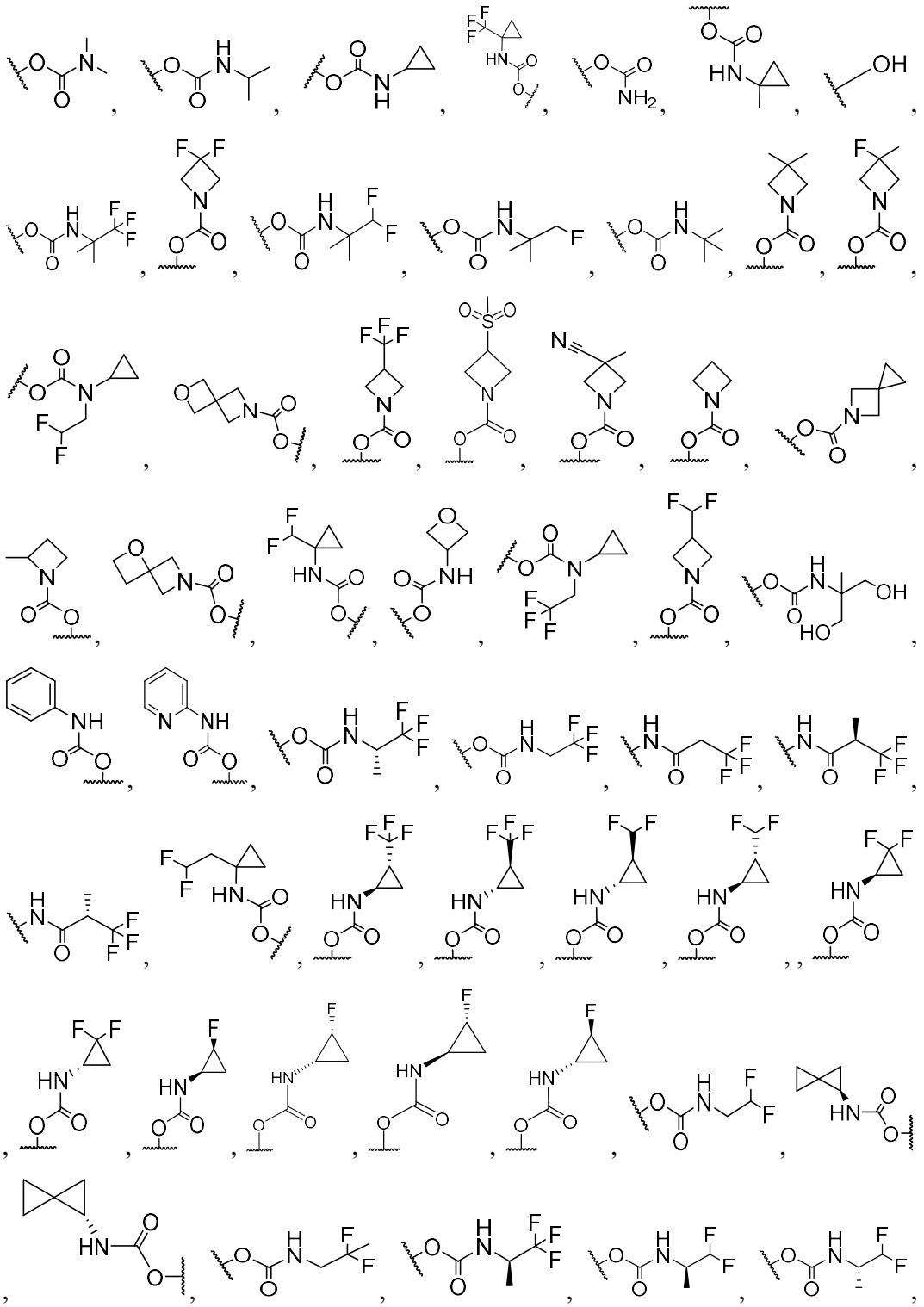
En otras realizaciones, R^4 tiene la siguiente fórmula:

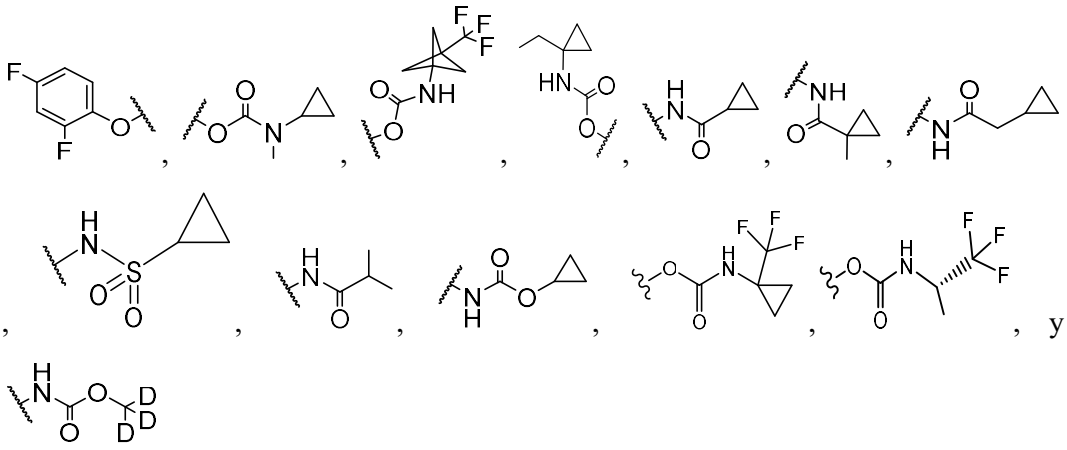


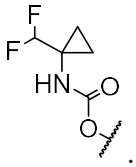
donde R^{a1} y R^{b1} cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo de 3-10 miembros, $-S(O)_2R^{21}$ cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno a cinco grupos R^{21}, donde cada R^{21} está opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo de 3-10 miembros, alcoxi C_{1-6} , heterociclilo de 3-12 miembros, arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, hidroxilo, amino, $–S(O)_2-CH_3$, amino, -CN o halógeno.

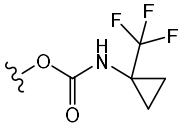
En algunas realizaciones, R^{a1} y R^{b1} se adjuntan al mismo grupo para formar una heterociclilo de 3-12 miembros opcionalmente sustituido con de uno a cinco grupos R^{21}.

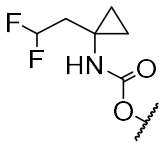
En algunas realizaciones, R^4 es seleccionado de un grupo que consiste en:





En algunas realizaciones, R^4 es  .

En algunas realizaciones, R^4 es  .

En algunas realizaciones, R^4 es  .

En algunas realizaciones, R^5 es a heteroarilo de 5-10 miembros, donde el heteroarilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con 1-5 grupos R^{20}.

En algunas realizaciones, R^5 es pirazolilo está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos R^{20}. En algunas realizaciones, R^5 es pirazolilo opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos seleccionados de ciano, alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-6}, Alcoxi C1-3, cicloalquilo de 3-6 miembros, heterocicloalquilo de 3-6 miembros, arilo de 5-10 miembros, y heteroarilo de 5-10 miembros. En algunas realizaciones, R^5 es heteroarilo de 5-10 miembros sustituido con haloalquilo C_{1-6}, donde haloalquilo C_{1-6} es CHF_2.

En ciertas realizaciones, R^5 es pirazolilo no sustituido. En ciertas realizaciones, R^5 es 4-cianopirazolilo. En ciertas realizaciones, R^5 es pirazolilo sustituido con haloalquilo C_{1-3}.

En ciertas realizaciones, R^5 es fluorometil pirazolilo, difluorometilo pirazolilo, o trifluorometil pirazolilo. En ciertas realizaciones, R^5 es difluorometilo pirazolilo.

En algunas realizaciones, R^5 es imidazolil está opcionalmente sustituido con 1-5 grupos R^{20}. En algunas realizaciones, R^5 es imidazolil opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos seleccionados de ciano, alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, Alcoxi C1-3, cicloalquilo de 3-6 miembros, heterocicloalquilo de 3-6 miembros, arilo de 5-10 miembros, y heteroarilo de 5-10 miembros. En ciertas realizaciones, R^5 es imidazolil, 1-metil-1H-imidazolil, 4-cloro-1H-imidazolil, 4,5-dicloro-1H-imidazolil, y difluorometilo imidazolil.

En algunas realizaciones, R^5 es triazolilo opcionalmente sustituido con 1-5 grupos R^{20}. En algunas realizaciones, R^5 es triazolilo está opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados de ciano, alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-3}, cicloalquilo de 3-6 miembros, heterocicloalquilo de 3-6 miembros, arilo de 5-10 miembros, y heteroarilo de 5-10 miembros. En ciertas realizaciones, R^5 es triazolilo, metil triazolilo, difluorometilo triazolilo, y ciclopropilo triazolilo.

En algunas realizaciones, R^5 es tetrazolilo opcionalmente sustituido con un grupo R^{20}. En algunas realizaciones, R^5 es tetrazolilo está opcionalmente sustituido con grupos seleccionados de ciano, alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-3}, cicloalquilo de 3-6 miembros, heterocicloalquilo de 3-6 miembros, arilo de 5-10 miembros, y heteroarilo de 5-10 miembros.

En algunas realizaciones, R^5 es oxazolil opcionalmente sustituido con 1-3 grupos R^{20}. En algunas realizaciones, R^5 es oxazolil está opcionalmente sustituido con 1,2, o 3 grupos seleccionados de ciano, alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-3}, cicloalquilo de 3-6 miembros, heterocicloalquilo de 3-6 miembros, arilo de 5-10 miembros, y heteroarilo de 5-10 miembros. En ciertas realizaciones, R^5 es oxazolil, metiloxazolil, y feniloxazolil.

En algunas realizaciones, R^5 es tiazolilo opcionalmente sustituido con 1-3 grupos R^{20}. En algunas realizaciones, R^5 es tiazolilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos seleccionados de ciano, alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-3}, cicloalquilo de 3-6 miembros, heterocicloalquilo de 3-6 miembros, arilo de 5-10 miembros, y heteroarilo de 5-10 miembros. En ciertas realizaciones, R^5 es tiazolilo, feniltiazolilo, y morfolinil tiazolilo.

En algunas realizaciones, R^5 es tiadiazolilo opcionalmente sustituido con un grupo grupo R^{20}. En algunas realizaciones, R^5 es tiadiazolilo opcionalmente sustituido con cualquiera de los siguientes grupos: ciano, alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, cicloalquilo de 3-6 miembros, heterocicloalquilo de 3-6 miembros, arilo de 5-10 miembros, y heteroarilo de 5-10 miembros. En ciertas realizaciones, R^5 es tiadiazolilo y ciclopropilo tiadiazolilo. En ciertas realizaciones, R^5 es 1,3,4-tiadiazolilo. En ciertas realizaciones, R^5 es 1,2,3-tiadiazolilo.

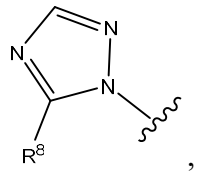
En algunas realizaciones, R^5 es piridinilo opcionalmente sustituido con 1-4 grupos R^{20}. En algunas realizaciones, R^5 es piridinilo opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-3} o halo. En ciertas realizaciones , R^5 es piridinilo o metilpiridinilo. En ciertas realizaciones , R^5 es fluoropiridinilo o cloropiridinilo.

En algunas realizaciones, R^5 es pirimidinilo opcionalmente sustituido con 1-3 grupos R^{20}. En algunas realizaciones, R^5 es pirimidinilo opcionalmente sustituido con 1,2, o 3 grupos seleccionados de ciano, alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-3}, haloalquil C_{1-3}, 3-6 membered cicloalquil, heterocicloalquil de 3-6 miembros, arilo de 5-10 miembros y heteroarilo de 5-10 miembros. En ciertas realizaciones , R^5 es pirimidinilo. En ciertas realizaciones , R^5 es pirimidinilo sustituido con alcoxi C_{1-3}. En ciertas realizaciones , R^5 es metoxipirimidinilo.

En ciertas realizaciones , R^5 es ciano.

En algunas realizaciones, R^5 es halo. En ciertas realizaciones , R^5 es fluoro.

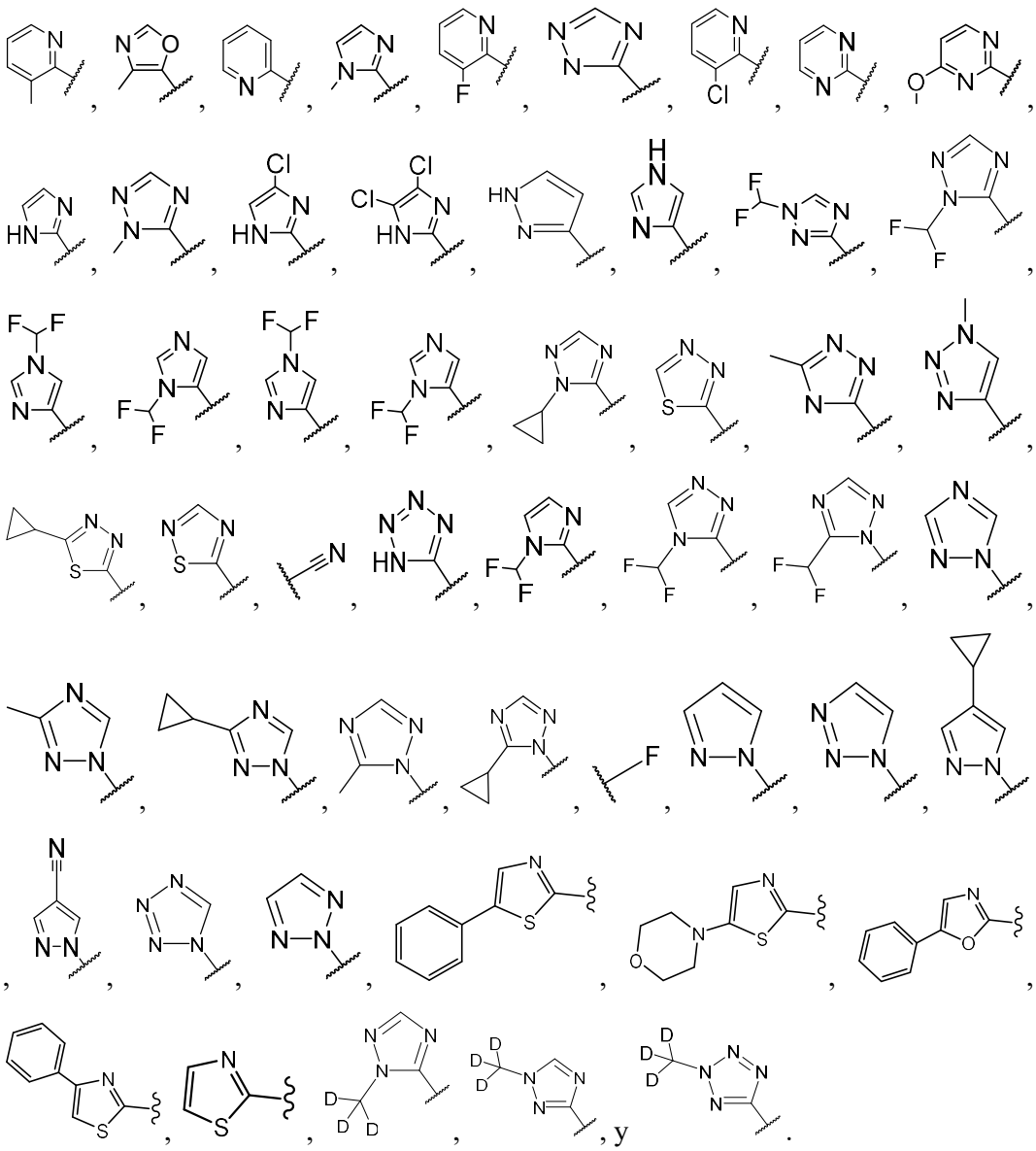
En otras realizaciones, R^5 tiene la siguiente estructura:

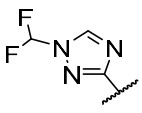


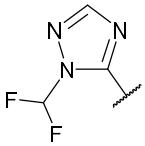
,

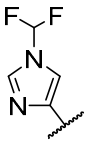
donde R^8 es halógeno, oxo, -CN, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquil de 3-6 miembros, o $-COR^{21}$, y donde R^{21} es seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquil de 3-10 miembros, alcoxi C_{1-6}, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo de 5-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, hidroxilo, amino, $–S(O)_2-CH_3$, alquilamino C_{1-6}, -CN o halógeno.

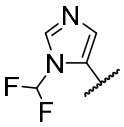
En algunas realizaciones, R^5 es seleccionado de un grupo que consiste en:



En algunas realizaciones, R^5 es  .

En algunas realizaciones, R^5 es  .

En algunas realizaciones, R^5 es  .

En algunas realizaciones, R^5 es  .

En algunas realizaciones, R^6 es hidrógeno, halo, -CN, haloalcoxiC_{1-3}, -C(O)NR^aR^b, o heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido con 1-5 grupos R^{20}.

En algunas realizaciones, R^6 es hidrógeno, halo, -CN, haloalcoxiC_{1-3}, -C(O)NR^aR^b, o heteroariloC_{5-10} opcionalmente sustituido con 1-5 grupos R^{20}.

En ciertas realizaciones, R^6 es hidrógeno.

En algunas realizaciones, R^6 es halo. En ciertas realizaciones, R^6 es cloro. En ciertas realizaciones, R^6 es fluoro.

En ciertas realizaciones, R^6 es ciano.

En algunas realizaciones, R^6 es a haloalcoxiC_{1-3}. En ciertas realizaciones, R^6 es fluorometoxi. En ciertas realizaciones, R^6 es difluorometoxi. En ciertas realizaciones, R^6 es trifluorometoxi.

En algunas realizaciones, R^6 tiene la fórmula general -C(O)NR^aR^b. En ciertas realizaciones, R^6 tiene la fórmula -C(O)NR^aR^b, donde R^a y R^b son independientemente hidrógeno, alquiloC_{1-3}, haloalquiloC_{1-3}, o un cicloalquilo de 3-6 miembros. En ciertas realizaciones, R^6 tiene la fórmula -C(O)NR^aR^b, donde R^a y R^b son independientemente hidrógeno, alquiloC_{1-3}, o un cicloalquilo de 3-6 miembros. En ciertas realizaciones, R^6 es -C(O)NR^aR^b donde R^a y R^b son ambos hidrógeno. En ciertas realizaciones, R^6 es formamidilo.

En algunas realizaciones, R^6 es un heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido con 1-5 grupos R^{20}. En algunas realizaciones, R^6 es furanilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, oxazolilo, o tiazolilo que pueden ser

independientemente sustituidos con 1, 2, o 3 grupos alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3}. En ciertas realizaciones, R^6 es triazolilo sustituido que es independientemente sustituido con 1 o 2 grupos alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3}. En ciertas realizaciones, R^6 es fluorometil triazolilo. En ciertas realizaciones, R^6 es difluorometil triazolilo. En ciertas realizaciones, R^6 es trifluorometil triazolilo.

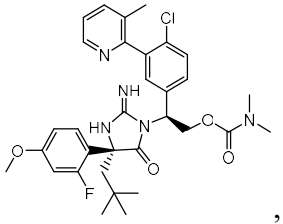
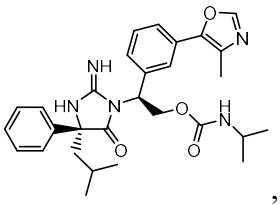
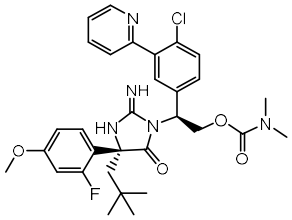
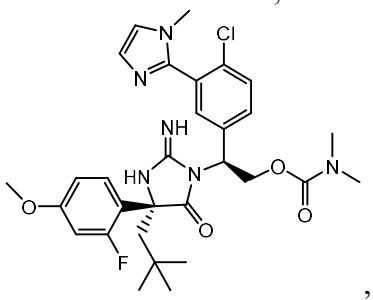
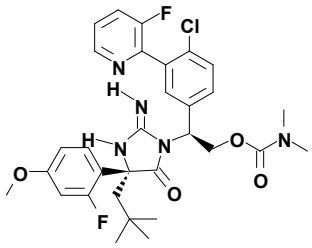
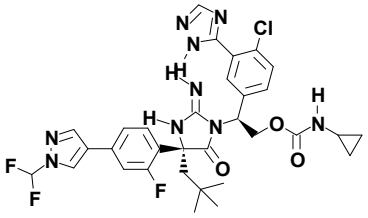
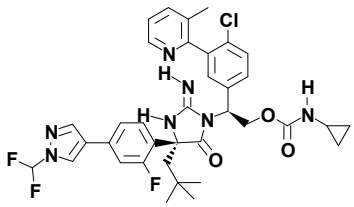
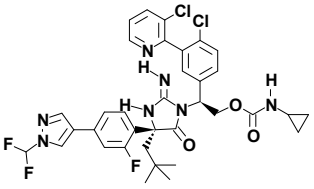
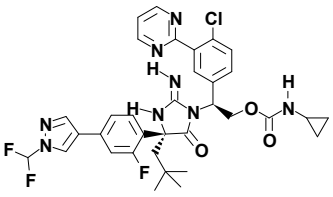
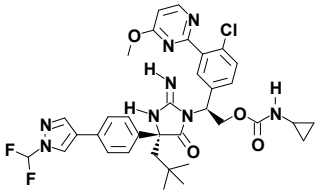
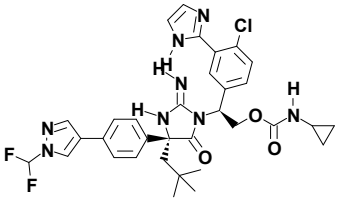
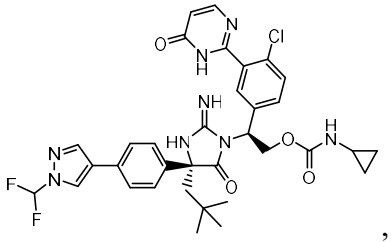
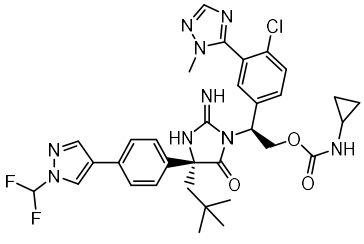
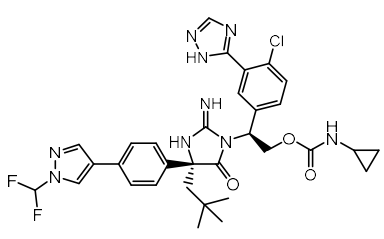
En algunas realizaciones, R^7 está ausente o R^7 es independientemente seleccionado del grupo conformado por alquiloC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}, $–NR^aR^b$, halógeno, ciano, arilo de 5-10 miembros, cicloalquilo de 3-6 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros y heterociclilo de 3-12 miembros, en donde cada alquiloC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}, arilo de 5-10 miembros, cicloalquilo de 3-6 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros y heterociclilo de 3-12 miembros es opcionalmente sustituido con 1-5 grupos R^{20}.

En algunas realizaciones, R^7 es un heteroarilo de 5-10 miembros que es opcionalmente sustituido con 1-5 grupos R^{20}. En ciertas realizaciones, R^7 es un heteroarilo de cinco miembros sustituido con 1, 2, 3, o 4 grupos R^{20}. En ciertas realizaciones, R^7 es furanilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, oxazolilo, o tiazolilo que pueden ser independientemente sustituidos con 1, 2, o 3 grupos alquiloC_{1-3}. En ciertas realizaciones, R^7 es metil oxazolilo.

En algunas realizaciones, R^7 está ausente. En algunas realizaciones, m es 0. En algunas realizaciones, m es 1.

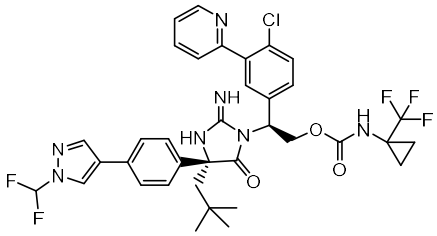
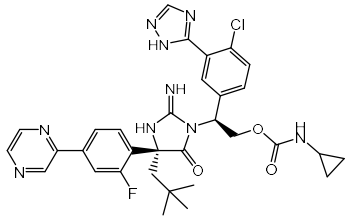
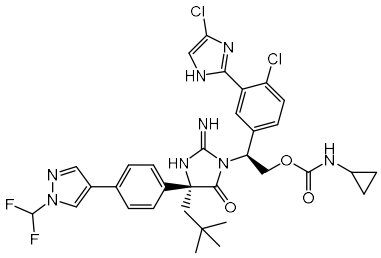
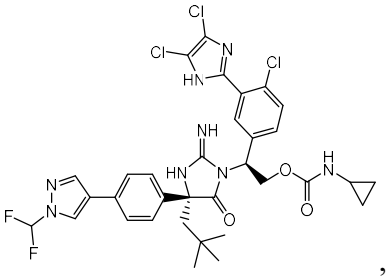
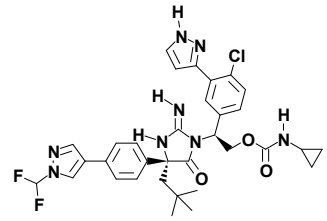
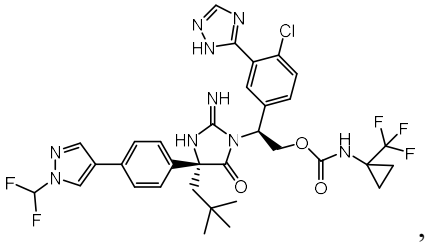
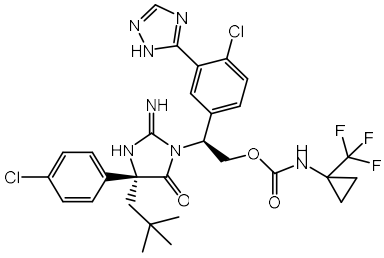
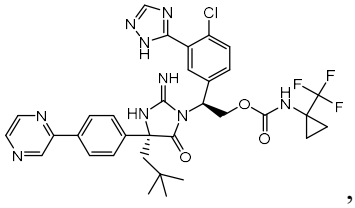
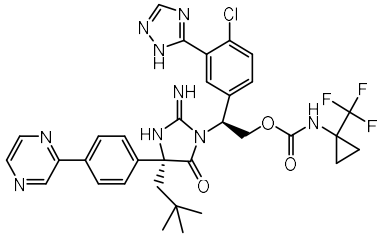
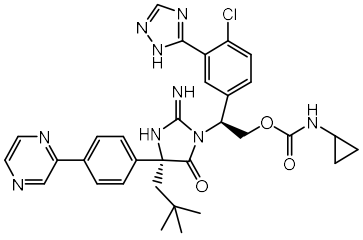
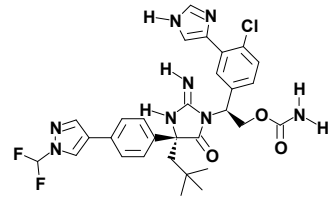
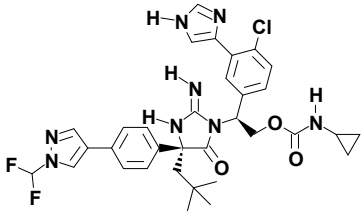
En algunas realizaciones, R^8 es haloalquiloC_{1-6}. En algunas realizaciones, R^8 es CHF_2. En algunas realizaciones, R^8 es CH_2F. En algunas realizaciones, R^8 es CF_3.

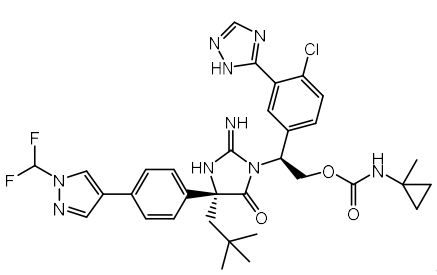
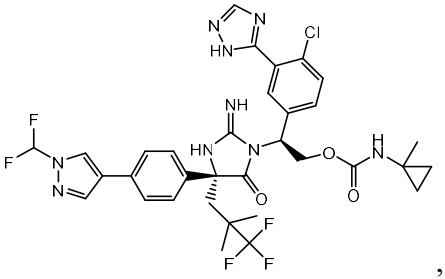
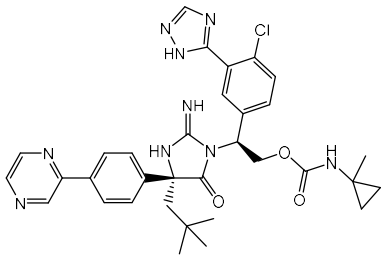
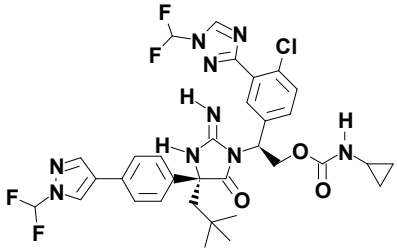
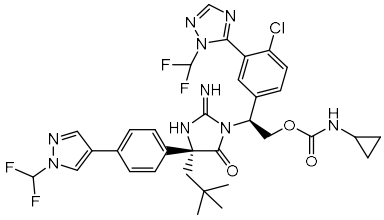
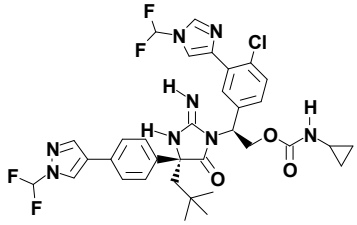
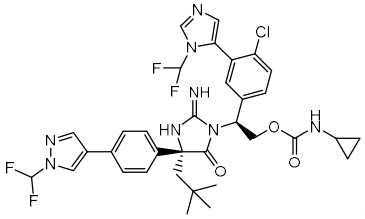
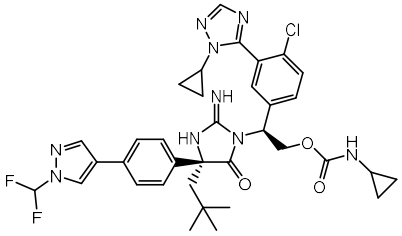
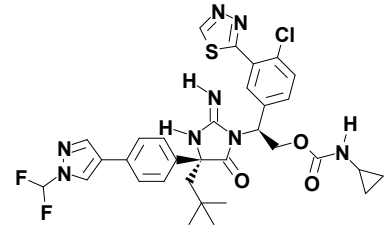
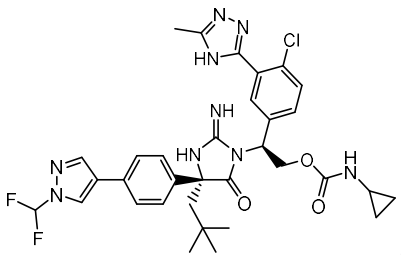
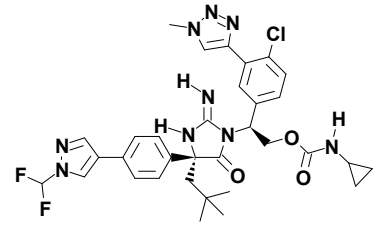
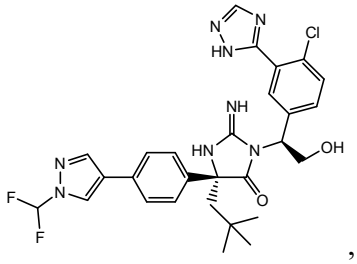
En una modalidad, el compuesto de la presente revelación es seleccionado del grupo conformado por:

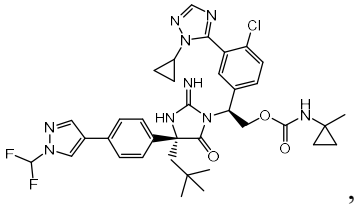
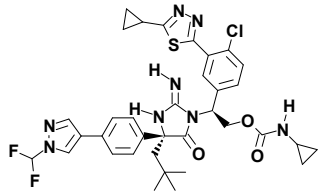
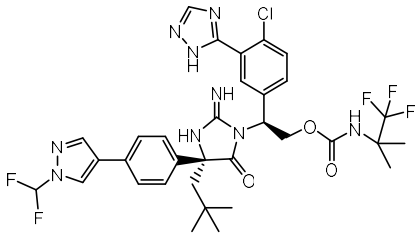
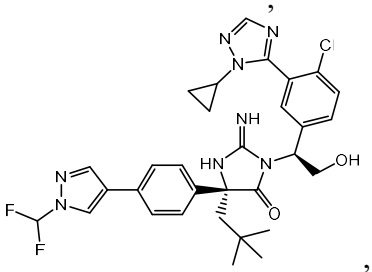
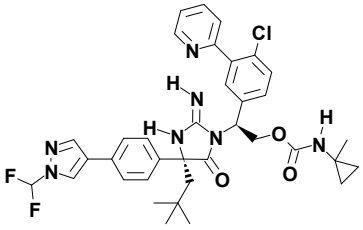
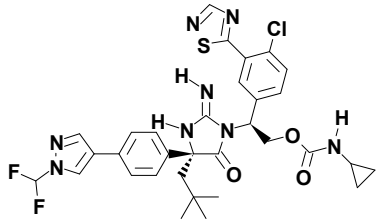
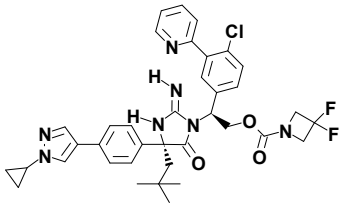
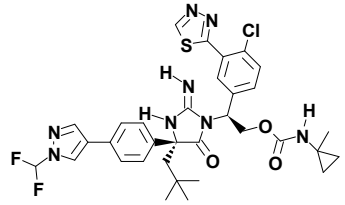
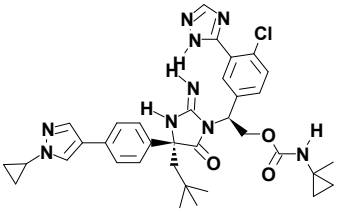
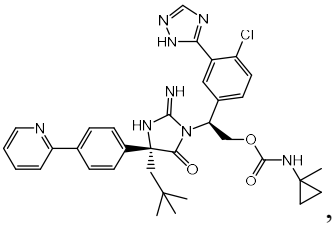
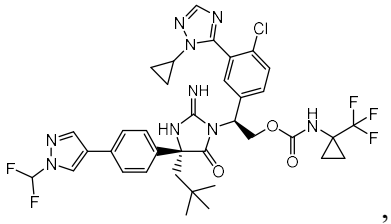
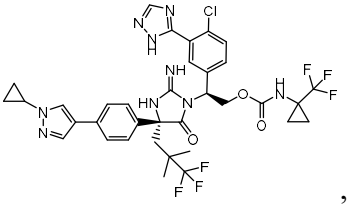

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

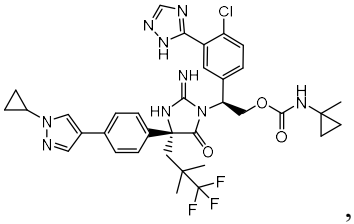
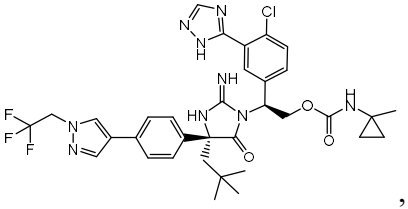
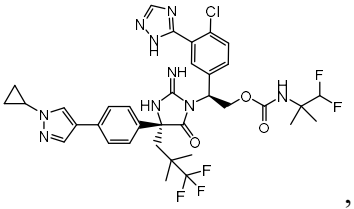
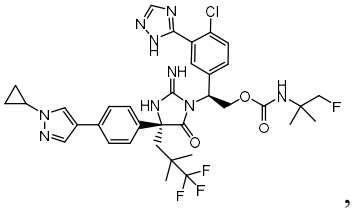
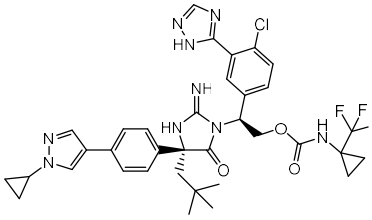
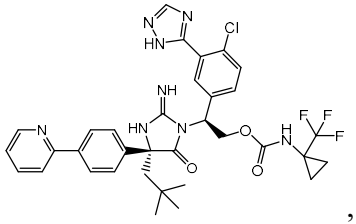
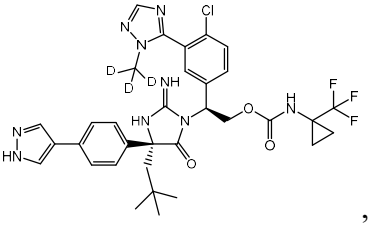
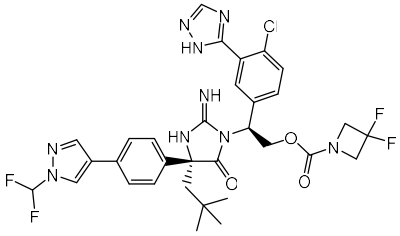
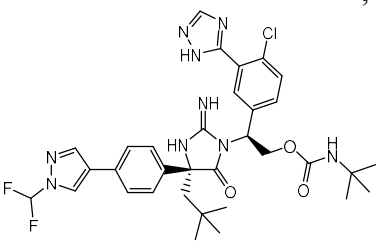
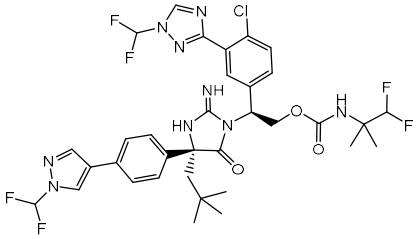
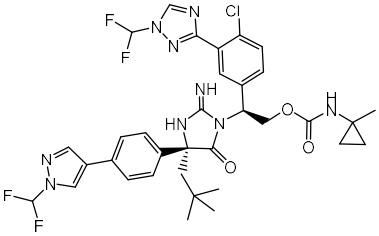
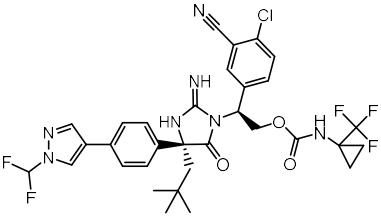
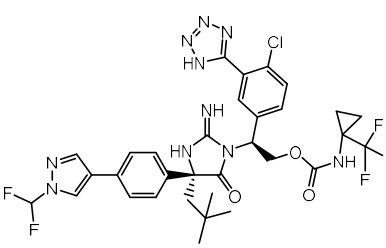
,

,

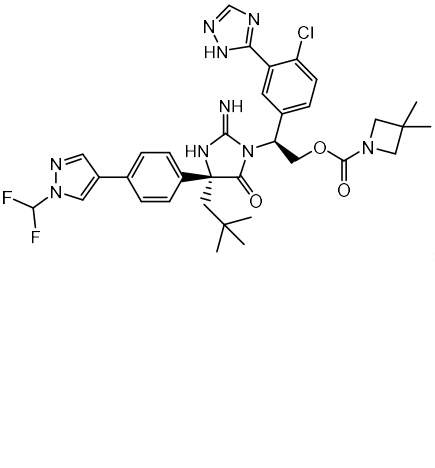

,

,

,

,

,

,

,

,

5
,

,

,

,

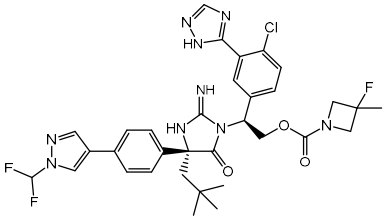
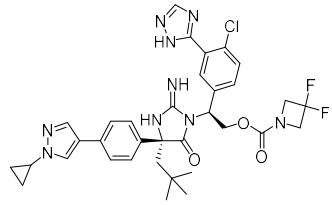
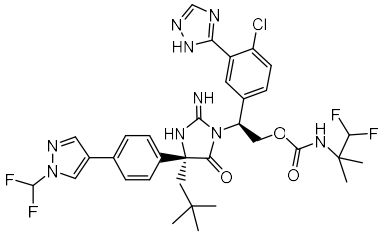
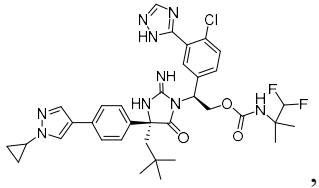
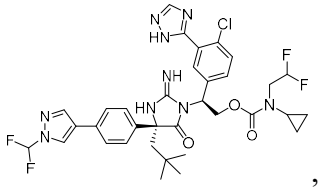
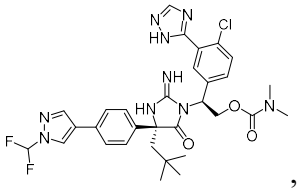
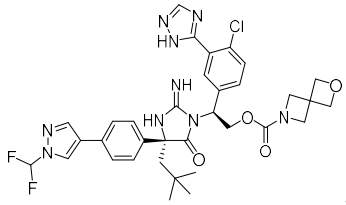
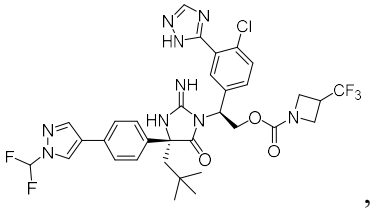
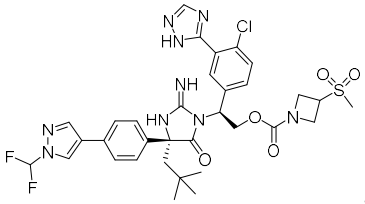
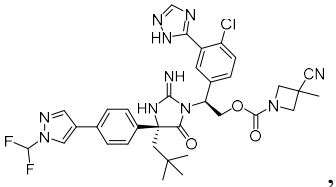
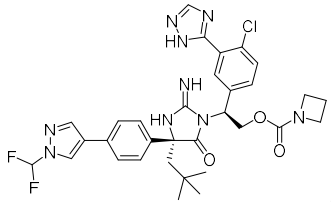
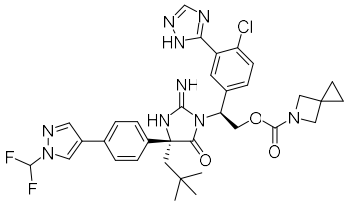
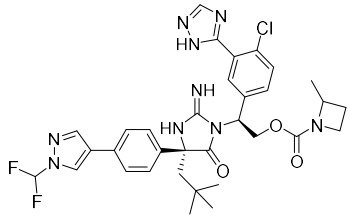

,

,

,

,

,

,

,

,

5 ,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

5 ,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

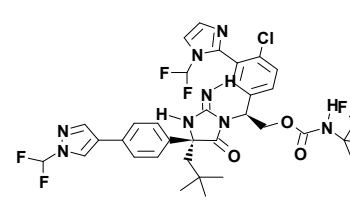
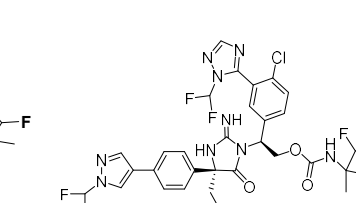
,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

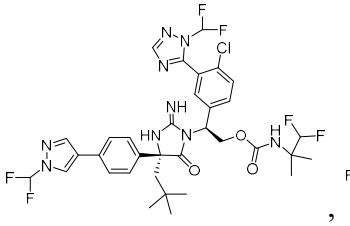
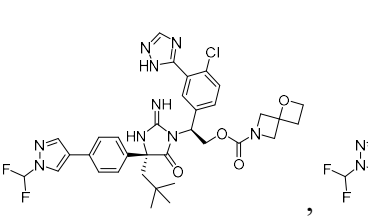
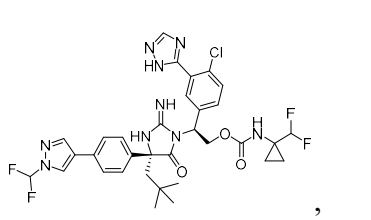
,

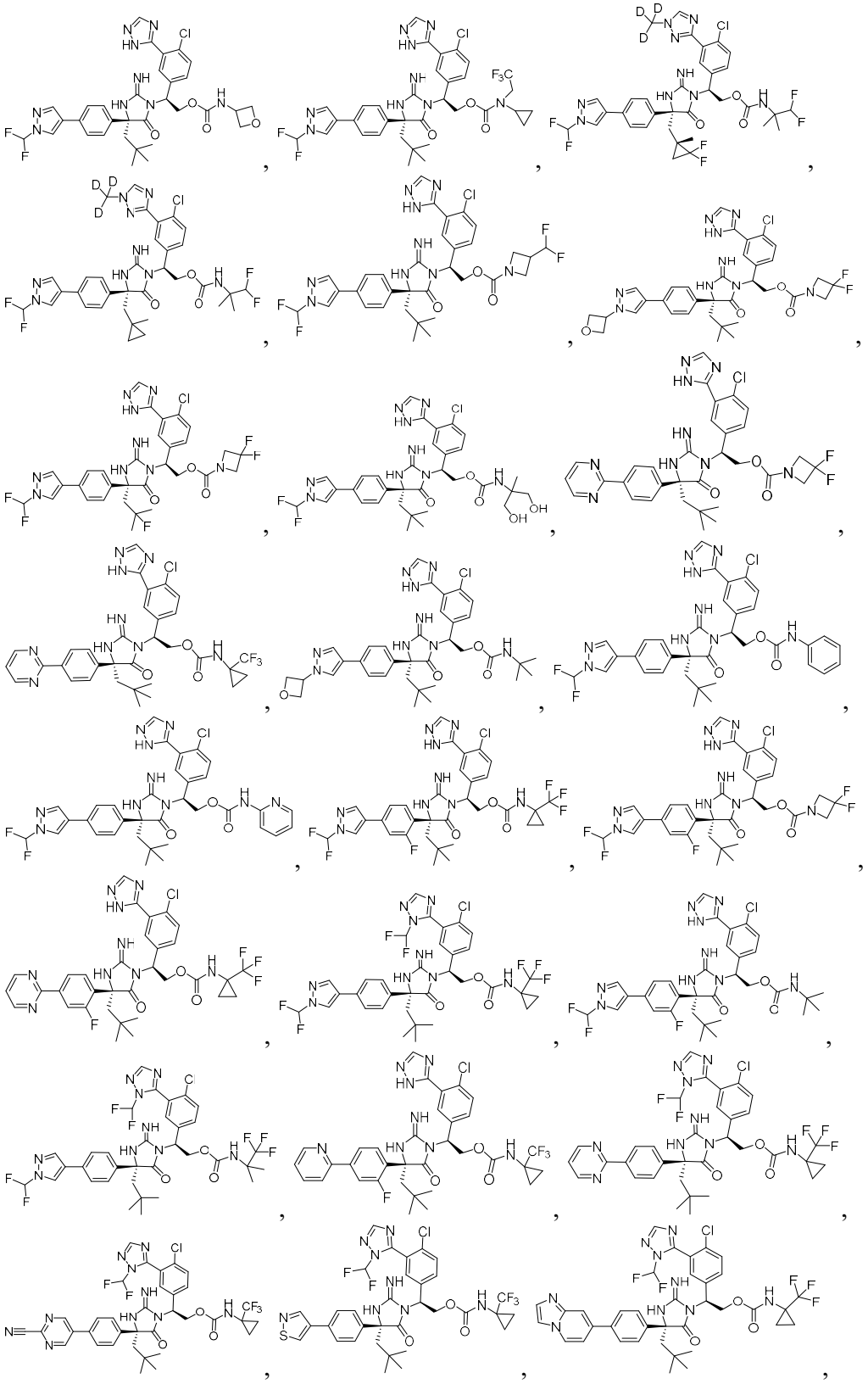
,

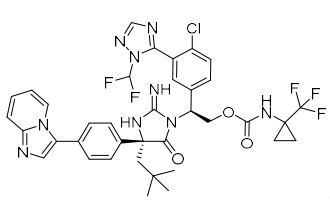
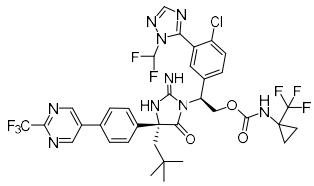
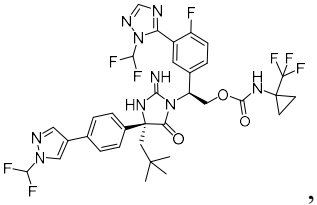
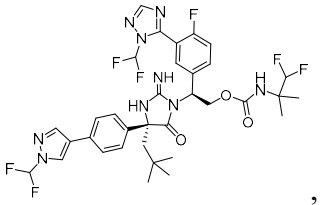
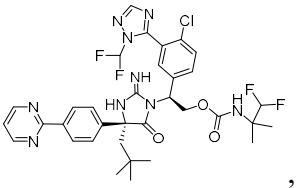
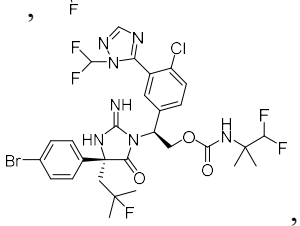
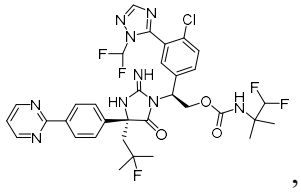
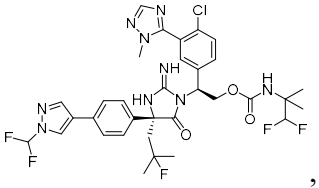
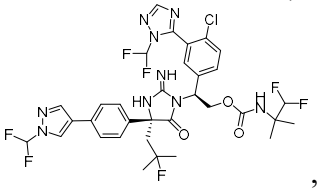
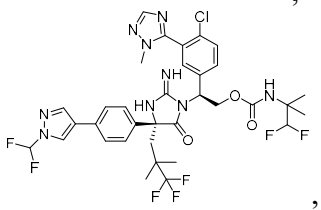
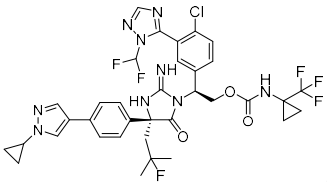
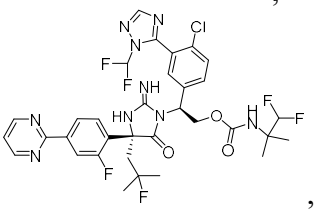
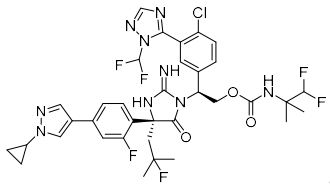
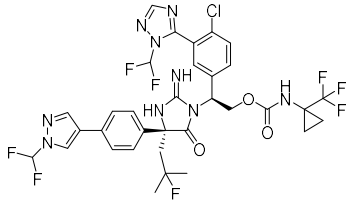
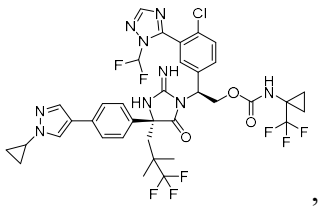
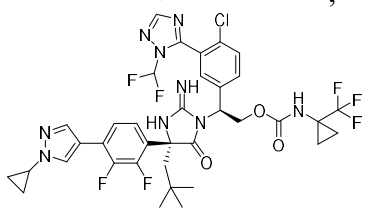
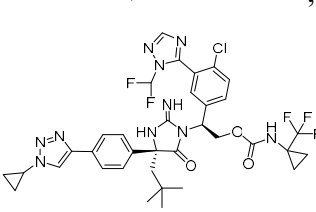
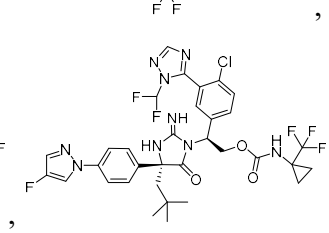
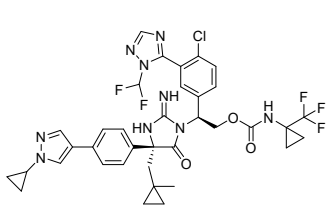
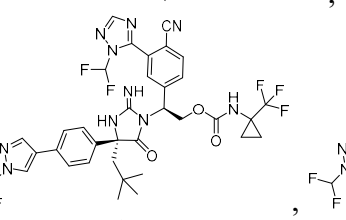
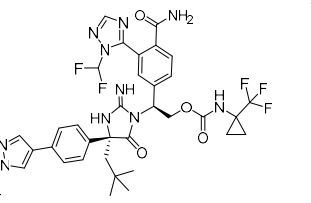
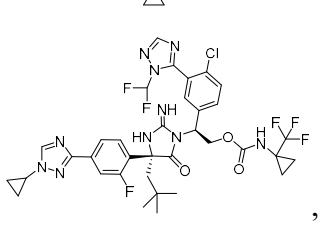
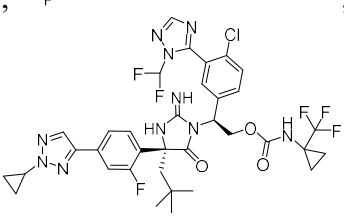
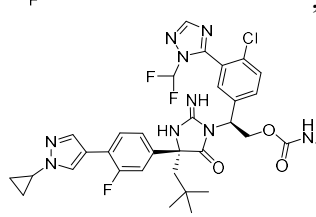
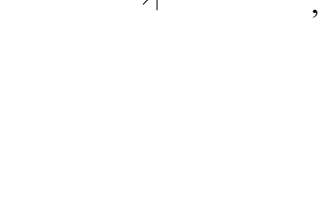
,

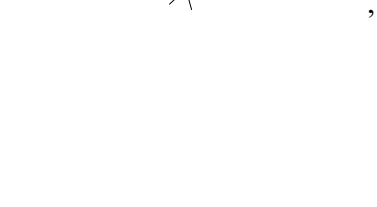
,

,

,

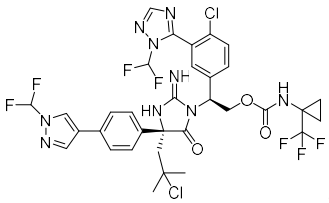
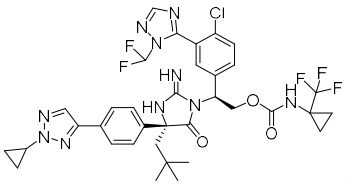
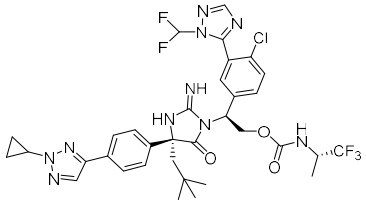
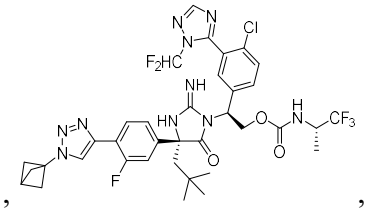
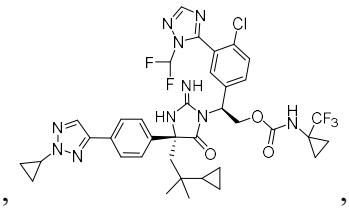
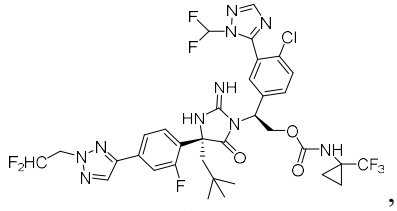
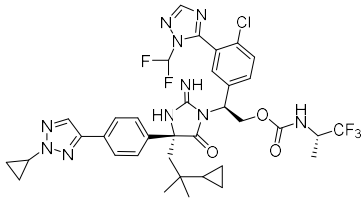
,

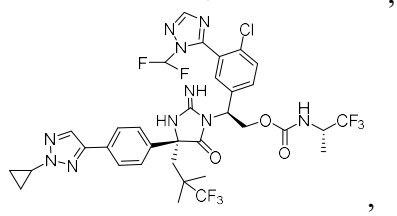
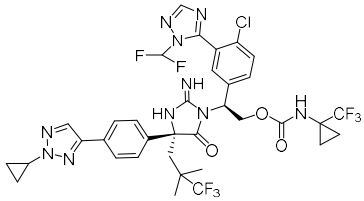
,

,

,

,

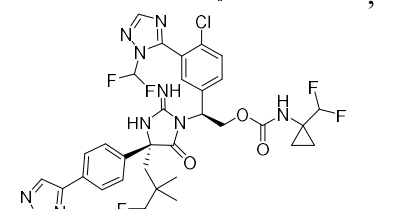
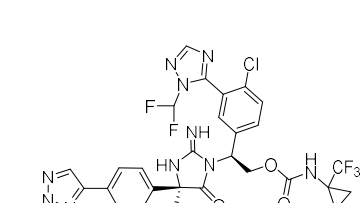


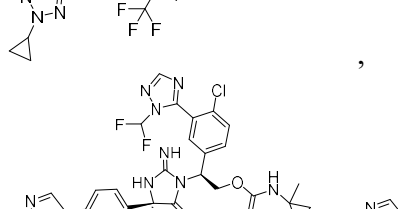
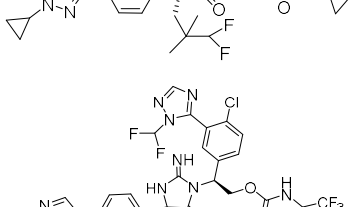

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

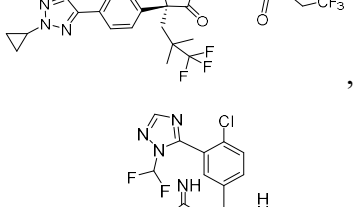
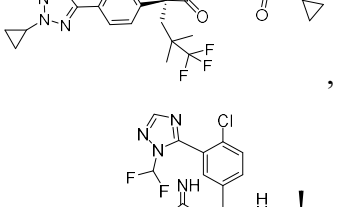
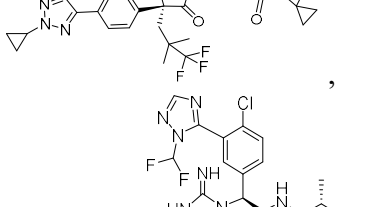
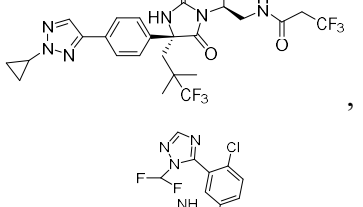
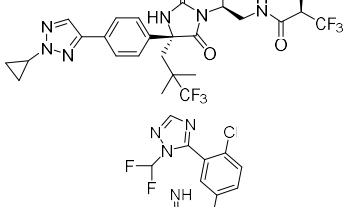
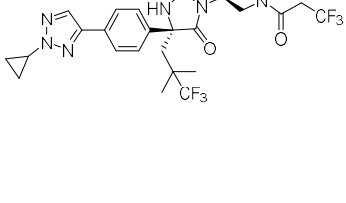
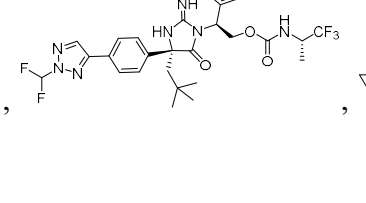
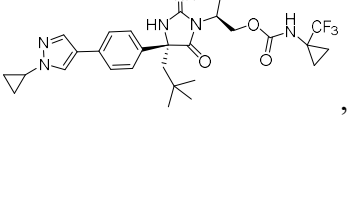
,

,

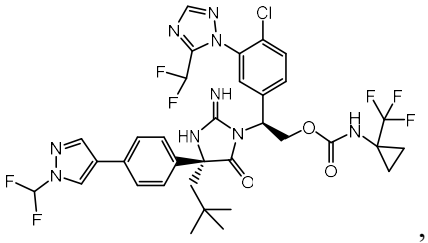
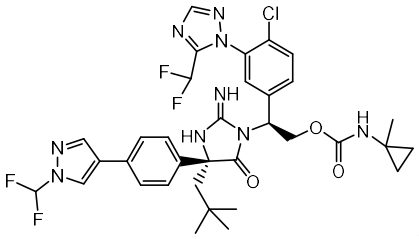
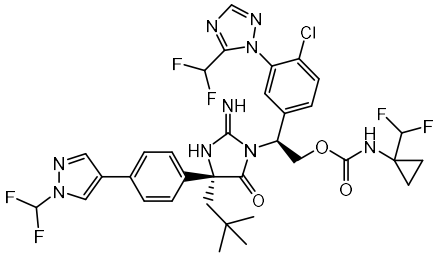
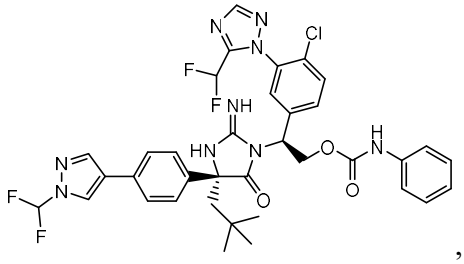
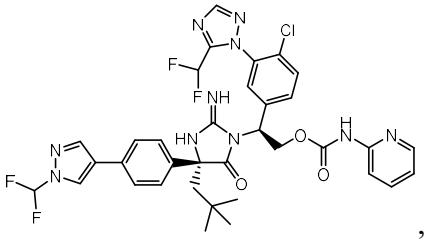
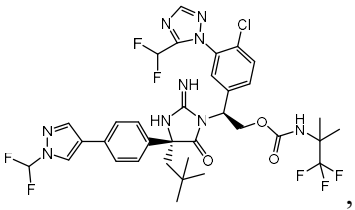
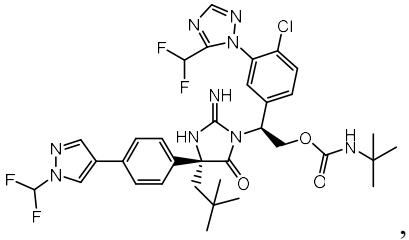
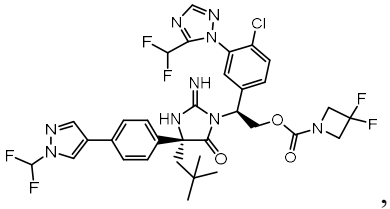
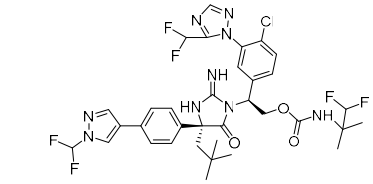
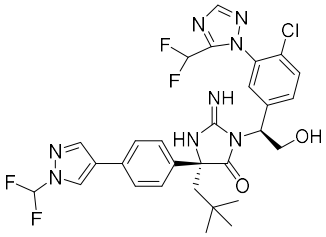
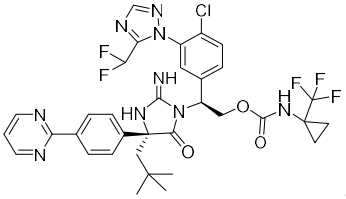
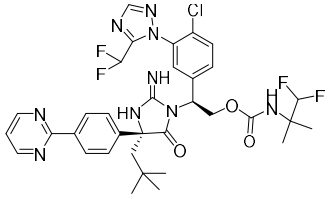
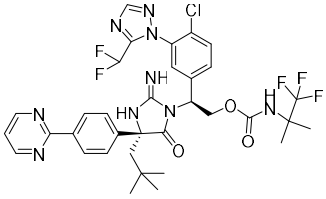
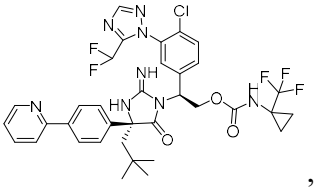
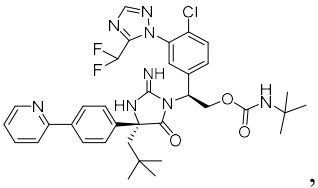
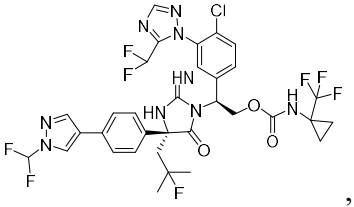
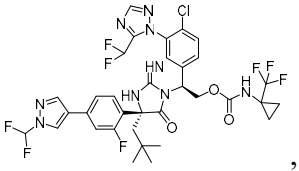

,

,


,

,


,

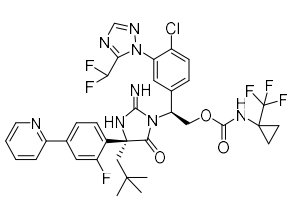
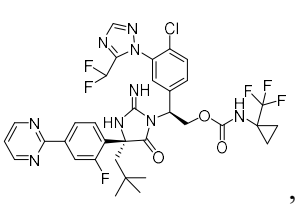
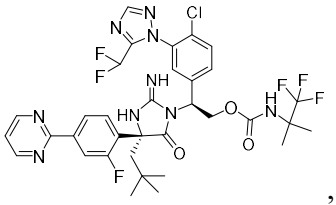
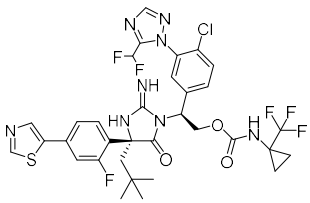
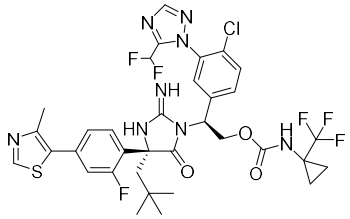
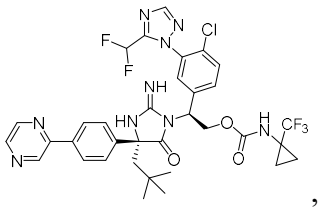
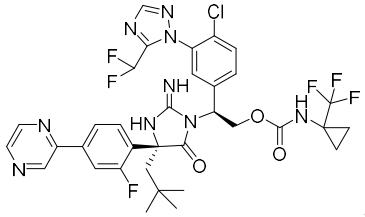
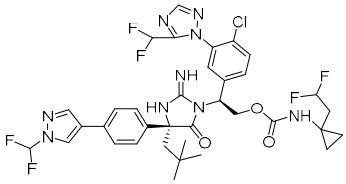
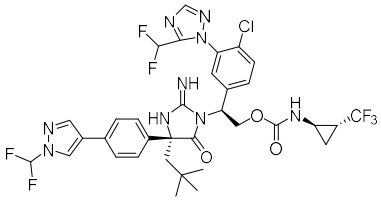
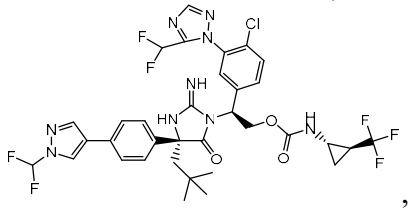
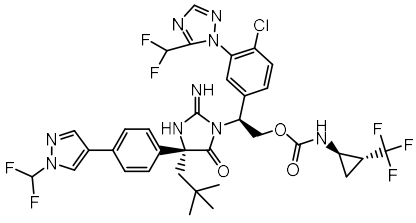
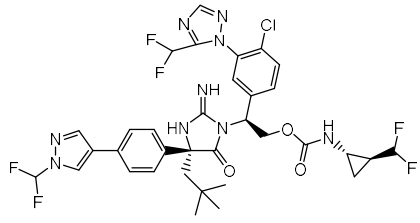
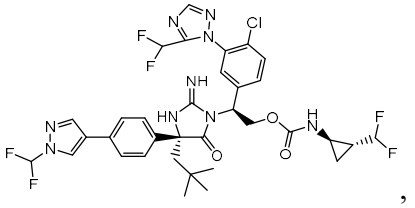
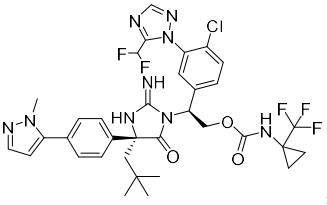
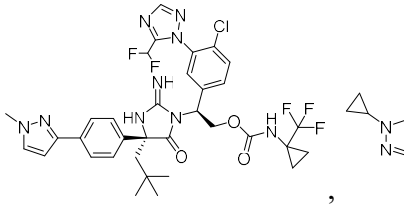
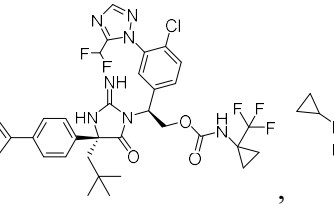
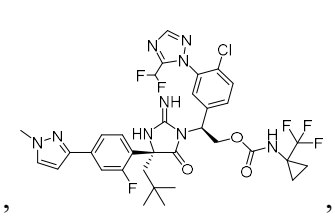
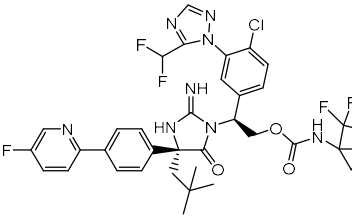
,


,

,


,

,

5

,

,


,

,


,


,

,

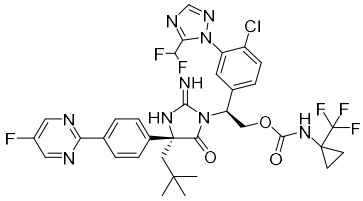
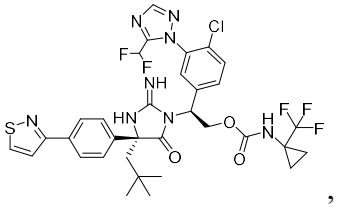
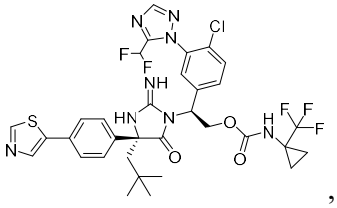
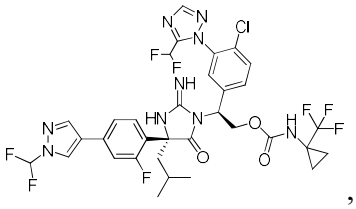
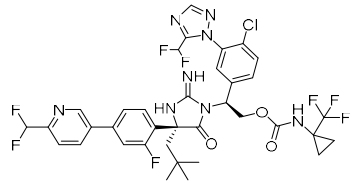
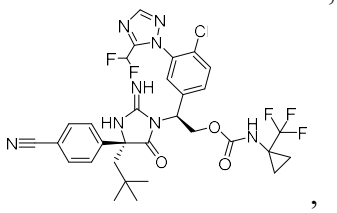
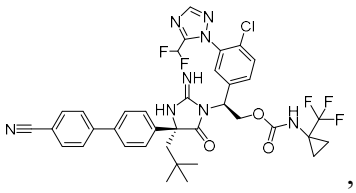
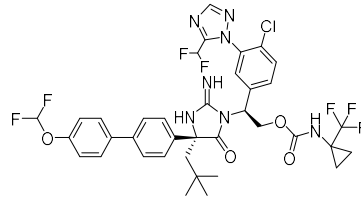
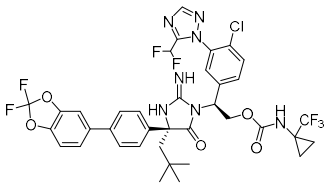
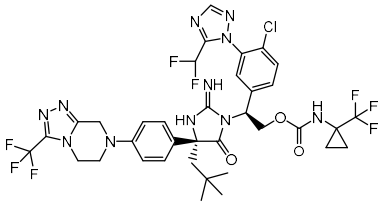
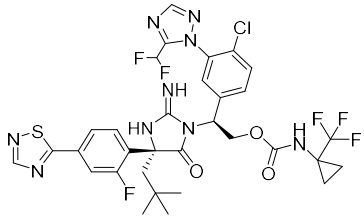
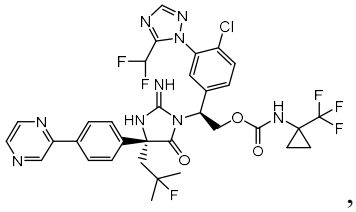
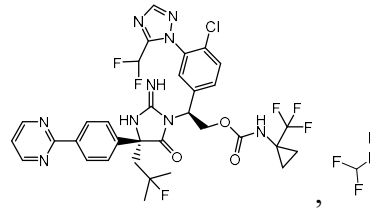
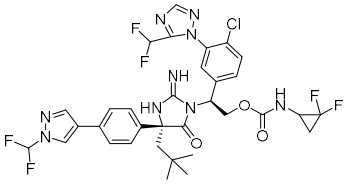
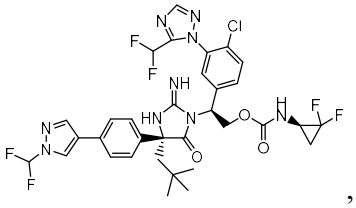
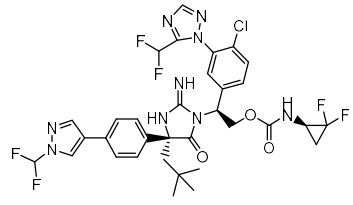
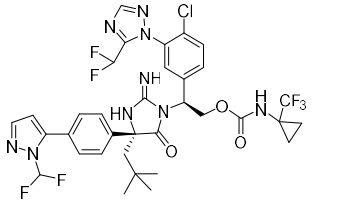
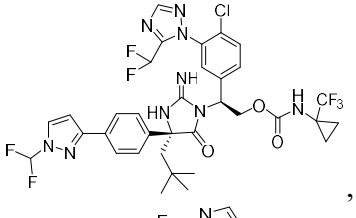
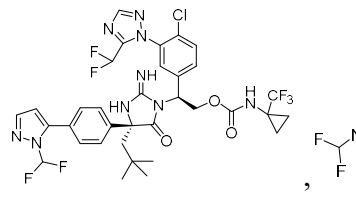
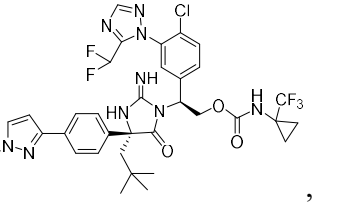
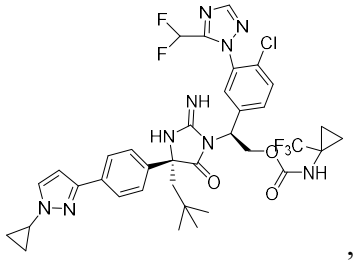
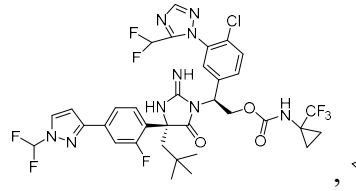
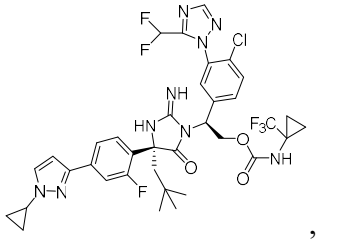

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

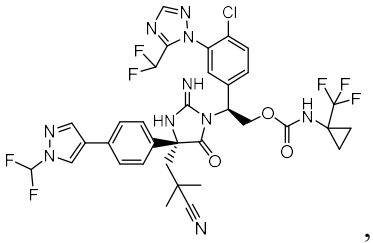
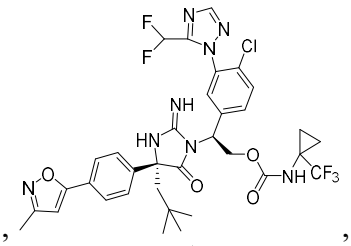
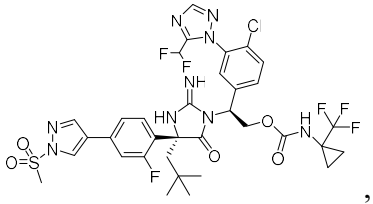
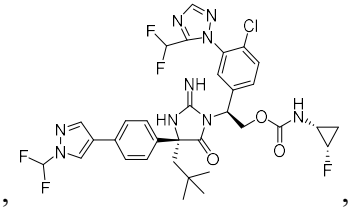
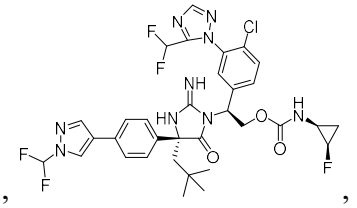
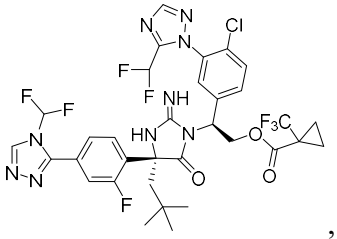
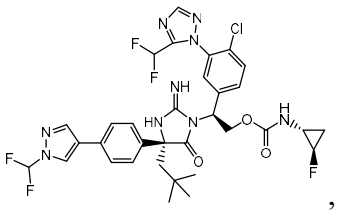
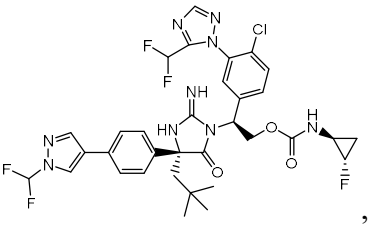
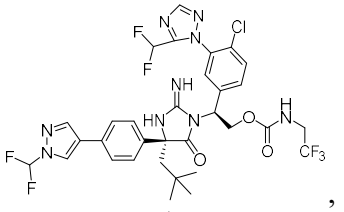
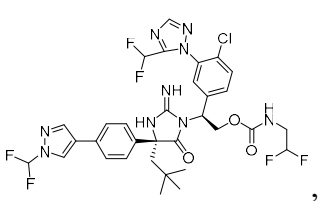
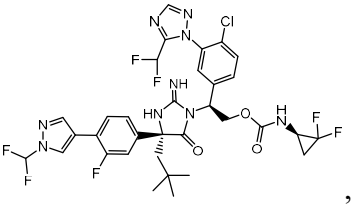
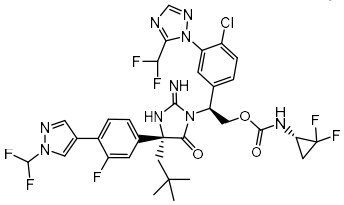
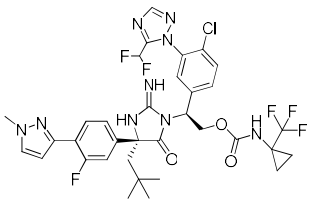
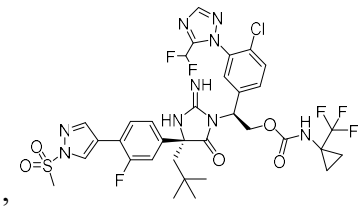
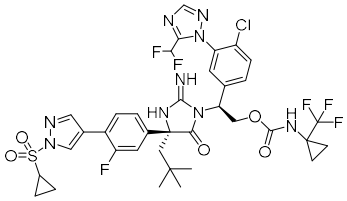
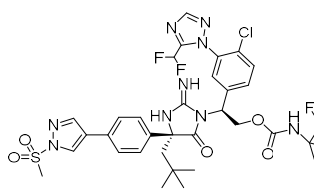
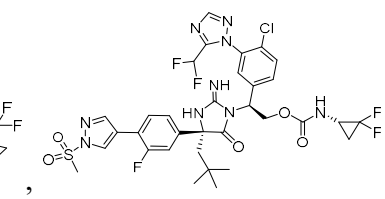
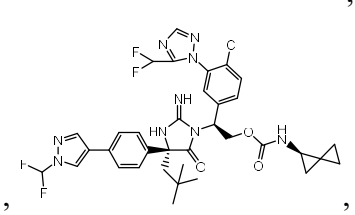
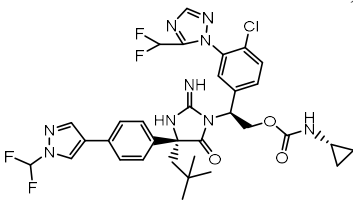

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

5
,

,

,

,

,

,

,

,

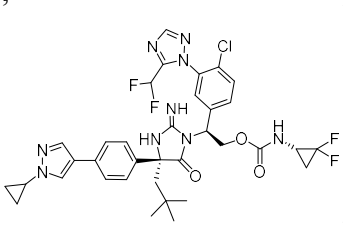
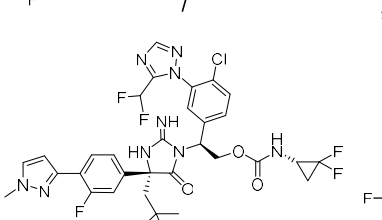
,

,

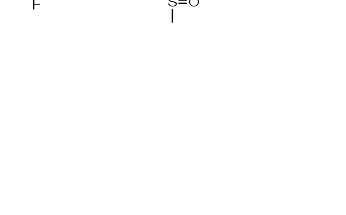
,

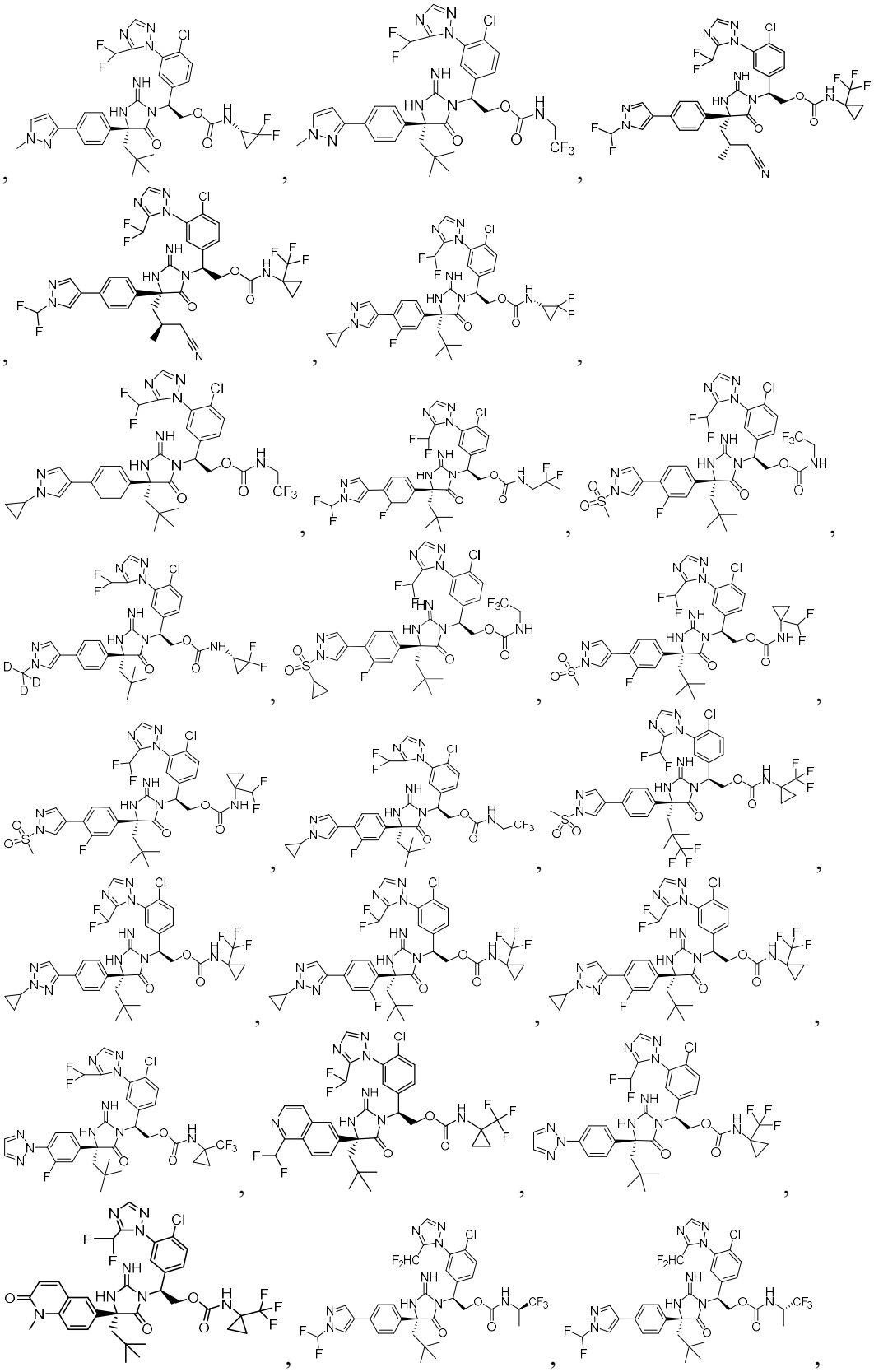

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

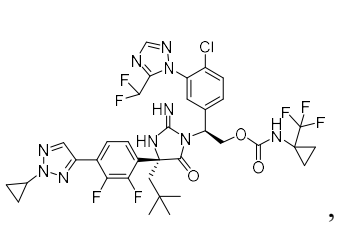
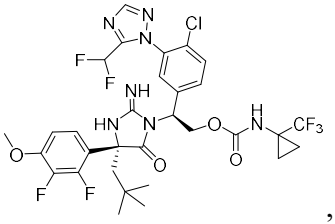
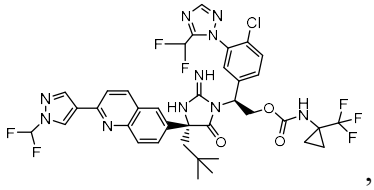
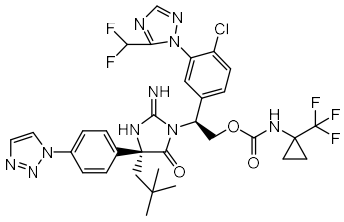
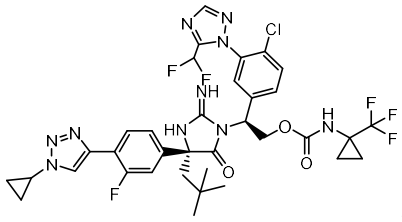
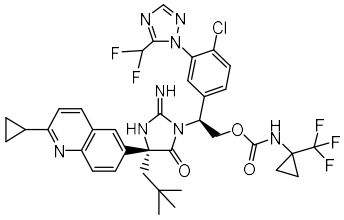
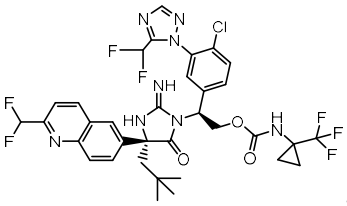
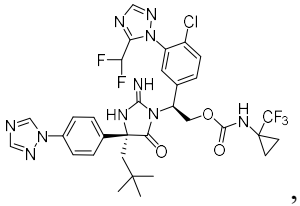
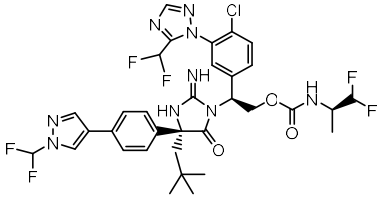
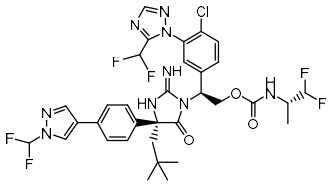
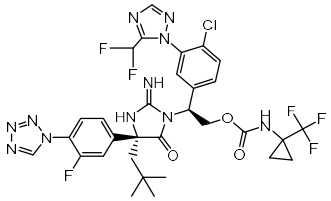
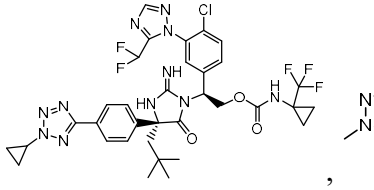
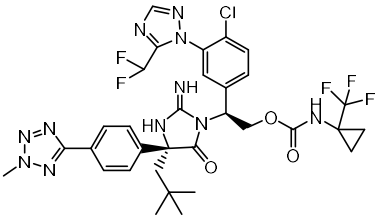

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

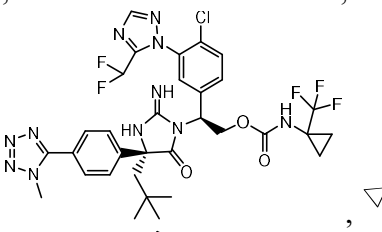
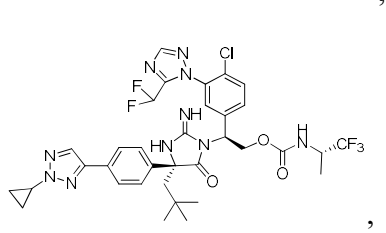
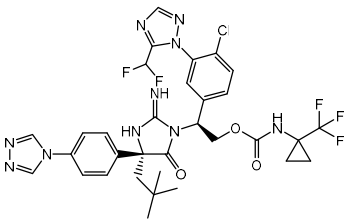
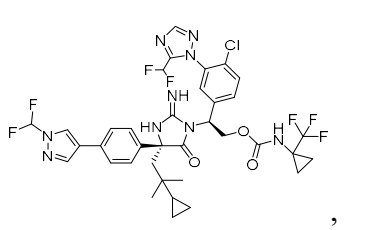
,

,

,

,

,


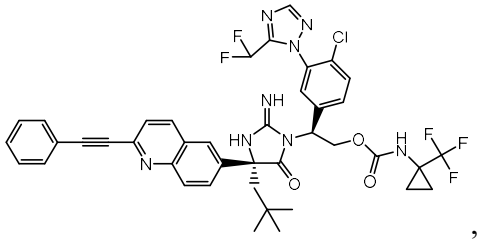
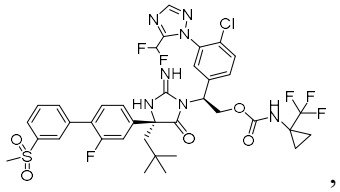
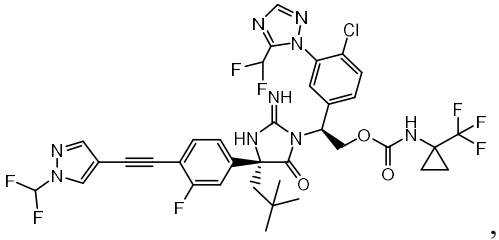
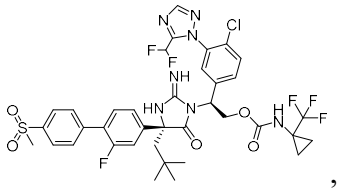
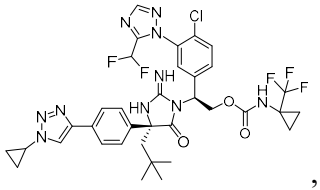
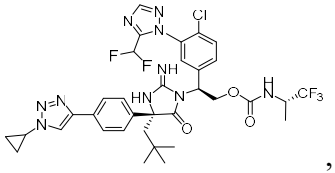
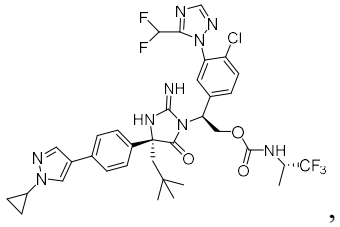
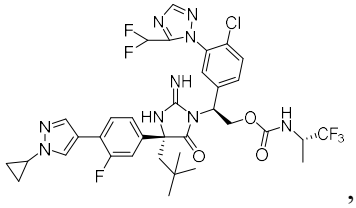
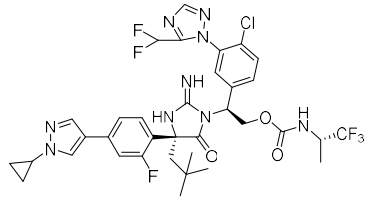
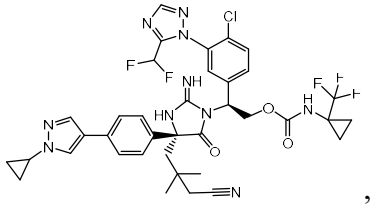
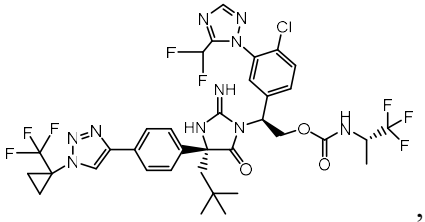
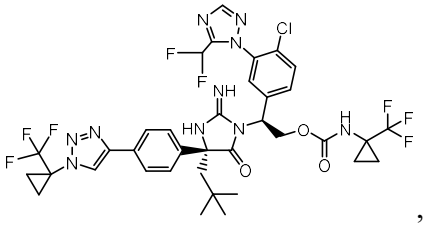
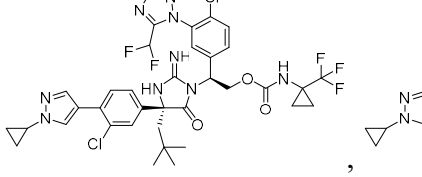
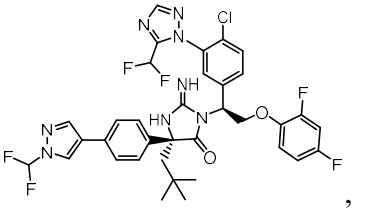
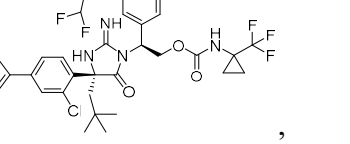



,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

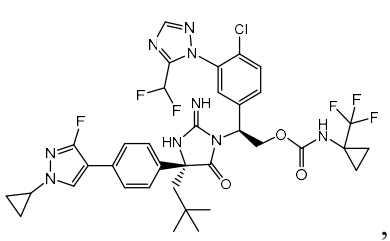
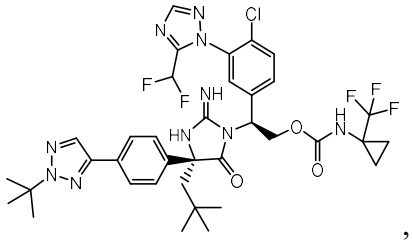
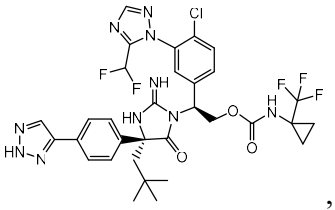
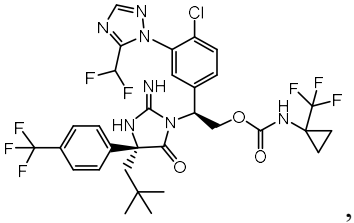
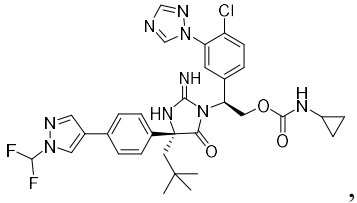
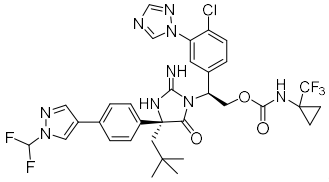
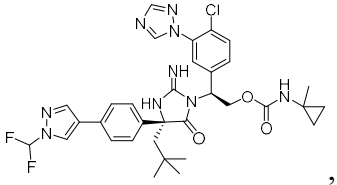
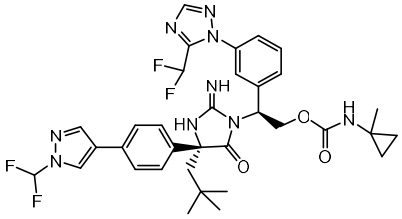
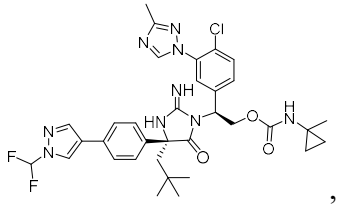
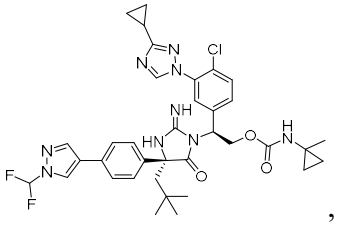
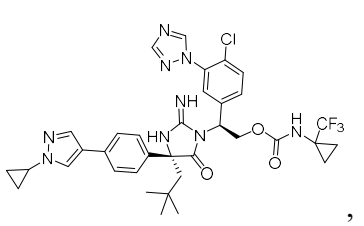
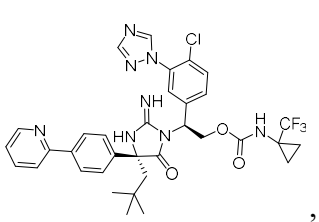
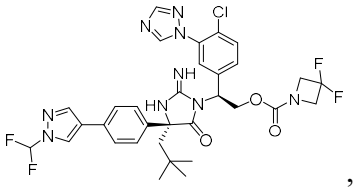
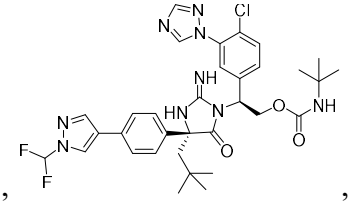
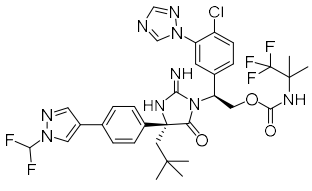
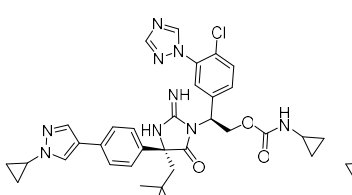
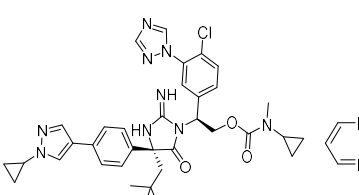
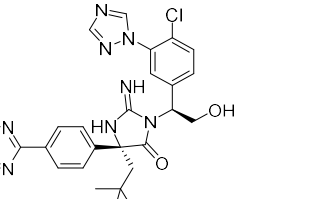
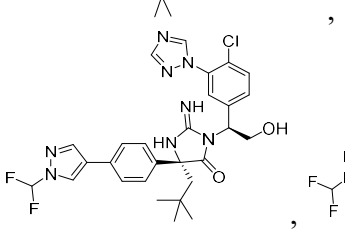
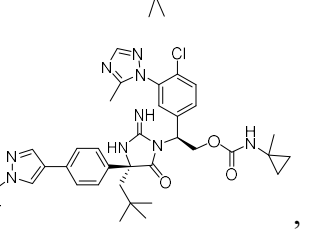
,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

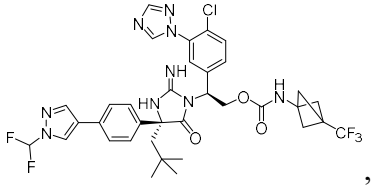
,

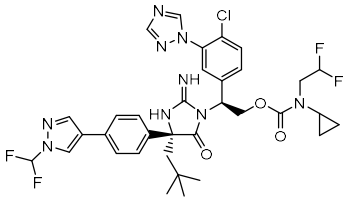
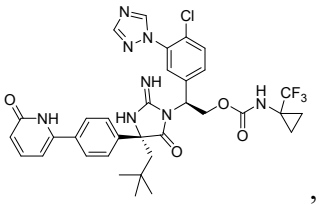
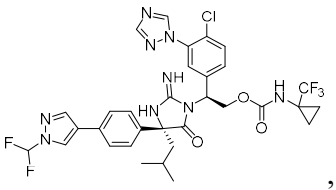
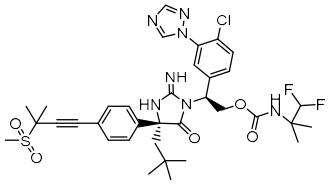
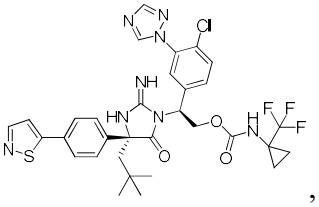
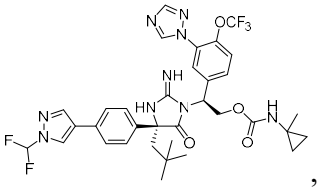
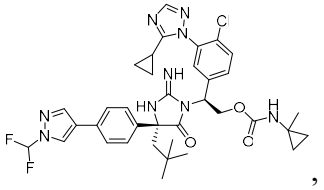
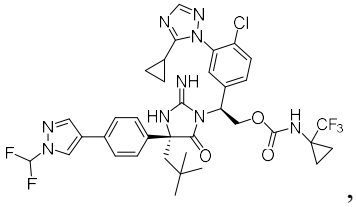
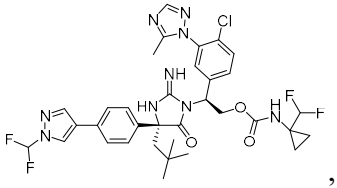
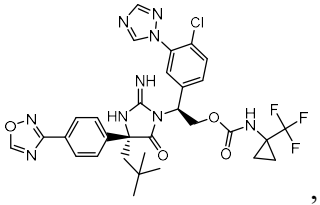
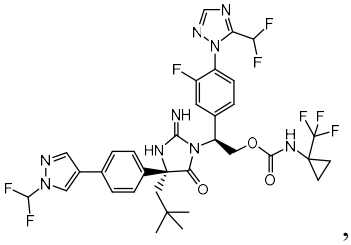
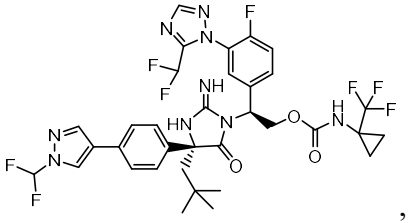
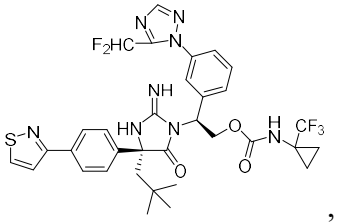
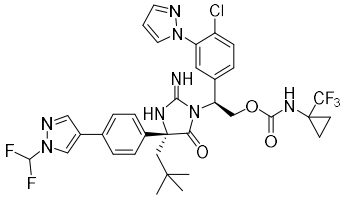
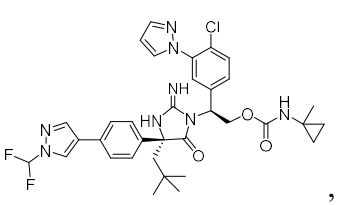
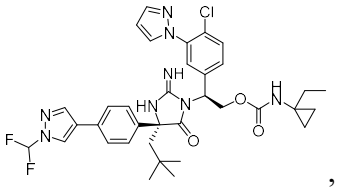
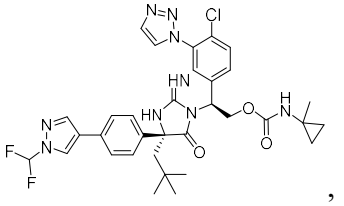
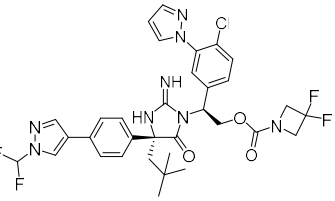
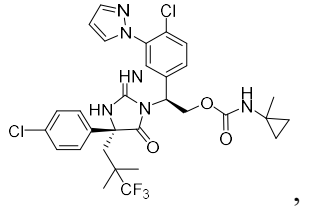
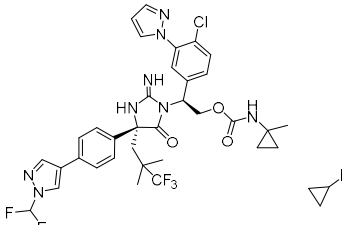
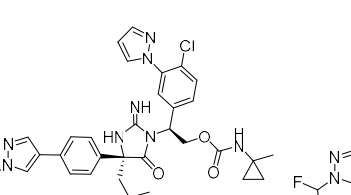
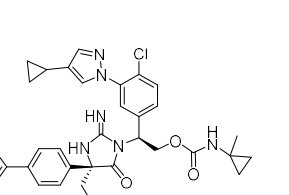
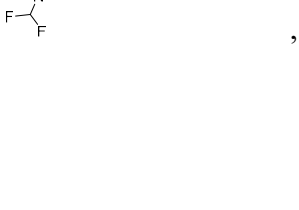
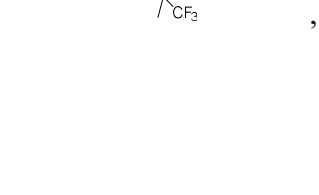
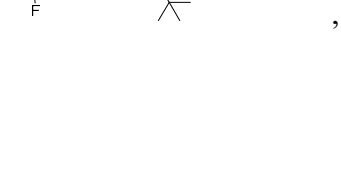
,

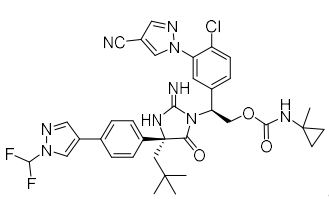
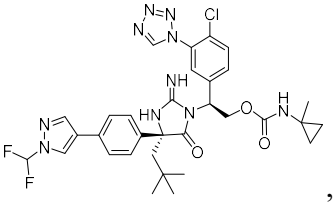
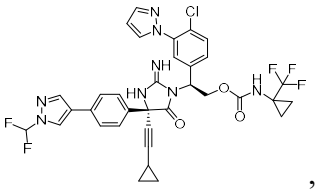
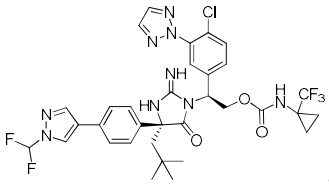
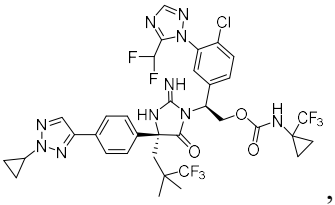
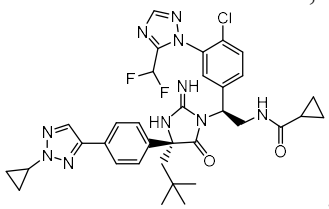
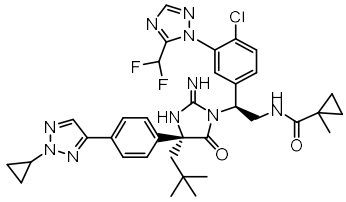
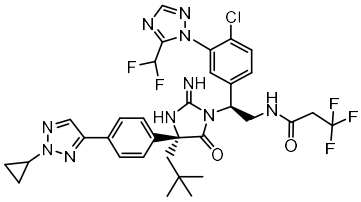
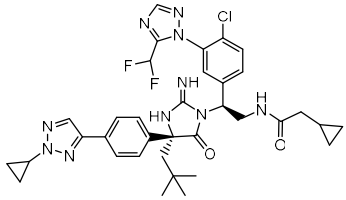
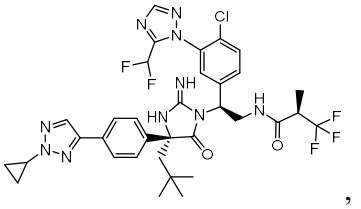
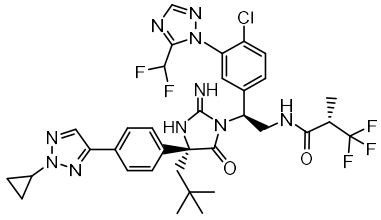
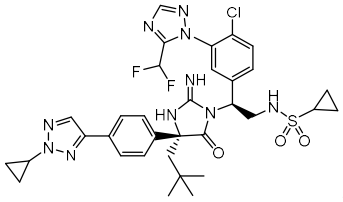
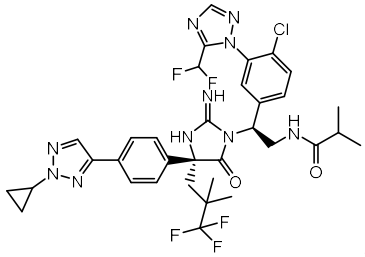
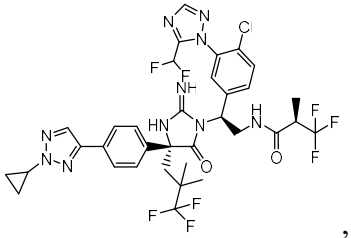
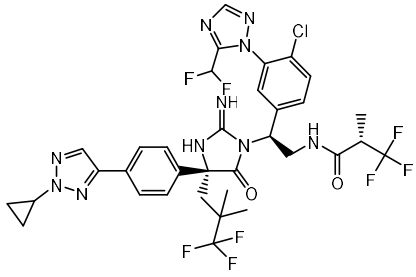
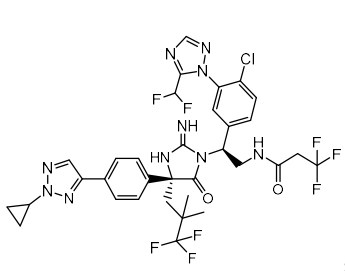

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

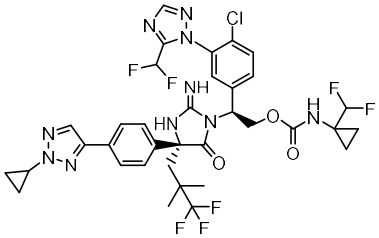
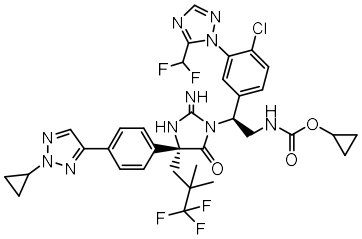
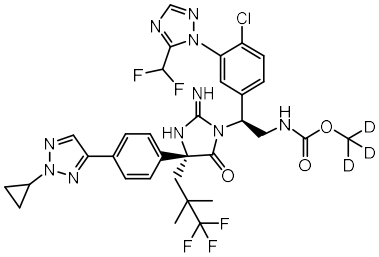
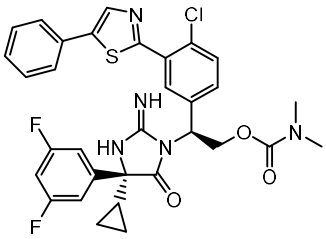
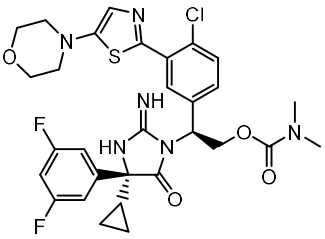
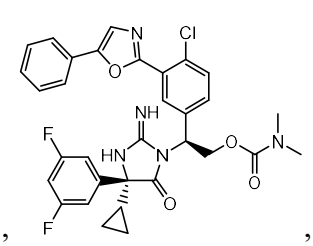
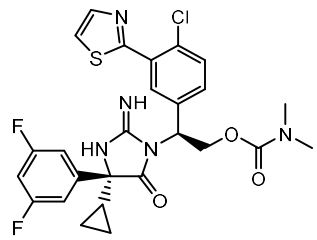
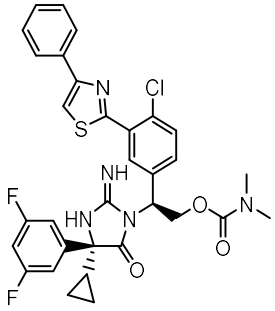
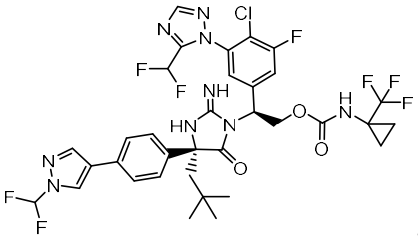
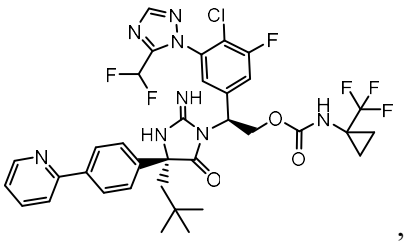
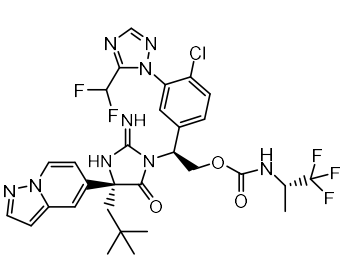
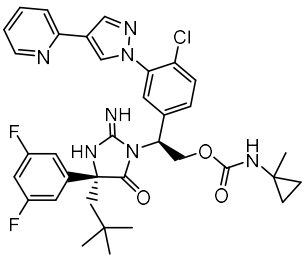
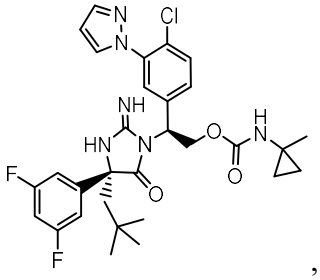
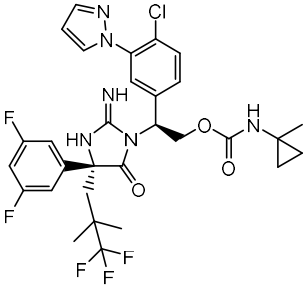
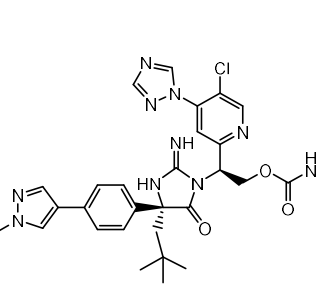
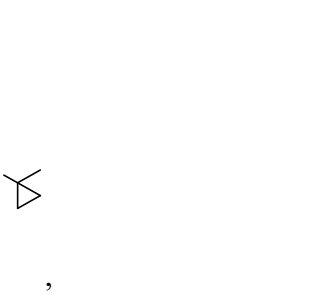
,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

5

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

5 ,

,

,

,

,

,

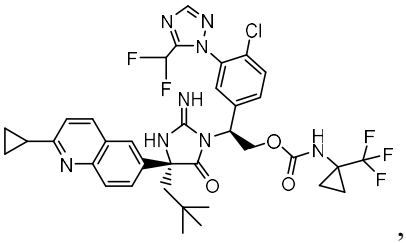
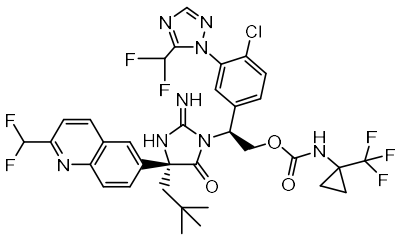
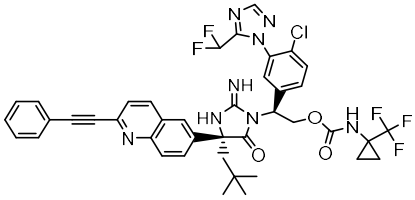
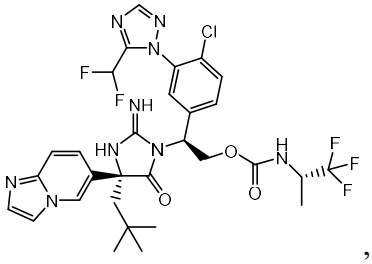
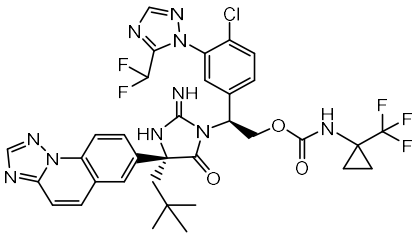
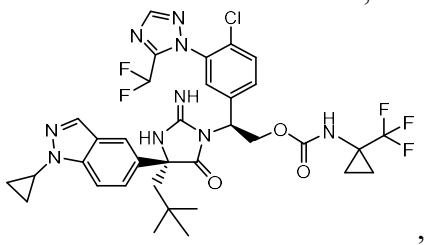
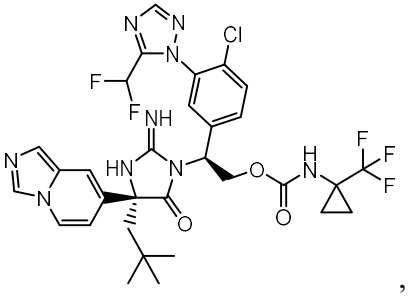
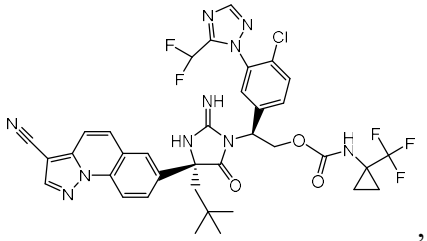
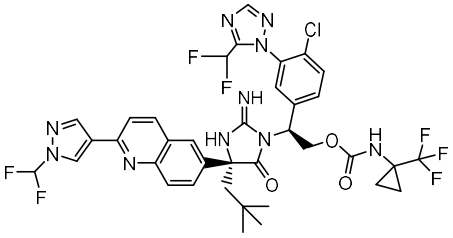
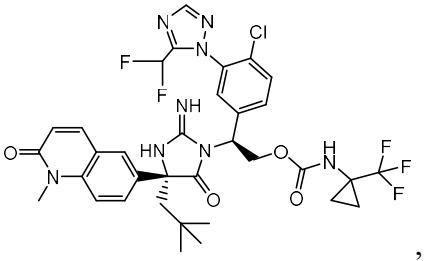
,

,

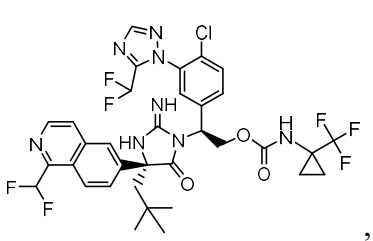
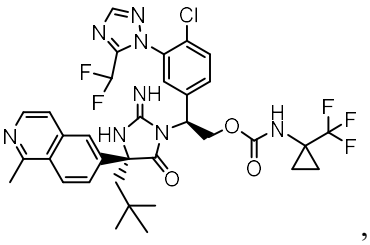
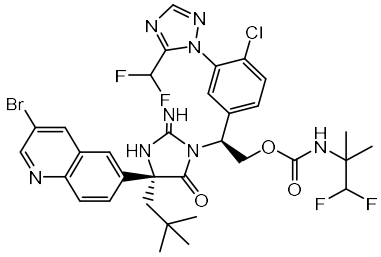
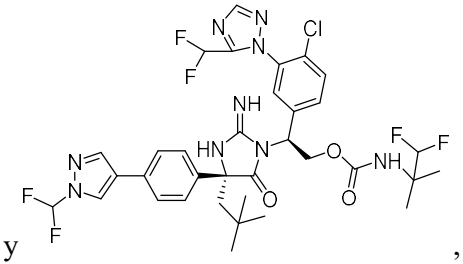

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

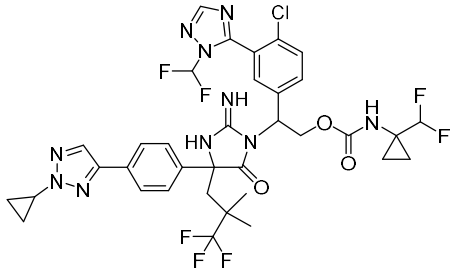

,

,

,

,

,

,

,

,

,

5
,

,


,

,

, y

,

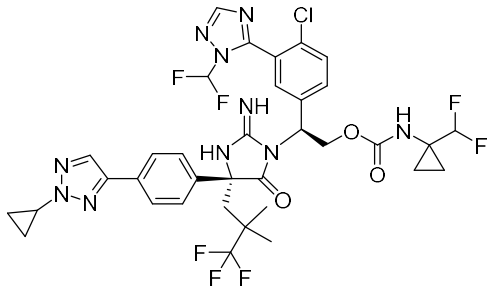
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización, el compuesto es:



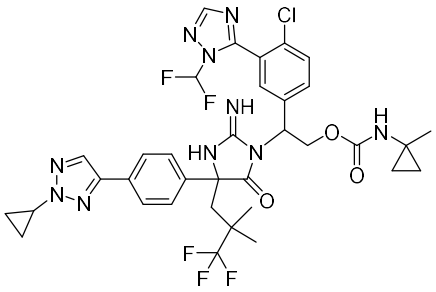
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización, el compuesto es:



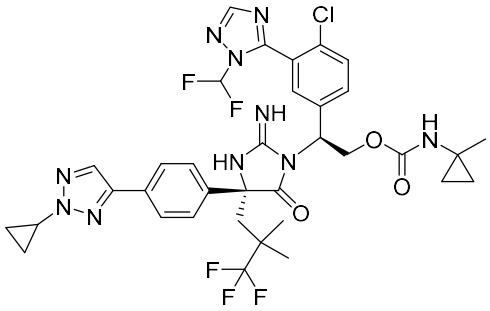
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización, el compuesto es:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización, el compuesto es:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

MÉTODOS DE TRATAMIENTO

La composiciones farmaceuticas de compuestos de Fórmula (I) (incluyendo compuestos de fórmulas (Ia) - (Ie)) pueden ser administradas en dosis únicas o múltiples por cualquiera de los modos de administración aceptados de agentes que tienen utilidades similares, por ejemplo, como se describe en las patentes y solicitudes de patente incorporadas por referencia, incluidas las vías rectal, bucal, intranasal y transdérmica, mediante inyección intra-arterial, por vía intravenosa, por vía intraperitoneal, parenteral, intramuscular, subcutánea, oral, tópica, como inhalante, o a través de un dispositivo impregnado o recubierto como un stent, por ejemplo, o un polímero cilíndrico insertado en una arteria.

En un aspecto, los compuestos descritos en el presente documento se pueden administrar por vía oral. La administración oral puede ser, por ejemplo, a través de cápsulas o comprimidos con recubrimiento entérico. En la fabricación de composiciones farmacéuticas que incluyen al menos un compuesto de Fórmula (I), o una sal

farmacéuticamente aceptable, generalmente se diluye con un excipiente y/o encerrado dentro de dicho portador que puede estar en forma de cápsula, bolsita, papel u otro recipiente. Cuando el excipiente sirve como diluyente, puede estar en forma de un material sólido, semisólido o líquido (como anteriormente), que actúa como vehículo, portador o medio para el ingrediente activo. Por lo tanto, las composiciones pueden estar en forma de tabletas, píldoras, polvos, pastillas, bolsitas, sellos, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles (como un sólido o en un medio líquido), ungüentos que contengan, por ejemplo, hasta 10% en peso del compuesto activo, cápsulas de gelatina blanda y dura, soluciones inyectables estériles y polvos envasados estériles.

Algunos ejemplos de excipientes adecuados incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma de acacia, 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 emulsificantes y suspensores; agentes conservantes tales como metil y propilhidroxi-benzoatos; 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 retrasada del ingrediente activo después de la administración al sujeto empleando procedimientos conocidos en la técnica. Los sistemas de administración de fármacos de liberación controlada para administración oral incluyen sistemas de bomba osmótica y sistemas de disolución que contienen reservorios recubiertos de polímero o formulaciones de matriz de polímero-polímero. Se dan ejemplos de sistemas de liberación controlada en las patentes de EE.UU. Nº 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 conocido en la técnica. Véanse, por ejemplo, las patentes de EE.UU. Nº 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 unitaria" se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, cada unidad contiene una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un excipiente farmacéutico adecuado (sobre ejemplo, una tableta, cápsula, ampolla). Los compuestos generalmente se administran en una cantidad farmacéuticamente efectiva. En algunas realizaciones, para administracion oral, cada dosificación unitaria 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 administracion parenteral, cada dosificación unitaria contiene de 0,1 a 700 mg de un compuesto un compuesto descrito en el presente documento. Sin embargo, se entenderá que la cantidad del compuesto realmente administrado generalmente será determinada por un médico, a la luz de las circunstancias relevantes, incluida la condición 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. Tales niveles de dosificación pueden, en ciertos casos, ser útiles en el tratamiento de las condiciones 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 puede combinarse con el vehículo para producir una forma de dosificación única variará dependiendo del huésped tratado y el modo particular de administración. Las formas de dosificación unitaria 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, puedes administrarse a un sujeto de acuerdo con un régimen de dosificación efectivo durante un período de tiempo o duración deseados, como al menos aproximadamente un día, al menos aproximadamente una semana, al menos aproximadamente un mes, al menos aproximadamente 2 meses, a 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 variacion, el co schedule mpuesto se administra en un horario diario o intermitente. En una variacion, el compuesto se administra en un horario mensual. En una variacion, el compuesto se administra cada dos meses. En una variacion, el compuesto se administra cada tres meses. En una variacion, el compuesto se administra cada cuatro meses. En una variacion, el compuesto se administra cada cinco meses. En una variacion, el compuesto se administra cada 6 meses.

La dosificación o frecuencia de dosificación de un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, Se puede ajustar a lo largo del tratamiento, según el criterio del médico que administra. El compuesto se puede administrar a un sujeto (sobre 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 tabletas, 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 puede dispersarse uniformemente en toda la composición, de modo que la composición se puede subdividir fácilmente en formas de dosificaciones unitarias igualmente eficaces, tales como tabletas, píldoras y cápsulas.

Las tabletas o pastillas de los compuestos descrito en el presente documento puede estar recubierto o compuesto de otra manera para proporcionar una forma de dosificación que ofrezca la ventaja de una acción prolongada, o para proteger de las condiciones ácidas del estómago. Por ejemplo, la tableta o píldora puede comprender una dosificación interna y un componente de dosificación externa, estando este último en forma de un sobre sobre el primero. Los dos componentes pueden separarse 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 en la liberación. Se puede usar una variedad de materiales para tales capas o recubrimientos entéricos, tales materiales incluyen varios ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con materiales tales como laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa. En algunas realizaciones, las formulaciones adecuadas para administración parenteral (sobre ejemplo, administración intramuscular (IM) y subcutánea (SC)) incluirán uno o más excipientes. Los excipientes deben ser compatibles con los otros ingredientes de la formulación y fisiológicamente inocuos para el receptor de la misma. Los expertos en la técnica de la formulación parenteral conocen bien ejemplos de excipientes adecuados y se pueden encontrar, por ejemplo, en Handbook of Pharmaceutical Excipients (eds. Rowe, Sheskey & Quinn), 6ta edición 2009.

En ciertas realizaciones, se proporciona un método para tratar o prevenir una infección por el virus de la inmunodeficienciun ser humanoa (VIH) que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva 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 inmunodeficienciun ser humanoa (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, el método comprende administrar un compuesto descrito 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 están asociados con contraer del virus del VIH. En ciertas realizaciones, el sujeto puede no haber 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 previamente tratamiento antiviral y desarrollar resistencia al tratamiento antiviral recibido previamente.

En ciertas realizaciones, se proporciona un método para tratar o prevenir una infección por el virus de la inmunodeficienciun ser humanoa (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 combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más (sobre ejemplo, uno, dos, tres o cuatro; o uno o dos; o uno a tres; o uno a cuatro) agentes terapéuticos adicionales seleccionados del grupo formado por medicamentos combinados para el VIH, otros medicamentos para tratar el VIH, inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleosídicos o no nucleotídicos de la transcriptasa reversa del VIH, inhibidores nucleósidos 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 basadas en el sistema inmune, inhibidores de fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K), anticuerpos contra el VIH, anticuerpos biespecíficos y proteínas terapéuticas “tipo anticuerpo”, inhibidores de la proteína de la matriz p17 del VIH, antagonistas de IL-13, moduladores de la peptidil-prolil cis-trans isomerasa A, inhibidores de la proteína disulfuro isomerasa, antagonistas del complemento del receptor C5a, Inhibidor del ADN metiltransferasa, moduladores del gen vif del VIH, Antagonistas de la dimerización de Vif, inhibidores del factor de infectividad viral del VIH-1, inhibidores de la proteína TAT, moduladores de VIH-1 Nef, moduladores de la tirosina quinasa Hck, inhibidores de la quinasa de linaje mixto 3 (MLK-3), inhibidores de empalme del VIH-1, inhibidores de la proteína Rev, antagonistas de la integrina, inhibidores de la nucleoproteína, moduladores de factor de empalme, moduladores del dominio COMM que contiene la proteína 1, inhibidores de la ribonucleasa H del VIH, moduladores de retrocyclin, inhibidores de CDK-9, inhibidores de la inhibición de la nonintegrina 1 que codifica ICAM-3 dendrítica, 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 la quinasa dependientes de ciclina, estimuladores de la proproteína convertasa PC9, inhibidores de helicasa DDX3X de ARN dependiente de ATP, inhibidores de los complejos de cebado de la 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 (sobre ejemplo, uno, dos, tres o cuatro; o uno o dos; o uno a tres; o uno a cuatro) los 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 incluyen un potenciador farmacocinético. En ciertas realizaciones, se describe un método para inhibir la replicación del virus VIH, tratar el SIDA o retrasar la aparición del SIDA en un sujeto (sobre ejemplo, un ser humano), que comprende administrar un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, al sujeto.

En ciertas realizaciones, se describe un compuesto de lo descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos para uso en terapia médica de una infección por VIH (sobre ejemplo, VIH-1 o la replicación del virus del VIH (sobre ejemplo, VIH-1) o SIDA o retrasar la aparición del SIDA en un sujeto (sobre ejemplo, un ser humano)).

En ciertas realizaciones, se describe un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos para uso en la fabricación de un medicamento para tratar una infección por el VIH o la replicación del virus del VIH o el SIDA o retrasar la aparición del SIDA en un sujeto (sobre *ejemplo*, un ser humano). Una realización se relaciona con un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, para uso en el tratamiento profiláctico o terapéutico de una infección por VIH o SIDA o para uso en el tratamiento terapéutico o para retrasar la aparición del SIDA.

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

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

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

Se proporcionan los compuestos descritos en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, para uso en un método para tratar o prevenir la infección por VIH en un sujeto que lo necesite. En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, para uso en un método para tratar la infección por VIH en un sujeto que lo necesite. En ciertas realizaciones, el sujeto que lo necesita es un ser humano quien ha sido infectado con VIH. En ciertas realizaciones, el sujeto que lo necesita es un ser humano que ha sido infectado con 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 ser humano quién ha sido infectado con VIH y quien ha desarrollado 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 (sobre ejemplo, uno, dos, tres o cuatro; o uno o dos; o uno a tres; o uno a cuatro) agentes terapéuticos adicionales como los descritos en el presente documento para uso en un método para tratar o prevenir la infección por VIH en un sujeto que lo necesite. En una realización, dichos agentes terapéuticos adicionales se seleccionan del grupo que consiste en fármacos combinados para el VIH, otros fármacos para el tratamiento del VIH, inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleosídicos o no nucleotídicos de la transcriptasa reversa del VIH, inhibidores nucleósidos 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 basadas en el sistema inmune, inhibidores de fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K), Anticuerpos contra el VIH, anticuerpos biespecíficos y proteínas terapéuticas "tipo anticuerpo", inhibidores de la proteína de la matriz p17 del VIH, Antagonistas de IL-13, moduladores de la peptidil-prolil cis-trans isomerasa A, inhibidores de la proteína disulfuro isomerasa, antagonistas del complemento del receptor C5a, Inhibidor del ADN metiltransferasa, moduladores del gen vif del VIH, Antagonistas de la dimerización de Vif, inhibidores del factor de infectividad viral del VIH-1, inhibidores de la proteína TAT, moduladores de VIH-1 Nef, moduladores de la tirosina quinasa Hck, inhibidores de la quinasa de linaje mixto 3 (MLK-3), inhibidores de empalme del VIH-1, inhibidores de la proteína Rev, antagonistas de la integrina, inhibidores de la nucleoproteína, moduladores de factor de empalme, moduladores del dominio COMM que contiene la proteína 1, inhibidores de la ribonucleasa H del VIH, moduladores de retrocyclin, inhibidores de CDK-9, inhibidores de la inhibición de la nonintegrina 1 que codifica ICAM-3 dendrítica, 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 la quinasa dependientes de ciclina, estimuladores de la proproteína convertasa PC9, inhibidores de helicasa DDX3X de ARN dependiente de ATP, inhibidores de los complejos de cebado de la 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, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en combinación con un primer agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en fumarato de tenofovir

alafenamida, tenofovir alafenamida, y hemifumarato de tenofovir alafenamida, y un segundo agente terapéutico adicional, en donde el segundo agente terapéutico adicional es emtricitabina, se proporciona para su uso en un método para tratar o prevenir la infección por VIH en un sujeto que lo necesite. En una realización particular, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, 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 donde el segundo agente terapéutico adicional es emtricitabina, se proporciona para su uso en un método para tratar o prevenir la infección por VIH en un sujeto que lo necesite.

En una realización particular, un compuesto descrito en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, se proporcionan para usarlos para evitar que la infección por el VIH toma control si la persona está expuesta 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 prevenir el virus de alcanzar niveles detectables en la sangre, por ejemplo, para la profilaxis previa a la exposición (PrEP) o la profilaxis posterior a la exposición (PEP). En consecuencia, en ciertas realizaciones, se proporcionan métodos para reducir el riesgo de contraer VIH (sobre ejemplo, VIH-1 y/o VIH-2). Por ejemplo, métodos para reducir el riesgo de contraer VIH (sobre ejemplo, VIH-1 y/o VIH-2) que comprende la administración de un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. En ciertas realizaciones, los métodos para reducir el riesgo de contraer el VIH (sobre ejemplo, VIH-1 y/o VIH-2) comprenden la administración de un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales. En ciertas realizaciones, métodos para reducir el riesgo de contraer VIH. (sobre ejemplo, VIH-1 y/o VIH-2) comprende la administración deuna composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En ciertas realizaciones, métodos para reducir el riesgo de contraer VIH (sobre ejemplo, VIH-1 y/o VIH-2) comprende la administración de un compuesto de lo descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en

combinación con prácticas sexuales más seguras. En ciertas realizaciones, métodos para reducir el riesgo de contraer VIH (sobre ejemplo, VIH-1 y/o VIH-2) comprende la administración a un individuo en riesgo de contraer el VIH. Los ejemplos de individuos con alto riesgo de contraer el VIH incluyen, sin limitación, un individuo con riesgo de transmisión sexual del VIH.

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

En otra realizacion, se describe el uso de un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una infección por VIH en un ser humano que tenga o esté en riesgo de tener la infección.

También se describe en el presente documento un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, para uso en el tratamiento terapéutico o retrasar la aparición del SIDA.

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

En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos se puede utilizar como una herramienta de investigación (sobre ejemplo, para estudiar la inhibición de la transcriptasa inversa 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 embalaje adecuado. En una realización, un kit incluye instrucciones de uso. En un aspecto, un kit incluye un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, e instrucciones de uso de los compuestos en el tratamiento de las enfermedades o condiciones descritas en el presente documento.

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

Administración de la Terapia de combinación del VIH

En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento se administra con uno o más agentes terapéuticos adicionales. 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 uno o más agentes terapéuticos adicionales, tal que las cantidades terapéuticamente eficaces del compuesto descrito en el presente documento y el uno o más agentes terapéuticos adicionales ambos están presentes en el cuerpo del paciente. Cuando se administra secuencialmente, la combinación puede ser administrada en dos o más administraciones.

La coadministración incluye la administración de dosis unitarias de Los compuestos descritos en el presente documento 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 puede administrarse entre segundos, minutos u horas a partir de la administración del uno o más agentes terapéuticos adicionales. En algunas realizaciones, una dosis unitaria de un compuesto descrito en el presente documento se administra primero, seguido en segundos o minutos por la 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, seguida de la administración de una dosis unitaria de un compuesto descrito en el presente documento en segundos o minutos. En otras realizaciones, una dosis unitaria de un compuesto descrito en el presente documento se administra primero, seguido, después de un período de horas (sobre ejemplo, 1-12 horas), por la administración de una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos adicionales. En otras realizaciones más, una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos adicionales se administra primero, seguido, después de un período de horas (sobre 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 administracion oral.

En ciertas realizaciones, se formula un compuesto de Fórmula (I) como un comprimido, que puede contener opcionalmente uno o más de otros 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 nucleosídicos o no nucleotídicos de la transcriptasa reversa del VIH, inhibidores nucleósidos 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, potenciadores farmacocinéticos, y combinaciones de los mismos.

En ciertas realizaciones, dichos comprimidos son adecuados para una dosis diaria.

Terapia de Combinación de VIH

En las realizaciones anteriores, el agente terapéutico adicional puede ser un agente anti-VIH. Inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleosídicos o no nucleotídicos de la transcriptasa reversa del VIH, inhibidores nucleósidos 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 basadas en el sistema inmune, inhibidores de fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K), Anticuerpos contra el VIH, anticuerpos biespecíficos y proteínas terapéuticas “tipo anticuerpo”, inhibidores de la proteína de la matriz p17 del VIH, Antagonistas de IL-13, moduladores de la peptidil-prolil cis-trans isomerasa A, inhibidores de la proteína disulfuro isomerasa, antagonistas del complemento del receptor C5a, Inhibidor del ADN metiltransferasa, moduladores del gen vif del VIH, Antagonistas de la dimerización de Vif, inhibidores del factor de infectividad viral del VIH-1, inhibidores de la proteína TAT, moduladores de VIH-1 Nef, moduladores de la tirosina quinasa Hck, inhibidores de la quinasa de linaje mixto 3 (MLK-3), inhibidores de empalme del VIH-1, inhibidores de la proteína Rev, antagonistas de la integrina, inhibidores de la nucleoproteína, moduladores de factor de empalme, moduladores del

dominio COMM que contiene la proteína 1, inhibidores de la ribonucleasa H del VIH, moduladores de retrocyclin, inhibidores de CDK-9, inhibidores de la inhibición de la nonintegrina 1 que codifica ICAM-3 dendrítica, 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 la quinasa dependientes de ciclina, estimuladores de la proproteína convertasa PC9, inhibidores de helicasa DDX3X de ARN dependiente de ATP, inhibidores de los complejos de cebado 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 del grupo que consiste en fármacos 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 basadas en el sistema inmune, inhibidores de PI3K, Anticuerpos contra el VIH, y anticuerpos biespecíficos, y proteínas terapéuticas “tipo anticuerpo”, y combinaciones de los mismos.

Fármacos Combinados contra el VIH

Ejemplos de fármacos combinados 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® (sulfato de 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 clorhidrato de rilpivirina; dolutegravir, sulfato de abacavir, y lamivudina; lamivudina, nevirapina, y zidovudina; raltegravir ylamivudina; 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 + clorhidrato de rilpivirina, lopinavir , ritonavir, zidovudina y lamivudina; Vacc-4x y romidepsina; y APH-0812.

Fármacos contra el VIH

Ejemplos de otros fármacos para el tratamiento del VIH incluye acemannan, alisporivir, BanLec, deferiprona, Gamimune, metenkefalin, naltrexona, Prolastin, REP 9, RPI-MN, VSSP, H1viral, SB-728-T, ácido 1,5- dicafeoilquinico, rHIV7-shl-TAR-CCR5RZ, terapia de genes AAV-eCD4-Ig, terapia de genes 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

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

Ejemplos de inhibidores no nucleosídicos o no nucleotídicos de la transcriptasa reversa del VIH incluyen dapivirina, delavirdina, mesilato de delavirdina, doravirina, efavirenz, etravirina, lentinan, nevirapina, rilpivirina, ACC-007, AIC-292, KM-023, PC-1005, y VM-1500.

Ejemplos de inhibidores nucleósidos o nucleótidos 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 tidoxil, CMX-157, dapivirina, doravirina, etravirina, OCR-5753, orotato de tenofovir disoproxilo, fozivudina tidoxil, lamivudina, fosfazida, stavudina, zalcitabina, zidovudina, GS-9131, GS-9148, MK-8504, y KP-1461.

Inhibidores de la Integrasa del VIH

Ejemplos de inhibidores de la integrasa del VIH incluyen elvitegravir, curcumina, derivados de curcumina, ácido chicorico, derivados del ácido chicorico, ácido 3,5-dicafeoilquinico, derivados del ácido 3,5-dicafeoilquinico, ácido aurintricarboxílico, derivados de 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 diceto quinolina-4-1, inhibidor de la integrasa-LEDGF, ledgins, M-522, M-532, NSC-310217, NSC-371056, NSC-48240, NSC-642710, NSC-699171, NSC-699172, NSC-699173, NSC-699174, ácido estilbendisulfónico, T-169 y cabotegravir.

Ejemplos de inhibidores del sitio no catalítico, o alostérico, de la integrasa del VIH(NCINI) incluyen CX-05045, CX-05168, y CX-14442.

Inhibidores de la entrada del VIH

Ejemplos de inhibidores de la entrada del VIH (fusión) incluyen cenicriviroc, inhibidores de CCR5, inhibidores de gp41, Inhibidores del acoplamiento de CD4, inhibidores de gp120, y Inhibidores de CXCR4.

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

Ejemplos de inhibidores de gp41 incluyen albuvirtida, enfuvirtida, BMS-986197, enfuvirtida biobetter, enfuvirtida biosimilar, Inhibidores de la fusión del VIH-1 (P26-Bapc), ITV-1, ITV-2, ITV-3, ITV-4, trímero PIE-12 y sifuvirtida.

Ejemplos de Inhibidores del acoplamiento de CD4 incluyen ibalizumab y análogos CADA

Ejemplos de inhibidores de gp120 incluyen Radha-108 (receptol) 3B3-PE38, BanLec, nanomedicina a base de bentonita, fostemsavir trometamina, IQP-0831, y BMS-663068

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

Inhibidores de la maduración del VIH

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

Agentes de Inversión de Latencia

Ejemplos de agentes de inversión de latencia incluyen inhibidores de la histona desacetilasa (HDAC), inhibidores del proteasoma como el velcade, activadores de la proteína quinasa C (PKC), Inhibidores de Smyd2, Inhibidores del bromodominio-BET 4 (BRD4), ionomicina, PMA, SAHA (ácido suberanilohidroxámico o suberoilo, anilida y ácido hidroxámico), AM-0015, ALT-803, NIZ-985, NKTR-255, anticuerpos moduladores de IL-15, JQ1, disulfiram, anfotericina B, y inhibidores de la ubiquitina como los análogos de largazol, y GSK-343.

Ejemplos de inhibidores de HDAC incluyen romidepsina, vorinostat, y panobinostat.

Ejemplos de activadores PKC incluyen indolactam, prostratina, ingenol B, y DAG-lactonas.

Inhibidores de la cápside

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

Terapias basadas en el sistema inmune

Ejemplos de terapias basadas en el sistema inmune 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 de muerte celular programada 1 (Pd-1); moduladores muerte programada-ligando 1 (Pd-L1); agonistas de IL-15; DermaVir; interleucina-7; plaquenil (hidroxicloroquina); proleucina (aldesleucina, IL-2); interferón alfa; interferón alfa-2b; interferón alfa-n3; interferón pegilado alfa; interferón gamma; hidroxiurea; micofenolato mofetilo (MPA) y su derivado éster micofenolato mofetilo (MMF); ribavirina; rintatolimod, polímero polietilenimina (PEI); gepon; rintatolimod; IL-12; WF-10; VGV-1; MOR-22; BMS-936559; CYT-107, proteína de fusión interleucina-15/Fc, normferon, peginterferón alfa-2a, peginterferón alfa-2b, recombinante interleucina-15, RPI-MN, GS-9620, Moduladores STING, Moduladores RIG-1, Moduladores NOD2, y IR-103.

Inhibidores de fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K)

Ejemplos de inhibidores de PI3K incluyen idelalisib, alpelisib, buparlisib, Orotato de CAI, copanlisib, duvelisib, gedatolisib, neratinib, panulisib, perifosine, 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

Ejemplos de antagonistas alfa-4/beta-7 de la integrina incluyen PTG-100, TRK-170, abrilumab, etrolizumab, carotegrast metil, y vedolizumab.

Anticuerpos contra el VIH, Anticuerpos Biespecíficos, y proteínas terapéuticas "tipo anticuerpo"

Ejemplos de Anticuerpos contra el VIH, Anticuerpos Biespecíficos, y proteínas terapéuticas "tipo anticuerpo" incluyen DARTs®, DUOBODIES®, BITES®, XmAbs®, TandAbs®, derivados Fab, bnABs (neutraliza ampliamente los anticuerpos del VIH-1), BMS-936559, TMB-360, y aquellos dirigidos contra gp120 o gp41 del VIH, moléculas de Reclutamiento de anticuerpos dirigidas al VIH, anticuerpos monoclonales anti-CD63 , anticuerpos contra el virus C de GB, anti-GP120/CD4, anticuerpos biespecíficos CCR5, anticuerpos de dominio único anti-nef, anticuerpos anti-Rev, anticuerpos anti-CD18 derivados de camélidos, anticuerpos anti-ICAM-1 derivados de camélidos, DCVax-001, anticuerpos dirigidos contra gp140, anticuerpos terapéuticos contra el VIH basados en gp41, mAbs recombinantes humanos (PGT-121), ibalizumab, Immuglo, MB-66

Ejemplos de los que se dirigen al VIH de cierta 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 le VIH incluye MGD014.

Potenciadores farmacocinéticos

Ejemplos de potenciadores farmacocinéticos incluyen cobicistat y ritonavir.

Agentes terapéuticos adicionales

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

Ejemplos de vacunas contra el VIH incluyen vacunas peptídicas, vacuna de proteína de subunidad recombinante, vacunas de vector vivo, vacunas de ADN, Vacunas peptídicas derivadas de CD4, combinaciones de vacunas, rgp120 (AIDSVAX), ALVAC HIV (vCP1521)/AIDSVAX B/E (gp120) (RV144), vacuna monomérica del subtipo C de gp120 contra el VIH-1, Remune, ITV-1, Contre Vir, Ad5-ENVA-48, DCVax-001 (CDX-2401), Vacc-4x, Vacc-C5, VAC-3S, multiclado ADN recombinante adenovirus-5 (rAd5), Pennvax-G, Pennvax-GP, vacuna HIV-TriMix-mRNA, HIV-LAMP-vax, Ad35, Ad35-GRIN, NAcGM3/VSSP ISA-51, vacunas adyuvadas 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, vacunaAd26.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 tales como vacuna contra el pseudovirion, CombiVICHvac, vacuna de fusión LFn-p24 B/C, Vacuna de ADN basada en GTU, vacuna contra el VIH gag/pol/nef/env ADN, vacuna contra el VIH anti-TAT, vacuna de polipéptidos conjugados, vacunas de células dendríticas, vacuna de ADN basada en gag, GI-2010, vacuna gp41 contra el VIH-1, vacuna contra el VIH (adyuvante PIKA), vacunas de péptido híbrido epítopo de clase II/MHC clase II, ITV-2, ITV-3, ITV -4, LIPO-5, vacuna Env multiclade, vacuna MVA, Pennvax-GP, vacuna pHVV deficiente en vector pp71basada en gag contra el VIH , vacuna péptido recombinante (infección por VIH), NCI, vacuna de rgp160 contra el VIH, vacuna RNActive contra el VIH, SCB-703, vacuna Tat Oyi, TBC-M4, vacuna terapéutica contra el VIH, UBI VIH gp120, Vacc-4x +

romidepsina, variante de la vacuna polipéptido gp120, vacuna adA 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 de los mismos, se combina con uno, dos, tres, cuatro o más agentes terapéuticos adicionales seleccionado 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 ylamivudina; maraviroc; enfuvirtida; 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 de 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; fosfazida; lamivudina, nevirapina, y zidovudina; abacavir; y sulfato de abacavir.

Será apreciado por una persona del oficio normalmente versada en la materia que el agentes terapéuticos adicionales enumerados anteriormente pueden incluirse en más de

una de las clases enumeradas anteriormente. Las clases particulares no pretenden 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 de los mismos, se combina con undel VIH inhibidor nucleósido o nucleótido de la transcriptasa reversa del VIH y un inhibidor de nucleósidos de la transcriptasa reversa del VIH. En otra realización específica, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, se combina con undel VIH inhibidor nucleósido o nucleótido 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 de los mismos, se combina con undel VIH inhibidor nucleósido o nucleótido de la transcriptasa reversa del VIH, un inhibidor de nucleósidos 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 de los mismos, se combina con al menos uno Inhibidor nucleósidos de la transcriptasa reversa del VIH, un inhibidor de la integrasa, y un potenciador farmacocinético. En otra realizacion, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, se combina con two 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 de los mismos, 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 de los mismos, 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 de los mismos, 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 de los mismos, 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 donde el segundo agente terapéutico adicional es emtricitabina.

Un compuesto como se describe en el presente documento (sobre ejemplo, cualquiera compuesto de Fórmula (I)) puede ser combinado con uno o más agentes terapéuticos adicionales en cualquier dosis del compuesto de Fórmula (I) (sobre ejemplo, de 1 mg a 1000 mg de compuesto).

En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, 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 tenofovir alafenamida. En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, se combinan con 5-30 mg fumarato de tenofovir alafenamida, hemifumarato de tenofovir alafenamida, o tenofovir alafenamida, y 200 mg emtricitabina. En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, se combina con 5-10, 5-15, 5-20, 5-25, 25-30, 20-30, 15-30, o 10-30 mg fumarato de tenofovir alafenamida, hemifumarato de tenofovir alafenamida, o tenofovir alafenamida, y 200 mg emtricitabina. En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, se combinan con 10 mg fumarato de tenofovir alafenamida, hemifumarato de tenofovir alafenamida, o tenofovir alafenamida, y 200 mg emtricitabina. En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, se combina con 25 mg fumarato de tenofovir alafenamida, hemifumarato de tenofovir alafenamida, o tenofovir alafenamida, y 200 mg emtricitabina. Un compuesto como se describe en el presente documento (sobre ejemplo, un compuesto de Fórmula (I)) puede ser combinado

con los agentes proporcionados en el presente documento en cualquier dosis del compuesto (sobre ejemplo, de 1 mg a 1000 mg de compuesto) de la misma manera que si cada combinación de dosis estuviera incluida específica e individualmente.

En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, se combina con 200-400 mg fumarato de tenofovir disoproxilo, hemifumarato de tenofovir disoproxilo, o tenofovir disoproxilo, y 200 mg emtricitabina. En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, se combina con 200-250, 200-300, 200-350, 250-350, 250-400, 350-400, 300-400, o 250-400 mg fumarato de tenofovir disoproxilo, hemifumarato de tenofovir disoproxilo, o tenofovir disoproxilo, y 200 mg emtricitabina. En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, se combinan con 300 mg fumarato de tenofovir disoproxilo, hemifumarato de tenofovir disoproxilo, o tenofovir disoproxilo, y 200 mg emtricitabina. Un compuesto como se describe en el presente documento (sobre ejemplo, un compuesto de Fórmula (I)) puede ser combinado con los agentes proporcionados en el presente documento en cualquier dosis del compuesto (sobre ejemplo, de 1 mg a 1000 mg de compuesto) de la misma manera que si cada combinación de dosis estuviera incluida específica e individualmente.

En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un inhibidor nucleósido o nucleótido del VIH y un inhibidor de la integrasa. En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 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 de los mismos, en combinación con uno o más (sobre ejemplo, uno, dos, tres, uno o dos, o uno a tres) agentes terapéuticos adicionales.

Ciertas realizaciones de los métodos descritos en el presente documento excluye la administración de un potenciador farmacocinético. Por ejemplo, en ciertos métodos divulgados en el presente documento, el sujeto no esta administrado un potenciador farmacocinético, tales 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 de tratamiento o prevención un ser humano con infección por virus de inmunodeficiencia (VIH), que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, a un sujeto que lo necesite, en donde el tratamiento no comprende la administración de un potenciador farmacocinético. En ciertas realizaciones, se proporciona un método de tratamiento o prevención un ser humano infección por virus de inmunodeficiencia (VIH), que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, una vez al día a un sujeto que lo necesite, en donde el tratamiento no comprende la administración de un potenciador farmacocinético.

Terapia Génica y Terapia Celular

La Terapia Génica y Terapia Celular incluyendo la modificación genética para silenciar un gen; enfoques genéticos para matar directamente las células infectadas; la infusión de células inmunitarias diseñadas para reemplazar la mayor parte del propio sistema inmunitario del paciente para mejorar la respuesta inmunitaria a las células infectadas, o activar el sistema inmunitario 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 capacidad de respuesta inmunitaria endógena contra la infección.

Ejemplos de terapia de células dendríticas incluyen AGS-004.

Editores Genéticos

El sistema de edición del genoma se selecciona del grupo que consiste en: un sistema CRISPR/Cas9, un sistema de nucleasa con dedos de zinc, un sistema TALEN, un sistema de endonucleasas de orientación, y un sistema de meganucleasas.

Ejemplos de sistemas CRISPR/Cas9 dirigidos al VIH incluyen EBT101.

Terapia de Células CAR-T

Una población de células efectoras inmunes diseñadas para expresar un receptor de antígeno quimérico (CAR), en donde el CAR comprende un dominio de unión a antígeno

del VIH. El antigeno del VIH incluyen una proteína de la 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, N glicano en gp120, el V2 de gp120, la región proximal de la 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 de CAR-T de VIH incluyen VC-CAR-T.

Terapia de Células TCR-T

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

EJEMPLOS

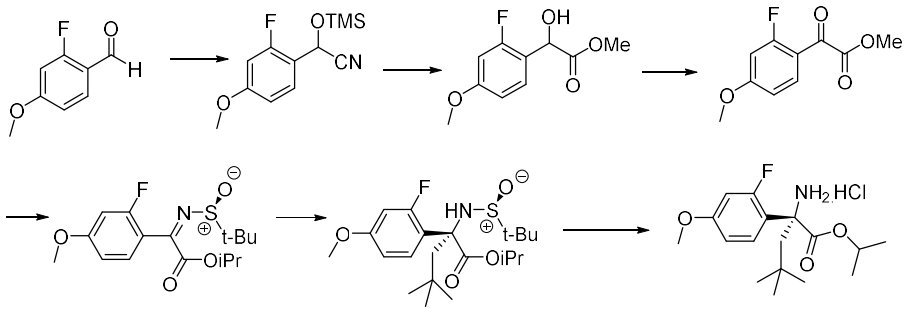
Los métodos para preparer los compuestos novedosos descritos en el presente documento serán evidentes para la persona del oficio normalmente versada en la materia con procedimientos adecuados que se describen, por ejemplo, en los esquemas de reacción y ejemplos a continuación.

La Sección 1 proporciona esquemas de sintésis ejemplares para ensamblar compuestos de Fórmula I, preparación de intermediarios como se usa en el presente documento, ejemplos de síntesis y compuestos. La sección 2 muestra la actividad biológica.

1. Ejemplos de Síntesis

Preparación de Intermediarios

Preparación de (*R*)-2-amino-2-(2-fluoro-4-metoxifenil)-4,4-dimetilpentanoato de isopropilo (Método I)



Preparación de **2-(2-fluoro-4-metoxifenil)-2-((trimetilsilil)oxi)acetonitrilo**: Se agregó TMSCN (486 mL, 3,9 mol) a una solución en agitación de 2-fluoro-4-metoxibenzaldehido (200 g, 1,3 mol) en DCM (2000 mL) a 0 °C bajo atmósfera de argón. Entonces se agregó una parte de ZnI_2 (6.2 kg, 1,9 mol) a la mezcla de reacción, y se agitó a ta durante 3 h. La mezcla de reacción fue entonces se diluyó con DCM y se lavó con agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Preparación de **2-(2-fluoro-4-metoxifenil)-2-hidroxiacetato de metilo**: Se agregó TMSCl (303 mL, 2,4 mol) a una solución en agitación de 2-(2-fluoro-4-metoxifenil)-2-((trimetilsilil)oxi)acetonitrilo (300 g, 1.2 mol) en MeOH a 0 ºC y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se diluyó entonces con acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica se separó y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, gradientee de elución 5-10% EtOAc en hexanos, para dar el producto.

Preparación de **2-(2-fluoro-4-metoxifenil)-2-oxoacetato de metil**: Se agregó periodoinano Dess–Martin (387 g, 0,91 mol) a una solución de 2-(2-fluoro-4-metoxifenil)-2-hidroxiacetato de metilo (150 g, 0,7 mol) en DCM (1500 mL) a 0 ºC y se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción fue entonces se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con agua y luego con una solución de $NaHCO_3$. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, gradientee de elución 5-10% EtOAc en hexanos, dar el compuesto.

Preparación de **(*S*)-2-((tert-butilsulfinil)imino)-2-(2-fluoro-4-metoxifenil)acetato de isopropilo**: Se agregó Ti(O*i*-Pr)$_4$ (150 mL, 0,49 mol) gota a gota a una solución en agitación de 2-(2-fluoro-4-metoxifenil)-2-oxoacetato de metilo (80 g, 0,38 mol) y (*S*)-(-

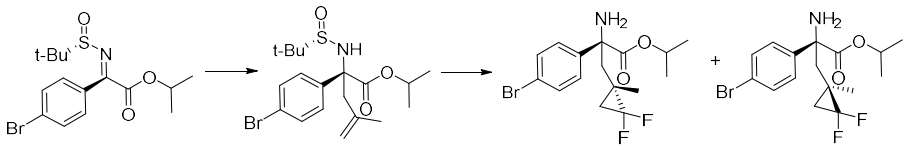
)-2-metil-2-propanosulfinamida (59,4 g, 0,49 mol) en THF (1200 mL). La mezcla se sometió a reflujo durante 16 h. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, y se lavó con agua y luego con salmuera. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó a través de gel de sílice, gradientee de elución 10-15% EtOAc en hexanos, para dar el producto.

Preparación de **(*R*)-2-(((*S*)-tert-butilsulfinil)amino)-2-(2-fluoro-4-metoxifenil)-4,4-dimetilpentanoato de isopropilo:** Se preparó el bromuro *neo*-Pentilmagnesio por el siguiente procedimiento: se agregó bromuro de neo-pentilo (59 mL, 0,39 mol) gota a gota a tornedos de magnesio (12,7 g, 0,52 mol; activado por lavado con HNO_3 1M, seguido de lavados con H_2O, acetona, y secado por 5 h) en éter (900 mL) a ta y se agitó durante 15 min. La mezcla de reacción se calentó a 40 ºC durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta y este reactivo de magnesio estaba listo para usar. El reactivo de magnesio se agregó gota a gota a una solución de (S)-2-((tert-butilsulfinil)imino)-2-(2-fluoro-4-metoxifenil)acetato de isopropilo (45 g, 0,13 mol) en una mezcla de DCM (200 mL) y THF (500 mL) a -78 ºC y la mezcla de reacción resultante se agitó a -78 ºC durante 3 h. La mezcla de reacción se detuvo con solución de NH_4Cl saturado ac, se diluyó con EtOAc, y se lavó con agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, gradientee de elución 40-80% EtOAc en hexanos, para dar el producto.

Preparación de **(*R*)-2-amino-2-(2-fluoro-4-metoxifenil)-4,4-dimetilpentanoato clorhidrato de isopropilo:** Se agregó a una solución de (*R*)-2-(((*S*)-tert-butilsulfinil)amino)-2-(2-fluoro-4-metoxifenil)-4,4-dimetilpentanoato de isopropilo(34 g, 0,081 mol) en DCM (350 mL) cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (4M, 150 mL) a 0 ºC y se agitó a ta durante 1 h. El disolvente se eliminó por destilación. El residuo se trituró con hexanos y se secó para dar el producto.

A menos que se indique lo contrario, se prepararon otros ésteres de aminoácidos α,α-desustituido usados en la preparación de ejemplos por el **Método I**.

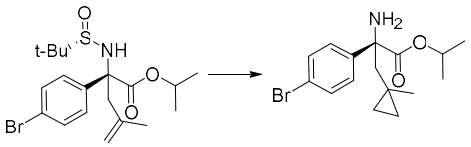
Preparación de 2-amino-2-(4-bromofenil)-3-((S)-2,2-difluoro-1-metilciclopropil) propanoato de isopropilo y 2-amino-2-(4-bromofenil)-3-((R)-2,2-difluoro-1-metilciclopropil)propanoato de isopropilo



Preparación de **2-(4-bromofenil)-2-(((*S*)-*tert*-butilsulfinil)amino)-4-metilpent-4-enoato de isopropilo**: Se agregó a una solución de isopropilo (*S*)-2-(4-bromofenil)-2-((tert-butilsulfinil)imino)acetato (1,8 g, 5 mmol) en DCM (100 mL) a -78 °C una solución de cloruro de 2-metilalilmagnesio en tetrahidrofurano (0,5 M, 19 mL) gota a gota, y se agitó a -78 °C durante 15 min. Entonces el cloruro de amonio saturado se agregó a la mezcla y la mezcla resultante se dejó llegar a ta. La fase orgánica se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (1-100% gradiente EtOAc/hexanos) para dar el producto.

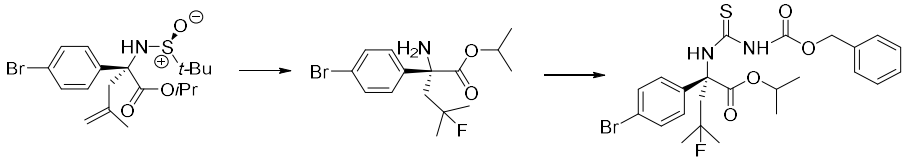
Preparación de **2-amino-2-(4-bromofenil)-3-((*S*)-2,2-difluoro-1-metilciclopropil) propanoato de isopropilo** y **2-amino-2-(4-bromofenil)-3-((*R*)-2,2-difluoro-1-metilciclopropil)propanoato de isopropilo**: Se agregó a una solución de 2-(4-bromofenil)-2-(((S)-tert-butilsulfinil)amino)-4-metilpent-4-enoato de isopropilo (332 mg, 0,071 mmol) en tolueno (2 mL) bromuro de tetrabutilamonio (7 mg, 0,0023 mmol). Se agregó entonces a la mezcla trimetil(bromodifluorometil)silano (0.24 mL, 2 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 ºC durante la noche. Después de enfriar a ta, la mezcla cruda se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (DCM/MeOH) y se purificó adicionalmente por HPLC de fase reversa (acetonitrilo/agua, ambos contienen TFA 0,1%) para dar los productos 2-amino-2-(4-bromofenil)-3-((*S*)-2,2-difluoro-1-metilciclopropil)propanoato de isopropilo (53 mg, 18%) y 2-amino-2-(4-bromofenil)-3-((*R*)-2,2-difluoro-1-metilciclopropil)propanoato de isopropilo (41 mg, 14%). La estructura de los dos isómeros se asigna al azar.

Preparación de 2-amino-2-(4-bromofenil)-3-(1-metilciclopropil)propanoato de isopropilo



Preparación de **2-amino-2-(4-bromofenil)-3-(1-metilciclopropil)propanoato de isopropilo**: La mezcla de reacción de 2-(4-bromofenil)-2-(((S)-tert-butilsulfinil)amino)-4-metilpent-4-enoato de isopropilo (0,2 g, 0,046 mmol), ácido trifluoroacético (0,28 mL, 4 mmol), dietilzinc en hexano (1,0M, 4 mL) y diyodometano (0,3 mL, 4 mmol) en DCM (10 mL) se agitó a ta durante la noche. La mezcla de reacción se lavó con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el producto.

Preparación de (R)-2-(3-((benciloxi)carbonil)tioureido)-2-(4-bromofenil)-4-fluoro-4-metilpentanoato de isopropilo

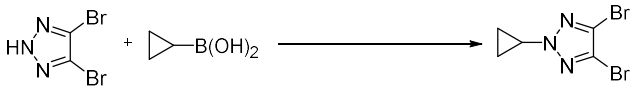


Preparación de **(R)-2-amino-2-(4-bromofenil)-4-fluoro-4-metilpentanoato de isopropilo**: Una botella de polipropileno se cargó con 60-70% HF-urea (10 mL) puro y enfriado a 0 °C. luego se agregó una solución de (R)-2-(4-bromofenil)-2-(((S)-tert-butilsulfinil)amino)-4-metilpent-4-enoato de isopropilo (1,20 g, 0,004 mol) en DCM (10 mL) por 5 min. La reacción se dejó calentar a 23 °C durante la noche. Una botella de polipropileno separada se cargó con KOH ac 50% p/v (50 mL) y DCM (50 mL) y luego se enfrió a 0 °C. Utilizando una pipeta de polipropileno, se agregó a la mezcla de reacción lentamente por 5 min el sistema bifásico de KOH. El pH final fue ~7,5. Se agregaron KOH ac 50% p/v (10 mL) y DCM (100 mL) adicionales. La fase orgánica se recogió y la capa acuosa se extrajo con DCM (50 mL). Las capas orgánicas combinadas se concentraron para un volume total de ~60 mL y directamente se usaron para el siguiente paso.

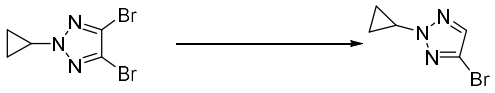
Preparación de **(R)-2-(3-((benciloxi)carbonil)tioureido)-2-(4-bromofenil)-4-fluoro-4-metilpentanoato de isopropilo**: Se agregó $NaHCO_3$ saturado ac (60 mL) a la solución orgánica de (R)-2-amino-2-(4-bromofenil)-4-fluoro-4-metilpentanoato de isopropilo en DCM (60 mL) obtenido del paso anterior. Una solución de *O*-bencil carbonisotiocianatidato (1,25 g, 6,48 mmol)) en DCM (10 mL) luego se agregó ta con agitación rápida. Las dos capas se separaron y luego la capa acuosa se extrajo con DCM

(20 mL) durante 16 h. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-100% gradiente EtOAc/hexanos) para dar el producto.

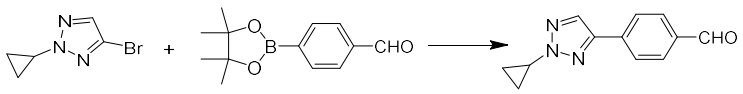
Preparación de isopropilo (R)-2-amino-2-(4-(2-ciclopropil-2H-1,2,3-triazol-4-il)fenil)-5,5,5-trifluoro-4,4-dimetilpentanoato (Método II)



Preparación de **4,5-dibromo-2-ciclopropil-2H-1,2,3-triazol**: Se colocaron en un matraz de fondo redondo de 20-L 4,5-dibromo-2H-1,2,3-triazol (500 g, 2,20 mol), DCE (5 L), 2-metilfurano (5 L), ácido ciclopropilborónico (379 g, 4,41 mol), $Cu(OAc)_2$ (401 g, 2,20 mol), 2,2-bipiridil (344 g, 2,21 mol) y carbonato de sodio (467 g, 4,41 mol). La mezcla se agitó durante la noche a 80 ºC. Después la reacción se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla se filtró. El filtrado se concentró al vacío, se disolvió en 5 L de EtOAc, se lavó con 2x1 L de cloruro de hidrógeno 1 N y luego con 1x1 L de salmuera, se secó con sulfato de sodio (Na_2SO_4), y se concentró al vacío hasta llegar al producto.



Preparación de **4-bromo-2-ciclopropil-2H-1,2,3-triazol**: Se agregó a un matraz de fondo redondo de 4 bocas de 3000-mL una solución de 4,5-dibromo-2-ciclopropil-2H-1,2,3-triazol (100 g, 375 mmol) en tetrahidrofurano (1000 mL) seguido de la adición de n-BuLi (2,5 M, 165 mL) gota a gota con agitación a -78 ºC y se agitó durante 30 min a la misma temperatura. Entonces se detuvo la reacción por la adición de 500 mL de agua. La mezcla se extrajo con 2x1000 mL de EtOAc y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con 1x500 mL de salmuera, se secaron con Na_2SO_4 anhidro, y se concentró al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice eluida con acetato de etilo/PE (1:100-1:30) hasta llegar al producto. ^{1}H RMN: (300MHz, $CDCl_3$): δ 7,50 (s, 1H), 3,97 (tt, *J* = 7,5, 3,8 Hz, 1H), 1,38-1,27 (m, 2H), 1,13- 1,02 (m, 2H).

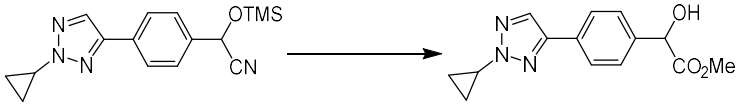


Preparación de **4-(2-ciclopropil-2H-1,2,3-triazol-4-il)benzaldehido**: A un mezcla de 4-bromo-2-ciclopropil-2H-1,2,3-triazol (38 g, 202 mmol) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzaldehido (56 g, 242 mmol) en ACN (190 mL) y H_2O (190 mL) se agregaron K_3PO_4 (107 g, 505 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (11,6 g, 10,1 mmol) y se agitó a 85 °C durante 12 h.

Despues de enfriar, la mezcla de reacción se filtró y se extrajo con EtOAc (300 mL × 2). Los extractos organicos se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice en una columna eluida con éter de petróleo/acetato de etilo = 1/0~50/1 para obtener el producto.



Preparación de **2-(4-(2-ciclopropil-2H-1,2,3-triazol-4-il)fenil)-2-((trimetilsilil) oxi)aceto nitrilo**: A una solución de 4-(2-ciclopropil-2H-1,2,3-triazol-4-il)benzaldehido (37 g, 17 mmol) y DABCO (580 mg, 5,2 mmol, 0,57 mL) en DCM (300 mL) se agregó TMSCN (51 g, 520 mmol, 65 mL) y se agitó a 25 °C durante 4 h. La mezcla se trató con agua (200 mL) y se extrajo con EtOAc (200 mL × 2). Los extractos se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para obtener el producto (crudo).

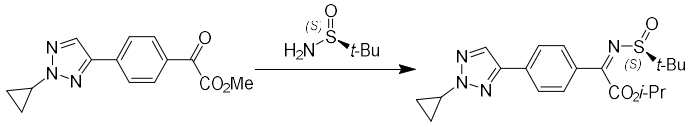


Preparación de **2-(4-(2-ciclopropil-2H-1,2,3-triazol-4-il)fenil)-2-hidroxiacetato de metilo**: Una mezcla de 2-(4-(2-ciclopropil-2H-1,2,3-triazol-4-il)fenil)-2-((trimetilsilil)oxi)acetonitrilo (60 g, 19 mmol) y HCl/MeOH (4 M, 600 mL) se agitó a 80 °C durante 2 h. Despues de enfriar, la mezcla se neutralizó con $NaHCO_3$ acuoso hasta pH = ~3-4. El sólido resultante se filtró y la torta de filtración se secó. El sólido seco se trituró con éter de petróleo(100 mL) hasta llegar al producto.

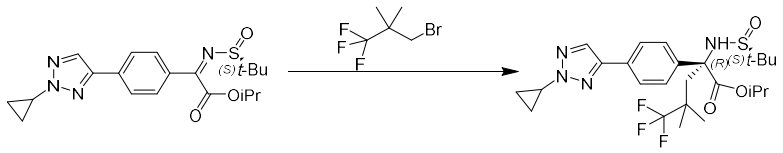


Preparación de **2-(4-(2-ciclopropil-2H-1,2,3-triazol-4-il)fenil)-2-oxoacetato de metilo**: A una solución de 2-(4-(2-ciclopropil-2H-1,2,3-triazol-4-il)fenil)-2-hidroxiacetato de

metilo (35 g, 128 mmol) en DCM (250 mL) se agregó Peryodinano Dess-Martin (108 g, 256 mmol, 79 mL), y se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla se filtró y el filtrado fue vertido en $NaHCO_3$ ac. (500 mL), y se extrajo con EtOAc (300 mLx2). El extracto orgánico se secó sobre Na_2SO_4, se concentró y se purificó por columna de cromatografía en gel de sílice, eluido con éter de petróleo/acetato de etilo (1/0 ~ 10/1) hasta llegar al producto.

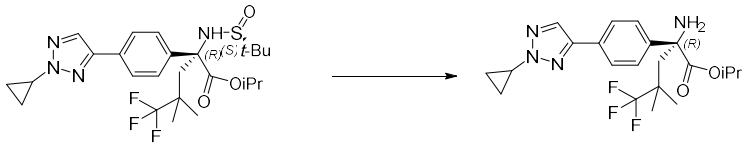


Preparación de **(S)-2-((tert-butilsulfinil)imino)-2-(4-(2-ciclopropil-2H-1,2,3-triazol-4-il)fenil)acetato de isopropilo**: A un mezcla de 2-(4-(2-ciclopropil-2H-1,2,3-triazol-4-il)fenil)-2-hidroxiacetato de metilo (23 g, 84,8 mmol) y (S)-2-metilpropano-2-sulfinamida (12,3 g, 101 mmol) en *n*-heptano (160 mL) se agregó $Ti(O\textit{i}\text{-}Pr)_4$ (36 g, 127 mmol, 37 mL) y se agitó a 80 °C durante 12 h bajo N_2. Despues de enfriar, la mezcla de reacción fue tratada con agua (150 mL) y se agitó durante 10 mins. La mezcla se filtró a través de diatomita y la torta de filtro se lavó con n-heptano (100 mL). Las dos fases se separaron y la capa acuosa adicionalmente se extrajo con EtOAc (100 mL). Los extractos organicos se secaron por Na_2SO_4, se concentró, se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluido con éter de petróleo/acetato de etilo (1/0~50/1), hasta llegar al producto.



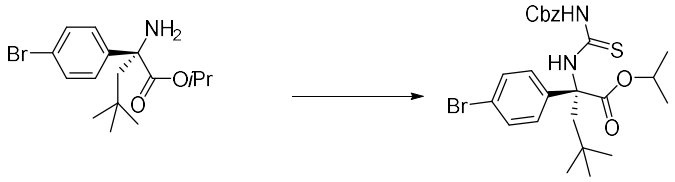
Preparación de **(R)-2-(((S)-tert-butilsulfinil)amino)-2-(4-(2-ciclopropil-2H-1,2,3-triazol-4-il)fenil)-5,5,5-trifluoro-4,4-dimetilpentanoato de isopropilo:** A torneados de Mg (4,41 g, 181 mmol) en THF (150 mL) a 25 °C se agregó $BrCH_2CH_2Br$ (5,68 g, 30 mmol, 2,28 mL). Entonces, se agregó 3-bromo-1,1,1-trifluoro-2,2-dimetilpropano (31 g, 151 mmol) a 45 °C y se agitó durante 1 h a la misma temperatura. Después de enfriar a ta, la mezcla se usó directamente para la siguiente reacción como reactivo de Grignard. Este reactivo se agregó gota a gota a una solución de (S)-2-((tert-butilsulfinil)imino)-2-(4-(2-ciclopropil-2H-1,2,3-triazol-4-il)fenil)acetato de isopropilo (24 g, 59 mmol) en

DCM (150 mL) at -78 °C y luego se agitó a 25 °C durante 12 h. La reacción se detuvo con NH_4Cl ac. (100 mL) y la mezcla se extrajo con EtOAc (200 mL, 100 mL). El extracto se secó sobre Na_2SO_4, se concentró y purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluido con éter de petróleo/acetato de etilo (1/0~50/1), hasta llegar al producto.



Preparación de **(R)-2-amino-2-(4-(2-ciclopropil-2H-1,2,3-triazol-4-il)fenil)-5,5,5-trifluoro-4,4-dimetilpentanoato de isopropilo:** Una mezcla de isopropilo (R)-2-(((S)-tert-butilsulfinil)amino)-2-(4-(2-ciclopropil-2H-1,2,3-triazol-4-il)fenil)-5,5,5-trifluoro-4,4-dimetilpentanoato (21 g, 39,7 mmol) y HCl/EtOAc (4 M, 200 mL) se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en $NaHCO_3$ ac. (250 mL), se extrajo con EtOAc (150 mL, 100 mL), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó por columna de cromatografía en gel de sílice, eluido con éter de petróleo/acetato de etilo (1/0~50/1), hasta llegar al producto (10 g, 59%) como un sólido blanco. MS cal.: 424,2, [M+1]+ = 425,2; 1H RMN: (MeOD-d4, 400 MHz) δ 7,96 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,63 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,99-4,92 (m, 1H), 4,09-4,04 (m, 1H), 2,65 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 2,22 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 1,32-1,31 (m, 2H), 1,25 (s, 3H), 1,19-1,08 (m, 11H).

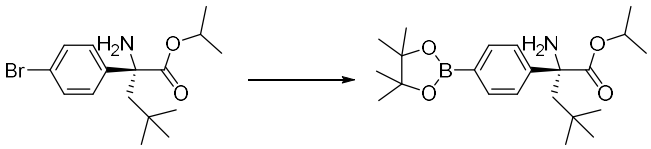
Preparación de (*R*)-2-(3-((benciloxi)carbonil)tioureido)-2-(4-bromofenil)-4,4-dimetilpen tanoato de isopropilo



Preparación de **(*R*)-2-(3-((benciloxi)carbonil)tioureido)-2-(4-bromofenil)-4,4-dimetilpentanoato de isopropilo**: A un solución bifásica de (*R*)-2-amino-2-(4-bromofenil)-4,4-dimetilpentanoato de isopropilo (10 g, 28 mmol) en EtOAc (100 mL) y una solución de $NaHCO_3$ saturado (100 mL) se agregó *O*-bencil carbonisotiocianatidato (13,4 g, 70 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, y se lavó con agua y luego con salmuera. La fase orgánica se secó

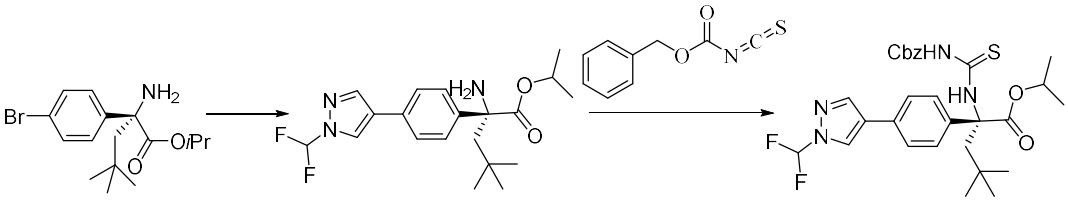
sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexanos) para dar el producto.

Preparación de (*R*)-2-amino-4,4-dimetil-2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaboro lan-2-il)fenil)pentanoato de isopropilo



Preparación de **(*R*)-2-amino-4,4-dimetil-2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pentanoato de isopropilo**: A una solución de (R)-2-amino-2-(4-bromofenil)-4,4-dimetilpentanoato de isopropilo (850 mg, 2,5 mmol) en 1,4-dioxano (8 mL) se agregaron bis (pinacolato) diboron (1,26 g, 4,97 mmol), acetato de potasio (731 mg, 7,4 mmol), acetato de paladio (83,6 mg, 0,373 mmol) y 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-triisopropilobifenilo (XPhOS) (236 mg, 0,5 mmol). La mezcla de reacción fue purgada con nitrógeno durante 10 min y luego se calentó a 100 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción fue tratada con agua, se extrajo con EtOAc, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, se concentró, y se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc/hexanos) para dar el producto.

Preparación de (*R*)-2-(3-((benciloxi)carbonil)tioureido)-2-(4-(1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-4,4-dimetilpentanoato de isopropilo (Método III)

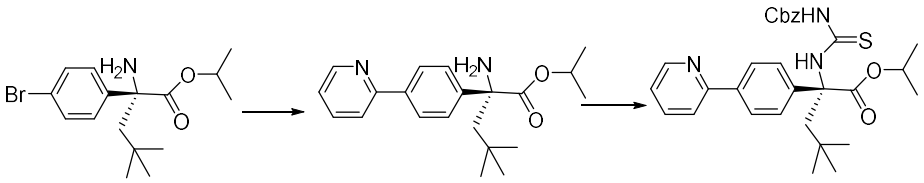


Preparación de **(*R*)-2-amino-2-(4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il)fenil)-4-metilpentanoato de isopropilo**: Una mezcla desgasificada de (*R*)-2-amino-2-(4-bromofenil)-4,4-dimetilpentanoato de isopropilo (4,0 g, 11,7 mmol) en dioxano (120 mL), 1-(difluorometil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (5,7 g , 23,3 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (2,7 g, 2,34 mmol), carbonato de potasio (8,08 g, 58,4 mmol) y agua (15 mL) se agitó a 100 ºC durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta, se trató con $NaHCO_3$ ac. saturado y se extrajo con EtOAc. La mezcla se agitó

durante 10 min. Las capas se separaron y la capa acuosa además se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NH_4Cl saturado acuoso, salmuera, se secaron (sobre Na_2SO_4), se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0-100% EtOAc/hexanos) hasta llegar al producto.

Preparación de **(*R*)-2-(3-((benciloxi)carbonil)tioureido)-2-(4-(1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-4,4-dimetilpentanoato de isopropilo**: A una solución bifásica suavemente agitada del (*R*)-2-amino-2-(4-(1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-4-metilpentanoato de isopropilo (4,44 g, 11,7 mmol) en EtOAc (60 mL) y bicarbonato de sodio saturado acuoso ($NaHCO_3$) (60 mL) se agregó gota a gota una solución del isotiocianato (3,39 g, 17,5 mmol) en EtOAc (20 mL). La mezcla se agitó durante 1 h a ta. La capa de acetato de etilo se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar el producto.

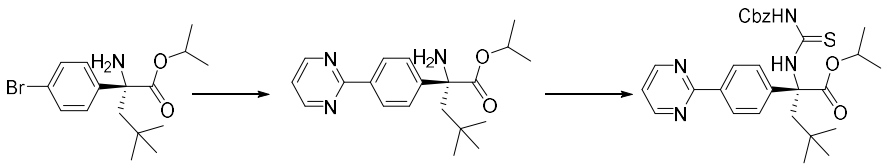
Preparación de (*R*)-2-(3-((benciloxi)carbonil)tioureido)-4,4-dimetil-2-(4-(piridin-2-il) fenil)pentanoato de isopropilo



Preparación de **(*R*)-2-amino-4,4-dimetil-2-(4-(piridin-2-il)fenil)pentanoato de isopropilo**: A una solución de (*R*)-2-amino-2-(4-bromofenil)-4,4-dimetilpentanoato de isopropilo (3,0 g, 8,76 mmol) y 2-(tributilestañil)piridina (5,85 g, 15,9 mmol) en 1,4-dioxano (45 mL) se agregó bis(tri-t-butilfosfina)paladio (896 mg, 1,76 mmol). La mezcla fue luego purgada con argón y luego se calentó a 90 ºC durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta, entonces a la mezcla se agregó una solución de 10% KF acuosa (45 mL) y éter (45 mL). La mezcla se dejó agitando a ta durante 2 h. La mezcla entonces se filtró a través de Celita; la capa orgánica se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0-100% gradiente EtOAc/hexanos) para dar el producto.

Preparación de **(*R*)-2-(3-((benciloxi)carbonil)tioureido)-4,4-dimetil-2-(4-(piridin-2-il) fenil)pentanoato de isopropilo**: (*R*)-2-(3-((benciloxi)carbonil)tioureido)-4,4-dimetil-2-(4-(piridin-2-il)fenil)pentanoato de isopropilo se preparó siguiendo el procedimiento para preparar (*R*)-2-(3-((benciloxi)carbonil)tioureido)-2-(4-bromofenil)-4,4-dimetilpentanoato de isopropilo.

Preparación de (*R*)-2-(3-((benciloxi)carbonil)tioureido)-4,4-dimetil-2-(4-(pirimidin-2-il)fenil)pentanoato de bencilo isopropilo

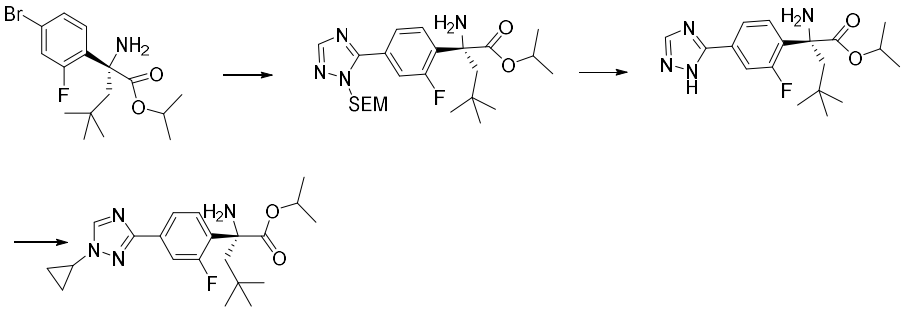


Preparación de **(*R*)-2-amino-4,4-dimetil-2-(4-(pirimidin-2-il)fenil)pentanoato de isopropilo**:

A una solución de (*R*)-2-amino-2-(4-bromofenil)-4,4-dimetilpentanoato de isopropilo (1,10 g, 3,21 mmol) y 2-(tributilestañil)pirimidina (2,44 g, 6,61 mmol) en 1,4-dioxano (12 mL) se agregó bis(tri-t-butilfosfina) (0,33 g, 0,63 mmol). La mezcla se desgasificó entonces con argón y se calentó a 90 ºC durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta, se trató con 10% KF y éter, y se dejo revolviendo durante la noche. El precipitado resultante se eliminó por filtración a través de Celita, y la torta de filtro se lavó con EtOAc. El filtrado orgánico y el lavado se combinaron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-100% gradiente EtOAc/hexanos) para dar el producto.

Preparación de **(*R*)-2-(3-((benciloxi)carbonil)tioureido)-4,4-dimetil-2-(4-(pirimidin-2-il)fenil)pentanoato de isopropilo**: (*R*)-2-(3-((benciloxi)carbonil)tioureido)-4,4-dimetil-2-(4-(pirimidin-2-il)fenil)pentanoato de isopropilo fue preparado siguiendo el procedimiento utilizado para preparar (*R*)-2-(3-((benciloxi)carbonil)tioureido)-2-(4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il)fenil)-4,4-dimetilpentanoato de isopropilo isopropilo.

Preparación de (*R*)-2-amino-2-(4-(1-ciclopropil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-fluorofenil)-4,4-dimetilpentanoato de isopropilo

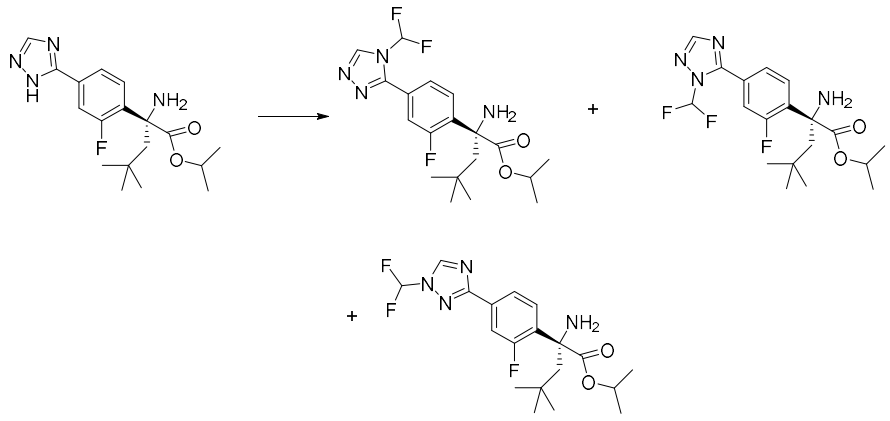


Preparación de **(*R*)-2-amino-2-(2-fluoro-4-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)fenil)-4,4-dimetilpentanoato de isopropilo**: Una mezcla de (*R*)-2-amino-2-(4-bromo-2-fluorofenil)-4,4-dimetilpentanoato de isopropilo (1,0 g, 2,78 mmol), acetato de paladio(II) (62 mg, 0,28 mmol), carbonato de potasio (1,53 g, 11,1 mmol) y yoduro de *n*-butil-*di*-(1-adamantil)fosfonio (0,27 g, 0,56 mmol) rociado con argón y luego se diluyó con tolueno (3 mL). Entonces se agregaron 1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-1,2,4-triazol (0,66 g, 3,33 mmol) y ácido 2,2-dimetilbutírico (0,21 mL, 1,67 mmol). La mezcla bifásica se purgó con argón durante 15 min. Entonces la mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió y se filtró a través de Celita. La torta de filtro se lavó con EtOAc. El filtrado y el lavado se combinaron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0-100% gradiente EtOAc/hexanos) para dar el producto.

Preparación de **(R)-2-amino-2-(2-fluoro-4-(1H-1,2,4-triazol-5-il)fenil)-4,4-dimetilpentanoato de isopropilo**: Una solución de (R)-2-amino-2-(2-fluoro-4-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)fenil)-4,4-dimetilpentanoato de isopropilo (0,8 g, 1,67 mmol) en TFA (5 mL) se agitó a ta durante 10 min. La mezcla de reacción se concentró hasta eliminar la mayor parte del TFA. El residuo se trató con HCl 1N (8 mL) con agitación durante 30 min. A la mezcla se agregó ácido acético (AcOH) (10 mL) seguido de sonicación y se agitó a ta durante 1 h. La mezcla entonces se calentó a 55 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se trató con una solución de $NaHCO_3$ saturada y EtOAc. Las dos fases fueron separadas y la fase acuosa además se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0-100% gradiente EtOAc/hexanos) para dar el producto.

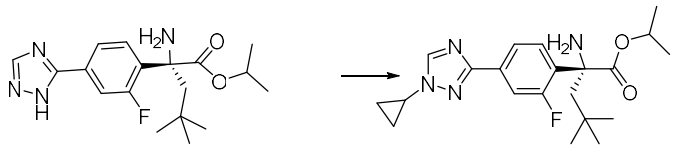
Preparación de **(R)-2-amino-2-(4-(1-ciclopropil-1H-1,2,4-triazol-3-il)-2-fluorofenil)-4,4-dimetilpentanoato de isopropilo**: Una mezcla de (R)-2-amino-2-(2-fluoro-4-(1H-1,2,4-triazol-5-il)fenil)-4,4-dimetilpentanoato de isopropilo (170 mg, 0,49 mmol), ácido ciclopropilborónico (85%, 296 mg, 2,93 mmol), acetato cúprico (266 mg, 1,45 mmol), *N*,*N*-diisopropiloetilamina (0,51 mL, 2,98 mmol) y piridina (0,32 mL, 3,9 mmol) se calentaron a 100 °C. La mezcla de reacción después se enfrió a ta, se filtró el sólido a través de una pila de Celita. El filtrado se diluyó con EtOAc, se lavó con una solución de cloruro de litio al 3% y luego con una solución de cloruro de amonio saturado. La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0-100% gradiente EtOAc/hexanos) para dar el producto.

Preparación de (R)-2-amino-2-(4-(4-(difluorometil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-fluorofenil)-4,4-dimetilpentanoato de isopropilo



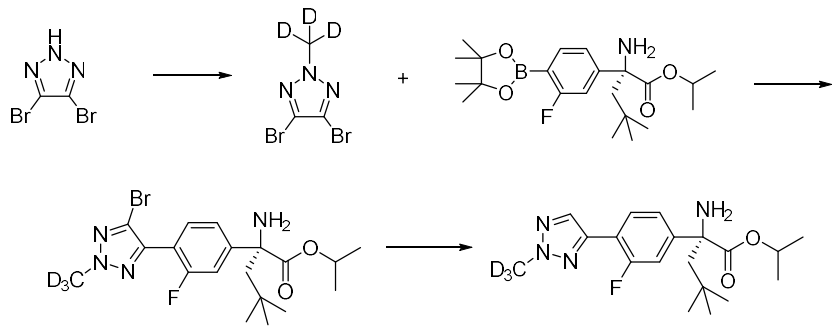
Preparación de **(R)-2-amino-2-(4-(4-(difluorometil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-fluorofenil)-4,4-dimetilpentanoato de isopropilo**: A la solución de (R)-2-amino-2-(2-fluoro-4-(1H-1,2,4-triazol-5-il)fenil)-4,4-dimetilpentanoato de isopropilo (120 mg, 0,34 mmol) en THF (2 mL) se agregó NaH (60%, 40 mg, 1 mmol) a 0°C y se agitó a 0 °C durante 10 min. Entonces se agregó una solución de difluoroyodometano en THF (10 wt. % , 0,69 mL, 0,52 mol). La mezcla se calentó y se agitó a ta durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar el producto (90 mg, 65%) y los otros dos productos sustituidos con difluorometilo regioisoméricos.

Preparación de (R)-2-amino-2-(4-(1-ciclopropil-1H-1,2,4-triazol-3-il)-2-fluorofenil)-4,4-dimetilpentanoato de isopropilo



Preparación de **(R)-2-amino-2-(4-(1-ciclopropil-1H-1,2,4-triazol-3-il)-2-fluorofenil)-4,4-dimetilpentanoato de isopropilo**: Una mezcla de (R)-2-amino-2-(2-fluoro-4-(1H-1,2,4-triazol-5-il)fenil)-4,4-dimetilpentanoato de isopropilo (170 mg, 0,49 mmol), ácido ciclopropilborónico (85%, 296 mg, 2,93 mmol), acetato cúprico (266 mg, 1,45 mmol), *N*,*N*-diisopropiloetilamina (0,51 mL, 2,98 mmol) y piridina (0,32 mL, 3,9 mmol) se calentó a 100 °C. La mezcla de reacción después se enfrió a ta, se filtró el sólido a través de una pila de Celita. El filtrado se diluyó con EtOAc, se lavó con una solución de cloruro de litio al 3% y luego con una solución de cloruro de amonio saturado. La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0-100% gradiente EtOAc/hexanos) para dar el producto.

Preparación de (R)-2-amino-2-(3-fluoro-4-(2-(metil-d3)-2H-1,2,3-triazol-4-il)fenil)-4,4-dimetilpentanoato de isopropilo

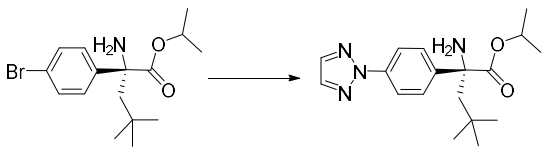


Preparación de **4,5-dibromo-2-(metil-*d*$_3$)-2*H*-1,2,3-triazol**: A una solución de 4,5-dibromo-2*H*-1,2,3-triazol (1500 mg, 6,6 mmol) en DMF (12 mL) at -20 °C se agregaron yodometano-*d*3 (0,82 ml, 13,2 mmol) y carbonato de potasio (1736,2 mg, 12,6 mmol). La mezcla de reacción se permitió calentar a ta y se agitó por 3 días. La mezcla de reacción fue tratada con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, se concentró y purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluido con EtOAc/hexanos, para dar el producto (376 mg, 23%).

Preparación de **(R)-2-amino-2-(4-(5-bromo-2-(metil-d3)-2H-1,2,3-triazol-4-il)-3-fluorofenil)-4,4-dimetilpentanoato de isopropilo**: Una mezcla de (R)-2-amino-2-(3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-4,4-dimetilpentanoato de isopropilo (140 mg, 0,34 mmol), 4,5-dibromo-2-(metil-d_3)-2*H*-1,2,3-triazol (168 mg, 0,69 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (60 mg, 0,050 mmol) y carbonato de potasio (190 mg, 1,4 mmol) en dioxano (1,0 mL) y agua (0,2 mL) fue rociado con nitrógeno. Entonces la mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se detuvo por la adición de NH_4Cl saturado acuoso y EtOAc. Las capas se separaron y la capa acuosa además se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (con Na_2SO_4), se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluido con 0-100% EtOAc/hexanos, hasta llegar al producto.

Preparación de **(R)-2-amino-2-(3-fluoro-4-(2-(metil-d3)-2H-1,2,3-triazol-4-il)fenil)-4,4-dimetilpentanoato de isopropilo**: A una solución de (R)-2-amino-2-(4-(5-bromo-2-(metil-d3)-2H-1,2,3-triazol-4-il)-3-fluorofenil)-4,4-dimetilpentanoato de isopropilo (80 mg, 0,18 mmol) en EtOH (2 mL) se agregó paladio sobre carbono (5%, 71 mg, 0,02 mmol) y se unió a un globo de hidrógeno. La mezcla de reacción se agitó a ta hasta que la reacción se completó. La mezcla de reacción se filtró por Celita y se usó directamente para el siguiente paso.

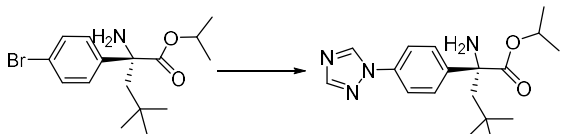
Preparación de (R)-2-(4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-2-amino-4,4-dimetilpentanoato de isopropilo



Preparación de **(R)-2-(4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-2-amino-4,4-dimetilpentanoato de isopropilo**: A una solución de (R)-2-amino-2-(4-bromofenil)-4,4-dimetilpentanoato de isopropilo (0,50 g, 1,46 mmol) en Me-THF (8 mL) se agregaron 2*H*-1,2,3-triazol (0,85 mL, 14,6 mmol), carbonato de cesio (4,75 g, 14,6 mmol), tetrametil t-BuXphos (0,70 g, 1,46 mmol) y bis(dibencilidenacetona)paladio(0) (0,42 g, 0,73 mmol). La mezcla se desgasificó durante 5 min. La mezcla de reacción fue entonces se calentó a 90 °C durante 20 h. La reacción se detuvo por adición de agua, se extrajo con EtOAc. La fase orgánica

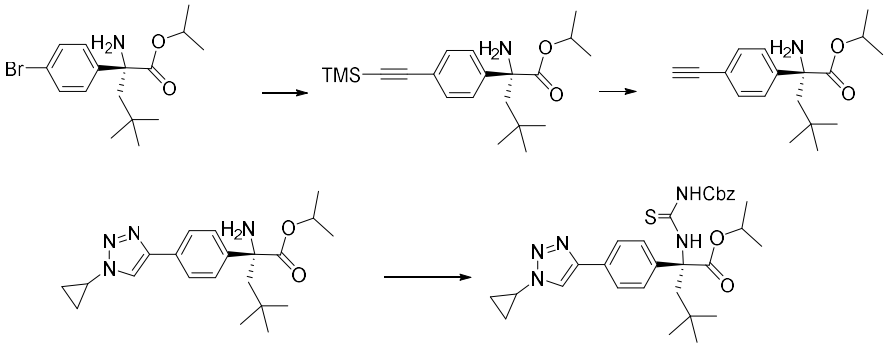
se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, se concentró y purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0-100% gradiente EtOAc/hexanos) para dar el producto.

Preparación de (R)-2-(4-(4H-1,2,4-triazol-4-il)fenil)-2-amino-4,4-dimetilpentanoato de isopropilo



Preparación de **(R)-2-(4-(4H-1,2,4-triazol-4-il)fenil)-2-amino-4,4-dimetilpentanoato de isopropilo**: A una solución de (R)-2-amino-2-(4-bromofenil)-4,4-dimetilpentanoato de isopropilo (1265 mg, 3,7 mmol) en DMF (4 mL) se agregaron 4*H*-1,2,4-triazol (218 mg, 3 mmol), acetato de cobre (II) monohidrato) (62 mg, 0,31 mmol) y carbonato de cesio (1950 mg, 6 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 1 d. La mezcla de reacción se diluyó con una solución de cloruro de amonio saturado y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0-100% gradiente EtOAc/hexanos) para dar el producto.

Preparación de (R)-2-amino-2-(4-(1-ciclopropil-1H-1,2,3-triazol-4-il)fenil)-4,4-dimetilpentanoato de isopropilo



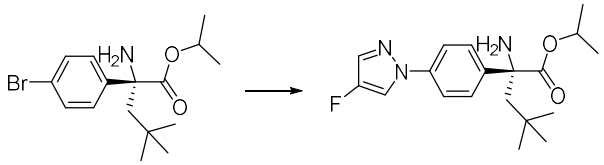
Preparación de **(R)-2-amino-4,4-dimetil-2-(4-((trimetilsilil)etinil)fenil)pentanoato de isopropilo**: Una mezcla de (R)-2-amino-2-(4-bromofenil)-4,4-dimetilpentanoato de isopropilo (1020 mg, 2,98 mmol), CuI (283,78 mg, 1,49 mmol), etiniltrimetilsilano (1,27 mL, 8,94 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (1720mg, 1,49 mmol) en trietilamina (5,0 mL) rociado con argón durante 5 min. Entonces la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se trató con agua. La fase orgánica se separó

y la fase acuosa además se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0-100% gradiente EtOAc/hexanos) para dar el producto.

Preparación de **(R)-2-amino-2-(4-etinilfenil)-4,4-dimetilpentanoato de isopropilo**: A una solución de (R)-2-amino-4,4-dimetil-2-(4-((trimetilsilil)etinil)fenil)pentanoato de isopropilo (850 mg, 2,36 mmol) en THF (8 mL) se agregó TBAF en THF (1,5 M, 1,58 mL) gota a gota, y se agitó a ta durante 10 min bajo argón. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con una solución de cloruro de amonio saturado. La fase orgánica se separó y la fase acuosa además se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con agua y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0-100% gradiente EtOAc/hexanos) para dar el producto.

Preparación de **(R)-2-amino-2-(4-(1-ciclopropil-1H-1,2,3-triazol-4-il)fenil)-4,4-dimetilpen tanoato de isopropilo**: A una solución de de de (R)-2-amino-2-(4-etinilfenil)-4,4-dimetilpentanoato de isopropilo (400 mg, 1,39 mmol) en THF (4 mL) bajo argón se agregaron ciclopropil azida (158 mg, 1,81 mmol) y tiofeno-2-carboxilato de cobre (I) (54 mg, 0,21 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 30 min. La mezcla de reacción fue tratada con saturada $NaHCO_3$ solución y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se concentró, y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0-100% gradiente EtOAc/hexanos) para dar el producto.

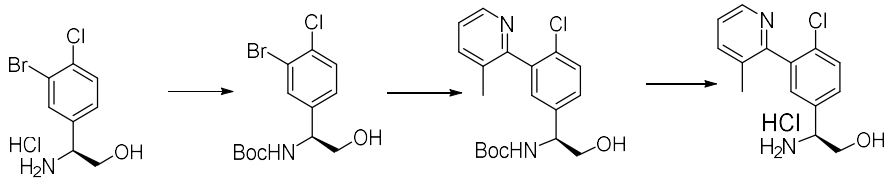
Preparación de (R)-2-amino-2-(4-(4-fluoro-1H-pirazol-1-il)fenil)-4,4-dimetilpentano ato de isopropilo



Preparación de **(R)-2-amino-2-(4-(4-fluoro-1H-pirazol-1-il)fenil)-4,4-dimetilpenta noato de isopropilo**: A una solución de (R)-2-amino-2-(4-bromofenil)-4,4-dimetilpentanoato de isopropilo (420 mg, 1,23 mmol) en dioxano (6 mL) se agregaron 4-fluoro-1*H*-pirazol (739 mg, 8,59 mmol), carbonato de cesio (3,20 g, 9,82 mmol), 2-*di-tert*-butilfosfino-3,4,5,6-tetrametil-2′,4′,6′-triisopropilo-1,1′-bifenilo (590 mg, 1,23

mmol) y bis(dibencilidenacetona)paladio(0) (353 mg, 0,61 mmol). La mezcla de reacción se roció con argón durante 5 min, y se calentó a 90 °C durante 1,5 h. Entonces a la mezcla se agregaron 4-fluoro-1*H*-pirazol (317 mg, 3,68 mmol), carbonato de cesio (1,60 g, 4,91 mmol), 2-*di-tert*-butilfosfino-3,4,5,6-tetrametil-2′,4′,6′-triisopropilo-1,1′-bifenilo (354 mg, 0,74 mmol) y bis(dibencilidenacetona)paladio(0) (212 mg, 0,23 mmol). La mezcla se roció y se calentó a 90 °C durante 20 h. La mezcla de reacción fue entonces se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0-100% gradiente EtOAc/hexanos) para dar el producto.

Preparación de (*S*)-2-amino-2-(4-cloro-3-(3-metilpiridin-2-il)fenil)etan-1-ol (Método IV)



Preparación de **(S)-(1-(3-bromo-4-clorofenil)-2-hidroxietil)carbamato de tert-butilo:** A una solución de clorhidrato de (S)-2-amino-2-(3-bromo-4-clorofenil)etan-1-ol(0,9 g, 3,14 mmol) en THF (15 mL) se agregaron secuencialmente *N,N*-diisopropiloetilamina (1,64 mL, 9,41 mmol) y dicarbonato de di-tert-butilo (1,03 g, 4,7 mmol) y se agitó a ta durante 12 h. La mezcla de reacción fue entonces se detuvo por adición de una solución de cloruro de amonio saturado y se extrajo con EtOAc. Las capas se separaron y la capa acuosa además se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (con Na_2SO_4), se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0-100% EtOAc/hexanos) hasta llegar al producto.

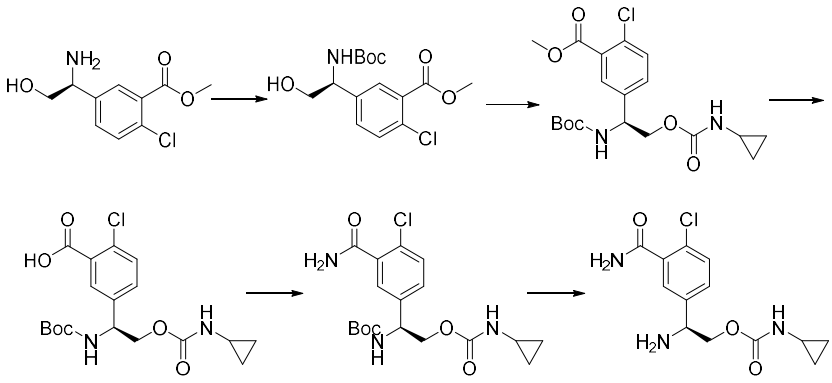
Preparación de **(S)-(1-(4-cloro-3-(3-metilpiridin-2-il)fenil)-2-hidroxietil)carbamato de tert-butilo:** Una solución rociada de (S)-(1-(3-bromo-4-clorofenil)-2-hidroxietil)carbamato de tert-butilo (275 mg, 0,78 mmol) y bis(tri-t-butilfosfina)paladio (0) (80 mg, 0,16 mmol) en dioxano (7,5 mL) se agregó 3-metil-2-(tributilestañil)piridina (450 mg, 1,18 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 90 ºC. La mezcla de reacción se enfrió a ta, y se agregaron a la mezcla una solución de KF acuoso saturado y dietileter. La mezcla de reacción resultante se agitó durante 3 h, y se filtró a través de

Celita. La capa orgánica se separó, y se secó (sobre Na_2SO_4), se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0-100% acetona/hexanos) para dar el producto.

Preparación de **clorhidrato de (S)-2-amino-2-(4-cloro-3-(3-metilpiridin-2-il)fenil)etan-1-ol**: A una solución de (S)-(1-(4-cloro-3-(3-metilpiridin-2-il)fenil)-2-hidroxietil)carbamato de tert-butilo (283 mg, 0,78 mmol) en dioxano (2,0 mL) se agregó ácido clorhídrico en dioxano (4M, 0,39 mL). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 72 h. La mezcla de reacción se diluyó con tolueno y se concentró. Esta secuencia se repitió dos veces, y luego el producto crudo fue llevado al siguiente paso sin más purificación.

Si no se indica lo contrario, los amino alcoholes utilizados en la preparación de los ejemplos fueron preparados el Método III.

Preparación de ciclopropilcarbamato de (S)-2-amino-2-(3-carbamoil-4-clorofenil)etilo (Método V)



Preparación de **(S)-5-(1-((tert-butoxicarbonil)amino)-2-hidroxietil)-2-clorobenzoato de metilo**: A una solución de (S)-5-(1-amino-2-hidroxietil)-2-clorobenzoato de metilo (3 g, 0,01 mol) y dicarbonato de di-tert-butilo (2,85 g, 0,01 mol) en THF (100 mL) se agregó trietilamina (5,61 g, 0,04 mol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0-100% gradiente EtOAc/hexanos) para dar el producto.

Preparación de **(S)-5-(1-((tert-butoxicarbonil)amino)-2-((ciclopropilcarbamoil)oxi) etil)-2-clorobenzoato de metilo**: Una mezcla de (S)-5-(1-((tert-butoxicarbonil)amino)-

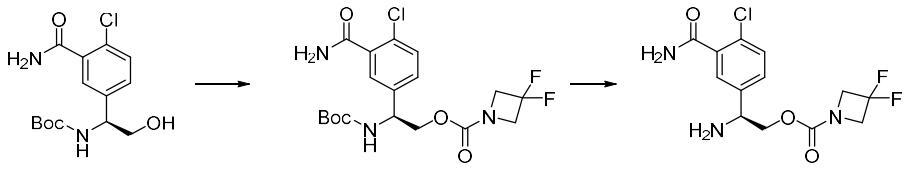
2-hidroxietil)-2-clorobenzoato de metilo (1,75 g, 0,01 mol), 1,1'-carbonildiimidazol (3,02 g, 0,02 mol) y *N,N*-diisopropiloetilamina (4,63 mL, 0,03 mol) en DCM (100 mL) se agitó a ta durante 4 h. Entonces a la mezcla se agregó ciclopropilamina (3,68 mL, 0,05 mol), y la mezcla de reacción se agitó a ta durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0-100% gradiente EtOAc/hexanos) para dar el producto.

Preparación de **ácido (S)-5-(1-((tert-butoxicarbonil)amino)-2-((ciclopropilcarbamoil) oxi) etil)-2-clorobenzoico**: La mezcla de reacción de (S)-5-(1-((tert-butoxicarbonil)amino)-2-((ciclopropilcarbamoil)oxi)etil)-2-clorobenzoato de metilo (2,78 g, 0,01 mol) y NaOH (2M, 10 mL) en THF (20 mL) y MeOH (20 mL) se agitó a ta durante 2 h. Entonces a la mezcla se agregó EtOAc y agua. La mezcla se filtró para recoger algo del producto. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0-100% gradiente EtOAc/hexanos) hasta llegar al producto.

Preparación de **(S)-(1-(3-carbamoil-4-clorofenil)-2-((ciclopropilcarbamoil)oxi)etil) carbamato de tert-butilo**: A una solución de ácido (S)-5-(1-((tert-butoxicarbonil)amino)-2-((ciclopropilcarbamoil)oxi)etil)-2-clorobenzoico (1,25 g, 3 mmol) en DCM (50 mL) y THF (5 mL) se agregó 1,1'-carbonildiimidazol (1,53 g, 0,01 mol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h. Entoncesse burbujeó amoniaco en la mezcla de reacción, y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 3 h. Entonces la reacción se lavó con salmuera y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó (sobre $MgSO_4$), se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0-100% gradiente EtOAc/hexanos) para dar el producto.

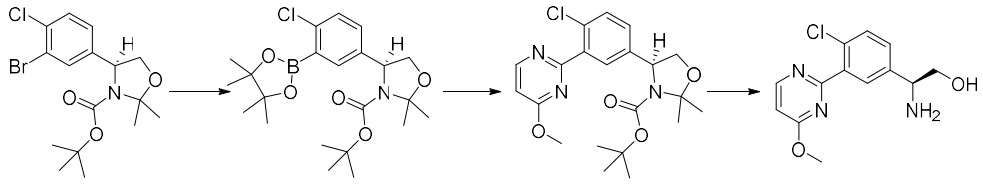
Preparación de **ciclopropilcarbamato de (S)-2-amino-2-(3-carbamoil-4-clorofenil) etilo**: A una solución de (S)-(1-(3-carbamoil-4-clorofenil)-2-((ciclopropilcarbamoil)oxi) etil)carbamato de tert-butilo (1,25 g, 3 mmol) en DCM (10 mL) se agregó ácido trifluoacético (10 mL). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0-100% gradiente EtOAc/hexanos) para dar el producto.

Preparación de 3,3-difluoroazetidina-1-carboxilato de (S)-2-amino-2-(3-carbamoil-4-clorofenil)etilo



Preparación de **3,3-difluoroazetidina-1-carboxilato de (S)-2-amino-2-(3-carbamoil-4-clorofenil)etilo**: A una solución de (*S*)-(1-(3-carbamoil-4-clorofenil)-2-hidroxietil)carbamato de tert-butilo (100 mg, 0,32 mmol) en DCM (3 mL) se agregaron 1,1'-carbonildiimidazol (77,27 mg, 0,48 mmol) y *N*,*N*-diisopropiloetilamina (166 µL, 0,95 mmol) y se agitó a ta durante 10 min. Entonces a la mezcla se agregó 3,3-difluoroazetidina (130 µL, 1,59 mmol) y se agitó a ta durante 40 min. La mezcla de reacción se concentró y purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar 3,3-difluoroazetidina-1-carboxilato de (*S*)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-(3-carbamoil-4-clorofenil)etilo (127 mg, 92%). Entonces, se disolvió 3,3-difluoroazetidina-1-carboxilato de (S)-2-((tert-butoxicarbonil)amino)-2-(3-carbamoil-4-clorofenil)etilo (127 mg, 0,29 mmol) en DCM (3,0 mL) y a la mezcla se agregó HCl en dioxano (4 M, 0,37 mL). La mezcla se agitó a ta durante 40 min. La mezcla entonces se concentró para dar el producto, el cual fue usado directamente en la siguiente reacción sin purificación.

Preparación de (*S*)-2-amino-2-(4-cloro-3-(4-metoxipirimidin-2-il)fenil)etan-1-ol (Método VI)



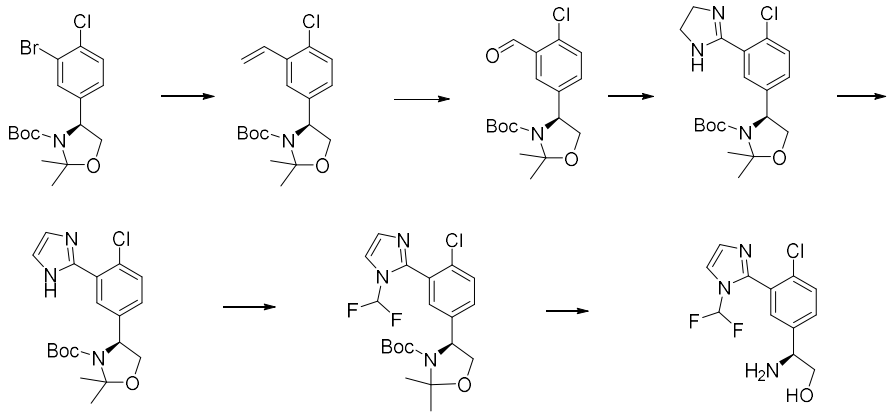
Preparación de **(*S*)-4-(4-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-2,2-dimetiloxazolidina-3-carboxilato de *tert*-butilo**: Una solución purgada con argón de (*S*)-4-(3-bromo-4-clorofenil)-2,2-dimetiloxazolidina-3-carboxilato de *tert*-butilo (0,99 g, 3,0 mol) en dioxano (16,0 mL) se agregó a un vial que contiene acetato de potasio (1,3 g, 13,3 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (200 mg, 0,27 mmol) y bis(pinacolato)diboron (1,3 g, 5,1 mmol) bajo argón. Después de agitar a ta durante 5 min, la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 16 h. La mezcla entonces se enfrió a ta, y vertió en salmuera/EtOAc. La fase orgánica se recogió y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se concentraron. El

residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0-100% gradiente EtOAc/hexanos) para dar el producto.

Preparación de **(S)-4-(4-cloro-3-(4-metoxipirimidin-2-il)fenil)-2,2-dimetiloxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo**: Una solución de (S)-4-(4-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-2,2-dimetiloxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo (100 mg, 0,15 mmol), 2-cloro-4-metoxipirimidina (70 mg, 0,048 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (35 mg, 0,003 mmol) y carbonato de potasio (100 mg, 0,072 mmol) en dioxano (2,0 mL) y H_2O (0,5 mL) se calentó a 90 °C durante 16 h. La mezcla se diluyó con agua y salmuera, se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (0-100% gradiente EtOAc/hexanos) para dar el producto.

Preparación de **(*S*)-2-amino-2-(4-cloro-3-(4-metoxipirimidin-2-il)fenil)etan-1-ol**: (S)-4-(4-cloro-3-(4-metoxipirimidin-2-il)fenil)-2,2-dimetiloxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo (123 mg, 0,029 mmol) se trató con HCl en dioxano (4,0 M, 2,0 mL) a ta durante 5 min. Luego, se agregó H_2O (2,0 mL). Después de 10 min, se agregó más H_2O y la mezcla se liofilizó para dar el producto, que se usó para la siguiente reacción sin purificación adicional.

Preparación de (*S*)-2-amino-2-(4-cloro-3-(1-(difluorometil)-1*H*-imidazol-2-il)fenil) etan-1-ol



Preparación de **(S)-4-(4-cloro-3-vinilfenil)-2,2-dimetiloxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo**: A la mezcla de (S)-4-(3-bromo-4-clorofenil)-2,2-dimetiloxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo (530 mg, 1 mmol) y trifluoro(vinil)borato de potasio (363 mg,

3 mmol) en THF (10 mL) se agregó $PdCl_2$ (48 mg, 0,027 mmol), PPh_3 (213 mg, 0,081 mmol) y Cs_2CO_3 (2200 mg, 7 mmol). La mezcla se roció durante 5 min con argón y se calentó a 75 °C durante 17 h. La mezcla de reacción fue tratada con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0-100% gradiente EtOAc/hexanos) para dar el producto.

Preparación de **(S)-4-(4-cloro-3-formilfenil)-2,2-dimetiloxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo**: A una solución de (S)-4-(4-cloro-3-vinilfenil)-2,2-dimetiloxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo (0,44 g, 1,31 mmol) en THF (25 mL) y H_2O (20 mL) se agregó OsO_4 al 2,5 wt.% en *t*-BuOH (0,27 mL, 0,03 mmol) y se agitó a ta durante 30 min. Entonces se agregó periodoato de sodio (0,84 g, 3,94 mmol) y se agitó a ta durante 45min. La mezcla de reacción se lavó con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se separó, se secó, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluido con 0-50% EtOAc/hexanos) para dar el producto.

Preparación de **(S)-4-(4-cloro-3-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-il)fenil)-2,2-dimetiloxazo lidi na-3-carboxilato de tert-butilo**: A una solución de (S)-4-(4-cloro-3-formilfenil)-2,2-dimetiloxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo (200 mg, 0,59 mmol) en *t*-BuOH (2,0 mL) a ta bajo argón se agregó etilendiamina (39 mg, 0,65 mmol) y se agitó a la misma temperatura durante 30min. Entonces a la mezcla se agregaron carbonato de potasio (487 mg, 3,53 mmol) y yodo (156 mg, 1,47 mmol). La mezcla se calentó a 70 °C durante 1 h, y luego a ta durante la noche. Entonces a la mezcla se agregó etilendiamina (76 mg, 1,3 mmol) y se agitó a ta durante 30 min. Adicionalmente se agregaron carbonato de potasio (487 mg, 3,53 mmol) y yodo (156 mg, 1,47 mmol) y se calentó de nuevo a 77 °C durante 3 h. A la mezcla, se agregó agua (3mL), la solución rojo naranja resultante (dos capas) se calentó a 75 °C durante 1 h. La mezcla de reacción cruda se le realizó un reparto entre DCM y agua. La capa de DCM se lavó con una solución de $Na_2S_2O_3$ (1N) y luego con agua. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, se concentró y el residuo se usó directamente en el siguiente paso.

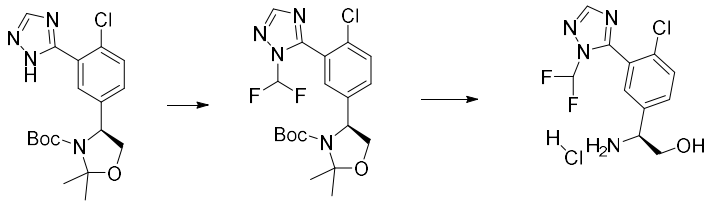
Preparación de **(S)-4-(4-cloro-3-(1H-imidazol-2-il)fenil)-2,2-dimetiloxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo**: Al crudo (S)-4-(4-cloro-3-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-il)fenil)-2,2-dimetiloxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo (60%, 300 mg, 0,47 mmol) en DMSO (12 mL) se agregaron carbonato de potasio (131 mg, 0,95 mmol) y (diacetoxiodo)benceno (183 mg, 0,57 mmol) y se agitó a ta durante 4 h. Se agregaron

más carbonato de potasio (130 mg, 0,95 mmol) y (diacetoxiodo)benceno (183 mg, 0,57 mmol) y se agitó a 45°C durante la noche y luego a 72°C durante 2 h . Después de enfriar a ta, la mezcla se lavó con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó luego secuencialmente con una solución de $Na_2S_2O_3$, agua y salmuera. La fase orgánica se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0-100% gradiente EtOAc/hexanos) para dar el producto.

Preparación de **(S)-4-(4-cloro-3-(1-(difluorometil)-1H-imidazol-2-il)fenil)-2,2-dimetilo xazolidina-3-carboxilato de tert-butilo**: A una solución de (S)-4-(4-cloro-3-(1H-imidazol-2-il)fenil)-2,2-dimetiloxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo (93 mg, 0,024 mmol) en THF (2,0 mL) se agregó NaH (60%, 12,8 mg, 0,032 mmol) a 0 ºC. La mezcla se agitó a 0 ºC durante 10 min. A la mezcla se agregó yododifluorometano en THF (10 wt. %, 0,59 mL, 0,029 mol), y se agitó a 0 ºC durante 30 min. La mezcla de reacción se lavó con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se concentró, se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0-100% gradiente EtOAc/hexanos) para dar el producto.

Preparación de **(*S*)-2-amino-2-(4-cloro-3-(1-(difluorometil)-1*H*-imidazol-2-il)fenil) etan-1-ol**: El material de (S)-4-(4-cloro-3-(1-(difluorometil)-1H-imidazol-2-il)fenil)-2,2-dimetiloxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo (76 mg, 0,018 mmol) se trató con HCl en alcohol isopropílico (1M, 7 mL) se agitó a ta durante la noche. La mezcla entonces se concentró y el residuo se usó directamente en la siguiente reacción.

Preparación de clorhidrato de (S)-2-amino-2-(4-cloro-3-(1-(difluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)fenil)etan-1-ol

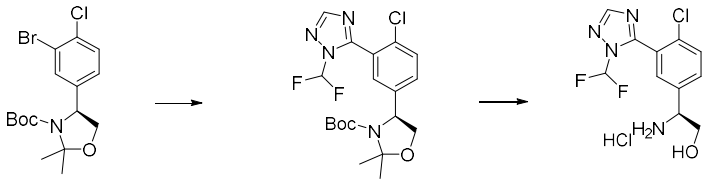


Preparación de **(S)-4-(4-cloro-3-(1-(difluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)fenil)-2,2-dimetil oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo**: A una solución de (S)-4-(4-cloro-3-(1H-1,2,4-triazol-5-il)fenil)-2,2-dimetiloxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo (2,4 g, 6,3 mmol) en tolueno (100 mL) se agregó una solución de hidróxido de potasio(25% wt,

8 mL, 0,04 mol). Entonces a la mezcla se agregó trimetil(bromodifluorometil)silano (1,6 mL, 0,01 mol) en dos porciones. La reacción se agitó a 0 °C durante 5 min y luego se agitó a ta durante 1h. La mezcla de reacción fue tratada con una solución de cloruro de amonio saturado y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera/agua, se secó (sobre Na_2SO_4), se filtró, se concentró, y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (10% acetona en (1/1 hexanos / DCM)) para dar el producto.

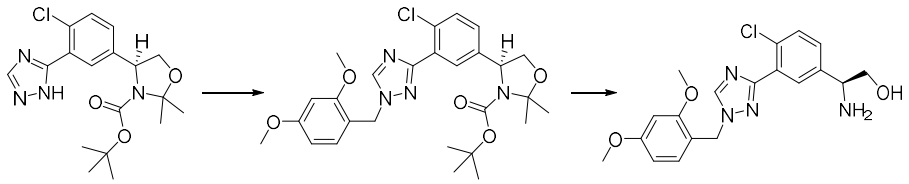
Preparación de **clorhidrato de (S)-2-amino-2-(4-cloro-3-(1-(difluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)fenil)etan-1-ol**: (S)-4-(4-cloro-3-(1-(difluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)fenil)-2,2-dimetiloxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo (654 mg, 1,52 mmol) se trató con HCl en dioxano (4M, 5 mL) a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió en HCl en MeOH (1,25 M, 10 mL) durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y utilizado directamente en la siguiente reacción.

Alternativamente, este intermediario se preparó por el siguiente procedimiento.



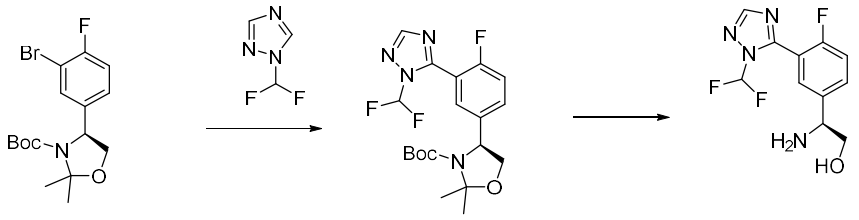
Preparación de **(S)-4-(4-cloro-3-(1-(difluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)fenil)-2,2-dimetiloxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo**: La mezcla de (S)-4-(3-bromo-4-clorofenil)-2,2-dimetiloxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo (5 g, 0,013 mol), acetato de paladio(II) (0,07 g, 0,64 mmol), yoduro de *n*-butil-*di*-(1-adamantil)fosfonio (0,62 g, 1,28 mmol) y carbonato de potasio (5,31 g, 0,038 mol) rociado con argón y luego se diluyó con tolueno (13 mL). Entonces se agregó 1-(difluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol (1,83 g, 0,015 mol). La mezcla bifásica rociado con argón durante 15 min. Entonces la mezcla se calentó a 120 °C durante la noche. Despues de enfriar, la mezcla se filtró a través de Celita y la torta de filtro se lavó con EtOAc. El filtrado y el lavado se combinaron, se concentró, y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0-100% gradiente EtOAc/hexanos) para dar el producto.

Preparación de (*S*)-2-amino-2-(4-cloro-3-(1-(2,4-dimetoxibencil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)fenil)etan-1-ol



Preparación de **(*S*)-2-amino-2-(4-cloro-3-(1-(2,4-dimetoxibencil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il) fenil)etan-1-ol**: Una solución de ADDP (3,05 g, 0,01 mol) en PhMe (30 mL) se enfrió a 0 °C. Se agregó tributilfosfina (5,33 mL, 0,02 mol) gota a gota por 5 min y la mezcla se agitó durante 15 min a 0 °C. Luego una solución del (S)-4-(4-cloro-3-(1H-1,2,4-triazol-5-il)fenil)-2,2-dimetiloxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo (910 mg, 2 mmol) y alcohol 2,4-dimetoxibencílico (1,01 g, 6 mmol) en CH_3CN (10 mL) se agregó a la reacción por un periodo de 1 min, seguido de un lavado con PhMe (10 mL) . La mezcla de reacción se mantuvo a 0 °C durante 15 min y luego se agitó a ta durante 16 h. La mezcla de reacción se purificó directamente por cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexanos) para dar (S)-4-(4-cloro-3-(1-(2,4-dimetoxibencil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-2,2-dimetiloxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo (1,27g, 2 mmol) la cual se trató con TFA puro (10 mL) a ta durante 15 min. Entonces la mezcla se concentró a 2mL de TFA, y se agregaron H_2O (50 mL) y DCM (50 mL). La reacción se agitó vigorosamente durante 1,5 h a ta. A la mezcla se agregó KOH ac 50% p/v (3 mL). La mezcla resultante se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, se concentró y dar el producto.

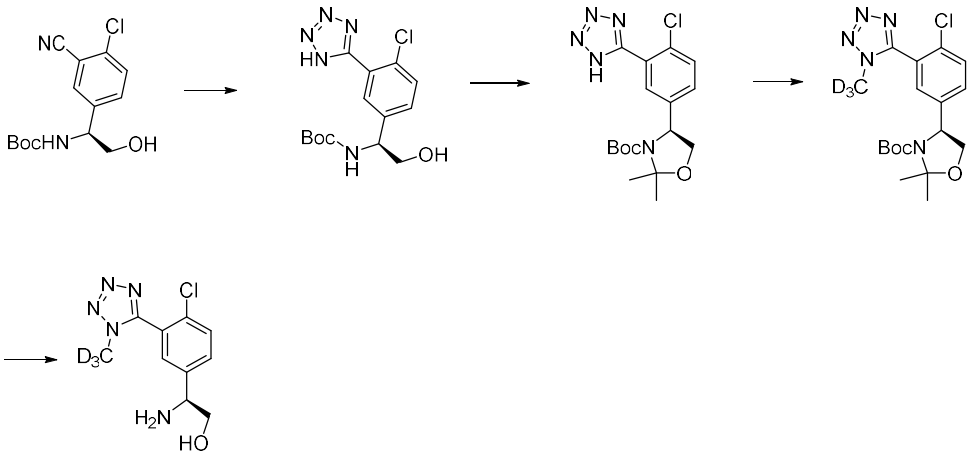
Preparación de (*S*)-2-amino-2-(3-(1-(difluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)-4-fluorofenil)etan-1-ol



Preparación de **(*S*)-2-amino-2-(3-(1-(difluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)-4-fluoro fenil) etan-1-ol**: Una mezcla de (S)-4-(3-bromo-4-fluorofenil)-2,2-dimetiloxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo (0,29 g, 0,762 mmol), acetato de paladio(II) (0,016 g, 0,15 mmol), carbonato de potasio (0,32 g, 1,7 mmol) y yoduro de n-butil-di-(1-adamantil)fosfonio (0,15 g, 0,30 mmol) rociado con argón dos veces y luego diluido

con tolueno (3 mL). Se agregaron luego 1-(difluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol (0,27 g, 2,29 mol) y ácido 2,2-dimetilbutírico (0,04 mL, 0,30 mmol). La mezcla bifásica se purgó con argón durante 15 min y se agitó a 120 °C durante la noche. La reacción se enfrió y se filtró con Celita y la torta de filtro se lavó con EtOAc. El filtrado y el lavado se combinaron, se concentraron, se purificaron por cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexanos) para dar (S)-4-(3-(1-(difluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4-fluorofenil)-2,2-dimetiloxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo (0,27 g, 85%). Este material se trató con una mezcla de TFA/agua y se agitó a ta durante 3 h. La mezcla entonces se concentró, demonto con tolueno y se usó directamente para la siguiente reacción.

Preparación de (*S*)-2-amino-2-(4-cloro-3-(1-(metil-d_3)-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)etan-1-ol



Preparación de **(S)-(1-(4-cloro-3-(1H-tetrazol-5-il)fenil)-2-hidroxietil)carbamato de tert-butilo**: Una mezcla de (200 mg, 0,67 mmol), azidotrimetilsilano (0,36 mL, 2,7 mmol) y óxido de di-n-butilestaño (34 mg, 0,13 mmol) en tolueno (5,0 mL) se agitó a 90° C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (1-100% gradiente EtOAc/hexanos, seguido por un gradiente de 1-50% DCM/MeOH) para dar el producto.

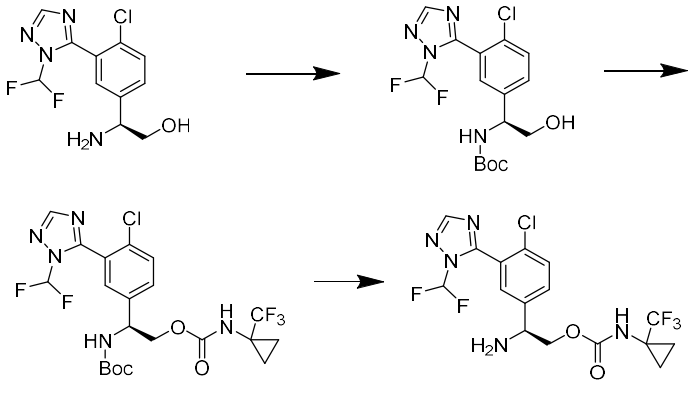
Preparación de **(S)-4-(4-cloro-3-(1H-tetrazol-5-il)fenil)-2,2-dimetiloxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo**: Una mezcla de (S)-(1-(4-cloro-3-(1H-tetrazol-5-il)fenil)-2-hidroxietil)carbamato de tert-butilo (0,07 g, 0,21 mmol), 2,2-dimetoxipropano (0,25 mL, 2,06 mmol) y monohidrato de ácido para-toluensulfónico (3,9 mg, 0,021 mmol) en diclorometano (CH_2Cl_2) (3 mL) se agitó a ta durante 2 d. La mezcla de reacción se detuvo

por adición de una solución de cloruro de amonio saturado y la mezcla se extrajo con CH_2Cl_2. Las capas se separaron y la capa acuosa además se extrajo con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (sobre Na_2SO_4), se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0-100% gradiente EtOAc/hexanos) para dar el producto.

Preparación de **(S)-4-(4-cloro-3-(1-(metil-d3)-1H-tetrazol-5-il)fenil)-2,2-dimetiloxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo**: Una mezcla de (S)-4-(4-cloro-3-(1H-tetrazol-5-il)fenil)-2,2-dimetiloxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo (30 mg, 0,079 mmol), carbonato de potasio (33 mg, 0,24 mmol) y yodometano-d3 (0,05 mL, 0,79 mmol) en DMF (1,5 mL) se agitó a ta durante la noche. La mezcla de reacción fue tratada con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0-100% gradiente EtOAc/hexanos) para dar el producto.

Preparación de **(*S*)-2-amino-2-(4-cloro-3-(1-(metil-d_3)-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)etan-1-ol**: Una solución de (S)-4-(4-cloro-3-(1-(metil-d3)-1H-tetrazol-5-il)fenil)-2,2-dimetiloxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo (0,02 g, 0,05 mmol) en TFA (0,5 mL) se agitó a ta durante 10 min. Entonces a la mezcla se agregó unas gotas de agua y se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró, se coevaporó con acetonitrilo, y luego el residuo se disolvió en acetonitrilo/agua (1:1), se liofilizó y se usó para la siguiente reacción sin purificación adicional.

Preparación de (1-(trifluorometil)ciclopropil)carbamato de (S)-2-amino-2-(4-cloro-3-(1-(difluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)fenil)etilo

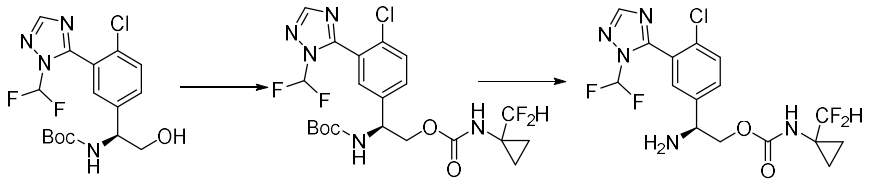


Preparación de **(S)-(1-(4-cloro-3-(1-(difluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)fenil)-2-**

hidroxie til)carbamato de tert-butilo: A una solución de (S)-2-amino-2-(4-cloro-3-(1-(difluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)fenil)etan-1-ol (6,2 g, 0,02 mol) en THF (25 mL) se agregaron anhidrido Boc (7 g, 0,03 mol)) y *N,N*-diisopropiloetilamina (11,2 mL, 0,06 mol) secuencialmente. La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente por un par de horas. La mezcla de reacción se le realizón un reparto entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró. El residuo se cargó en 80 g de un cartucho de gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna eluyendo con un 0-100% gradiente de acetato de etilo en hexanos para dar el producto.

Preparación de **(1-(trifluorometil)ciclopropil)carbamato de (S)-2-amino-2-(4-cloro-3-(1-(difluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)fenil)etilo:** A una solución de (S)-(1-(4-cloro-3-(1-(difluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)fenil)-2-hidroxietil)carbamato de tert-butilo (5 g, 12,9 mmol) en DCM (15 mL) se agregaron 1-isocianato-1-(trifluorometil)ciclopropano (0,73M in tolueno) (70 mL, 51 mmol) y terc-butóxido de titanio (IV) (5,0 mL, 12,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después de este tiempo, la mezcla se concentró (hasta 2 mL) y se cargó en 40 g cartucho de gel de sílice, y se purificó por cromatografía en columna eluyendo con un 0-100% gradiente de acetato de etilo en hexanos. El producto (S)-(1-(4-cloro-3-(1-(difluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)fenil)-2-(((1-(trifluorometil)ciclopropil)carbamoil) oxi)etil)carbamato de tert-butilo se disolvió en HCl/dioxano 4M (24 mL) durante 20 min. Después de este tiempo, la mezcla cruda se concentró y formó un azeotropo con tolueno (3x50 mL) hasta llegar al producto.

Preparación de (1-(difluorometil)ciclopropil)carbamato de (S)-2-amino-2-(4-cloro-3-(1-(difluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)fenil)etilo

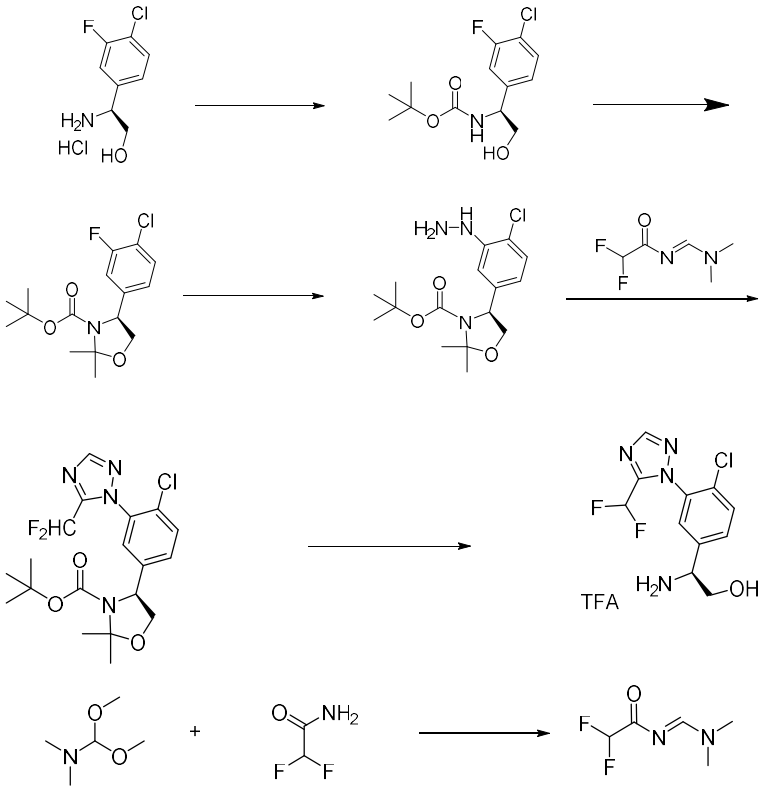


Preparación de **(S)-(1-(4-cloro-3-(1-(difluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)fenil)-2-(((1-(difluorometil)ciclopropil)carbamoil)oxi)etil)carbamato de tert-butilo**: A una solución de 1-(difluorometil)-1-isocianatociclopropano en tolueno (35 mmol in 50 ml tolueno) se agregó una solución de (S)-(1-(4-cloro-3-(1-(difluorometil)-1H-1,2,4-triazol-

5-il)fenil)-2-hidroxietil)carbamato de tert-butilo (7,0 g, 18 mmol) en DCM (20 mL), seguido por DIEA (3,13 mL, 18 mmol). Adicionalmente se agregó DCM (50 mL). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 17 h. La mezcla entonces se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0-100% EtOAc / hexanos) para dar el producto.

Preparación de **(1-(difluorometil)ciclopropil)carbamato de (S)-2-amino-2-(4-cloro-3-(1-(difluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)fenil)etilo**: Una solución de (S)-(1-(4-cloro-3-(1-(difluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)fenil)-2-(((1-(difluorometil)ciclopropil)carbamoil)oxi) etil)carbamato de tert-butilo (7,0 g, 13,4 mmol) en TFA (100 mL) se agitó a ta durante 2 h. La mezcla entonces se concentró hasta sequedad. El material crudo se absorbió en gel de sílice y se cargó en una columna corta de gel de sílice. Se eluyó con 0-50% EtOAc / hexanos eliminando las impurezas amarillas claras. Luego se eluyó con 10% MeOH en EtOAc dando el producto de base libre deseado.

Preparación de (*S*)-2-amino-2-(4-cloro-3-(5-(difluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)fenil)etan-1-ol



Preparación de **(S)-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietil)carbamato de tert-butilo**: A una solución del clorhidrato de (S)-2-amino-2-(4-cloro-3-fluorofenil)etan-1-ol (3,0 g, 13,3 mmol) en THF (50 mL) se agregaron anhidrido Boc (3,6 g, 16,6 mmol) y *N,N*-diisopropiloetilamina (3,86 g, 29,9 mmol). La mezcla se agitó a ta durante la noche. La mezcla de reacción fue tratada con NH_4Cl ac. saturado y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó y la capa acuosa además se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (sobre Na_2SO_4), se filtraron, y se concentraron al vacío. La mezcla cruda se llevó a la siguiente reacción sin purificación adicional.

Preparación de **(S)-4-(4-cloro-3-fluorofenil)-2,2-dimetiloxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo**: A una solución de (S)-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietil)carbamato de tert-butilo en CH_2Cl_2 (50 mL) se agregaron secuencialmente 2,2-dimetoxipropano (13,8 g, 133 mmol) y monohidrato de ácido para-toluensulfónico (0,252 g, 1,33 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo a ta durante la noche. La mezcla de reacción fue tratada con NH_4Cl ac. saturado y se extrajo con CH_2Cl_2. Las dos capas se separaron y la capa acuosa además se extrajo con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (sobre Na_2SO_4), se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluido con EtOAc/hexanos) hasta llegar al producto (4,5 g, rendimiento cuantitativo para 2 pasos).

Preparación de **(S)-4-(4-cloro-3-hidrazinilfenil)-2,2-dimetiloxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo**: Una mezcla de (S)-4-(4-cloro-3-fluorofenil)-2,2-dimetiloxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo (2,29 g, 6,94 mmol) y hidrato de hidracina (20 g) se agitó a 100 °C en un tubo de presión tapado por un fin de semana (3 días). La mezcla de reacción fue tratada con NH_4Cl saturado y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico fue lavado con salmuera, se secó (sobre Na_2SO_4), se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluido con EtOAc/hexanos) para dar el producto y el material de partida sin reaccionar recuperado.

Preparación de **(S)-4-(4-cloro-3-(5-(difluorometil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-2,2-dimetiloxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo**: A una solución del (S)-4-(4-cloro-3-hidrazinilfenil)-2,2-dimetiloxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo (1,44 g, 4,21 mmol) en DMSO (12 mL) se agregaron secuencialmente *N*-((dimetilamino)metilen)-2,2-fluoroacetamida (3,12 g, 21 mmol) y monohidrato de ácido p-toluensulfónico(2,18 g,

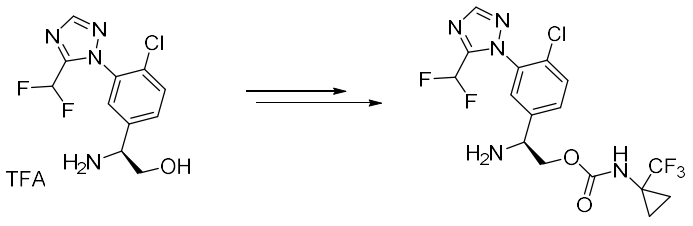
12,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a rt. Después de 2 h, la mezcla de reacción fue tratada con saturada NH_4Cl (ac) y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó varias veces con se diluyó NH_4Cl (ac) para eliminar la mayor parte de los subproductos polares. La capa orgánica entonces se secó (sobre Na_2SO_4), se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en una mínima cantidad de EtOAc, y luego hexanos se agregó lentamente. El sólido resultante luego se colectó por filtración, y se secaron bajo alto vacío para dar el producto.

Preparación de **(*S*)-2-amino-2-(4-cloro-3-(5-(difluorometil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)etan-1-ol**: (S)-4-(4-cloro-3-(5-(difluorometil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-2,2-dimetiloxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo (0,60 g, 1,4 mmol) se disolvió en ácido trifluoroacético (12 mL) y la solución rosa púrpura resultante se dejó agitando a ta durante 10 min. Entonces a la mezcla, se agregó agua (2,5 mL). Después de 4 h, la mezcla se concentró al vacío, se disolvió en CH_3CN/H_2O) (2:1), y se liofilizó. El producto crudo fue usado para la siguiente reacción.

Preparación de **N-((dimetilamino)metilen)-2,2-fluoroacetamida**:

Una supensión de 2,2-fluoroacetamida (5,0 g, 52,6 mmol) y *N,N*-dimetilformamida dimetilacetal (9,4 g, 78,9 mmol) en tolueno se agitó a ta durante 1 h. La la mezcla se volvió homogénea y se concentró al vacío. El residuo se coevaporó con tolueno para eliminar el producto secundario MeOH y el dimetilacetal sin reaccionar. El residuo resultante se purificó por un taco pequeño de cromatografía en columna de gel de sílice (sólo para eliminar las impurezas polares tales como el dimetil sin reaccionar del material de partida) para dar el producto.

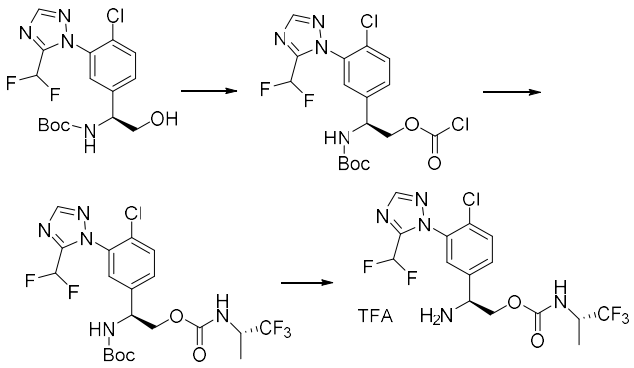
Preparación de (1-(trifluorometil)ciclopropil)carbamato de (S)-2-amino-2-(4-cloro-3-(5-(difluorometil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)etilo



Preparación de **(1-(trifluorometil)ciclopropil)carbamato de (S)-2-amino-2-(4-cloro-3-(5-(difluorometil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)etilo:** (1-(trifluorometil)ciclopropil)

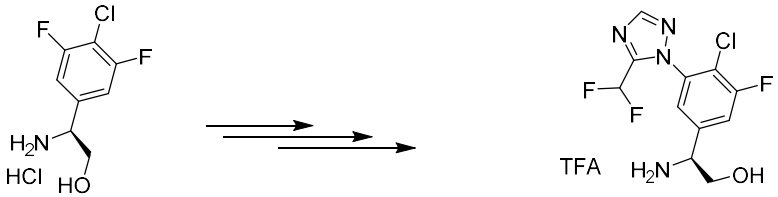
carbamato de (S)-2-amino-2-(4-cloro-3-(5-(difluorometil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil) etilo se preparó siguiendo el procedimiento para preparar (1-(trifluorometil) ciclopropil)carbamato de (S)-2-amino-2-(4-cloro-3-(1-(difluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)fenil)etilo.

Preparación de ((S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)carbamato de (S)-2-amino-2-(4-cloro-3-(5-(difluorometil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)etilo Sal de TFA



Preparación de **((S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)carbamato de (S)-2-amino-2-(4-cloro-3-(5-(difluorometil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)etilo Sal de TFA**: ((S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)carbamato de (S)-2-amino-2-(4-cloro-3-(5-(difluorometil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)etilo Sal de TFA se preparó siguiendo el procedimiento para preparar **Ejemplo 67**, excepto que (*S*)-1,1,1-trifluoropropan-2-amina se usó en lugar de 1-(difluorometil)ciclopropan-1-amina.

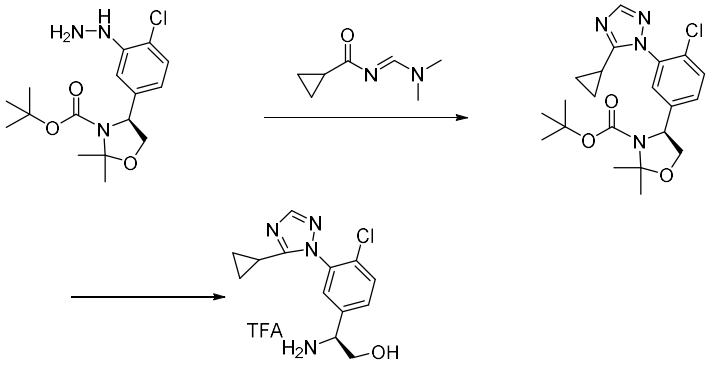
Preparación de (*S*)-2-amino-2-(4-cloro-3-(5-(difluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluorofenil)etan-1-ol Sal de TFA



Preparación de **(*S*)-2-amino-2-(4-cloro-3-(5-(difluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluorofenil)etan-1-ol Sal de TFA**: (*S*)-2-amino-2-(4-cloro-3-(5-(difluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluorofenil)etan-1-ol Sal de TFA se preparó siguiendo el procedimiento para preparar (*S*)-2-amino-2-(4-cloro-3-(5-(difluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)fenil)etan-1-ol Sal de TFA, excepto que clorhidrato de (S)-2-amino-2-(4-

cloro-3,5-difluorofenil)etan-1-ol se usó en lugar de clorhidrato de (S)-2-amino-2-(4-cloro-3-fluorofenil)etan-1-ol.

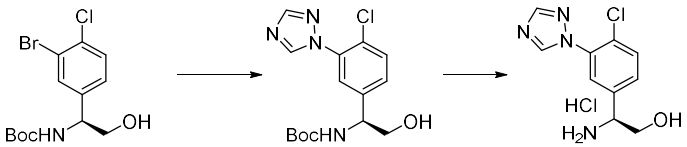
Preparación de (*S*)-2-amino-2-(4-cloro-3-(5-ciclopropil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)fenil)etan-1-ol



Preparación de **(S)-4-(4-cloro-3-(5-(difluorometil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-2,2-dime tiloxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo**: A una solución de (S)-4-(4-cloro-3-hidrazinilfenil)-2,2-dimetiloxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo (100 mg, 0,29 mmol) en ácido acético (2,0 mL) se agregó N-dimetilamino)metilen)ciclopropanocarboxamida (246 mg, 1,76 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante la noche; La mezcla de reacción se diluyó con tolueno y se concentró. El residuo entonces se detuvo por adición de una solución $NaHCO_3$ ac saturado y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (sobre Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexanos) para dar el producto (115 mg, 93%).

Preparación de **(*S*)-2-amino-2-(4-cloro-3-(5-ciclopropil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)fenil) etan-1-ol:** (*S*)-2-amino-2-(4-cloro-3-(5-ciclopropil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)fenil)etan-1-ol se preparó siguiendo el procedimiento para preparar (*S*)-2-amino-2-(4-cloro-3-(5-(difluorometil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)etan-1-ol, empezando con (S)-4-(4-cloro-3-(5-(difluorometil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-2,2-dimetiloxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo.

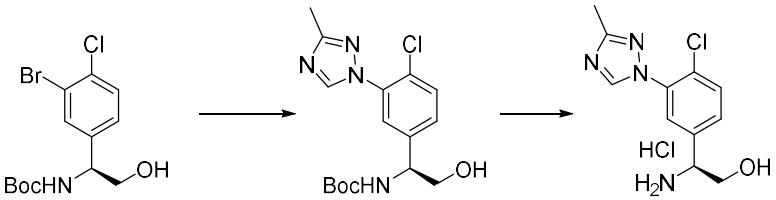
Preparación de clorhidrato de (S)-2-amino-2-(4-cloro-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)etan-1-ol



Preparación de **(S)-(1-(4-cloro-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-2-hidroxietil)carbamato de tert-butilo**: Una mezcla rociada de bis(dibencilidenacetona)paladio(0) (32,8 mg, 0,06 mmol) y 2-di-*tert*-butilfosfino-3,4,5,6-tetrametil-2′,4′,6′-triisopropilo-1,1′-bifenilo (65,81 mg, 0,14 mmol) en dioxano (1 mL) se agitó a 120 °C por menos de 5 min. Después de enfriar a ta, esta solución de catalizador activado se agregó a un mezcla esparcida de (S)-(1-(3-bromo-4-clorofenil)-2-hidroxietil)carbamato de tert-butilo (200 mg, 0,57 mmol), 1,2,4-triazol (49 mg, 0,71 mmol) y carbonato de cesio (372 mg, 1,14 mmol) en dioxano (1 mL). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de un taco de Celita, y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexanos) para dar el producto.

Preparación de **clorhidrato de (S)-2-amino-2-(4-cloro-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)etan-1-ol**: A una solución de (S)-(1-(4-cloro-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-2-hidroxietil)carbamato de tert-butilo (140 mg, 0,41 mmol) en dioxano (4 mL) se agregó clorhidrato ácido en dioxano (4M, 0,62 mL). La reacción se agitó a ta durante la noche. Entonces la mezcla de reacción se diluyó con tolueno y se concentró. Esta secuencia se repitió dos veces para obtener el crudo de sal de amonio, que fue llevado adelante sin purificación adicional.

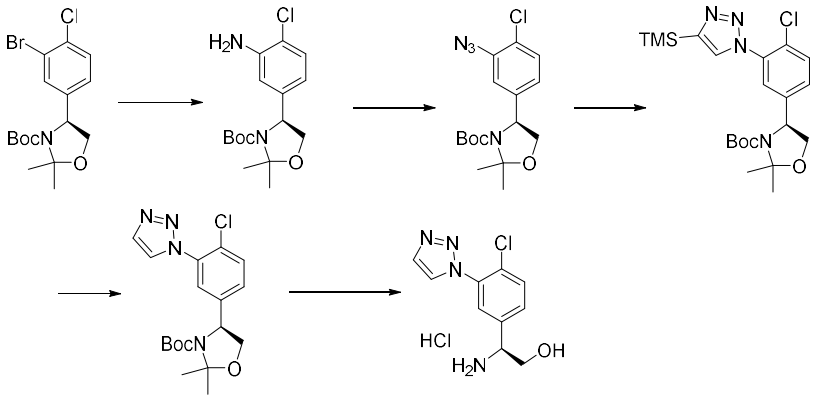
Preparación de clorhidrato de (S)-2-amino-2-(4-cloro-3-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)etan-1-ol



Preparación de **clorhidrato de (S)-2-amino-2-(4-cloro-3-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)etan-1-ol**: clorhidrato de (S)-2-amino-2-(4-cloro-3-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-

il)fenil)etan-1-ol se preparó siguiendo el procedimiento para preparard clorhidrato de (S)-2-amino-2-(4-cloro-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)etan-1-ol.

Preparación de clorhidrato de (S)-2-amino-2-(4-cloro-3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)etan-1-ol



Preparación de **(S)-4-(3-amino-4-clorofenil)-2,2-dimetiloxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo**: Una solución esparcida de (S)-4-(3-bromo-4-clorofenil)-2,2-dimetiloxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo (200 mg, 0,51 mmol), azida de sodio (67 mg, 1,02 mmol), yoduro de cobre (I) (97 mg, 0,51 mmol), trans-*N,N'*-dimetil-1,2-ciclohexanodiamina (0,08 mL, 0,51 mmol) y (+)- L-ascorbato de sodio (206 mg, 1,02 mmol) en etanol (4 mL) y agua (1,5 mL) se agitó durante 12 h a 90 ºC. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se filtró a través de un taco de Celita. La capa orgánica del filtrado se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos organicos se combinaron, se secaron (sobre sulfato de sodio), se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0-100% gradiente EtOAc/hexanos) para dar el producto.

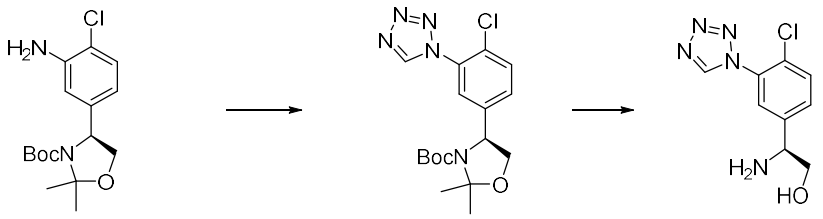
Preparación de **(S)-4-(3-azido-4-clorofenil)-2,2-dimetiloxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo**: A una solución de (S)-4-(3-amino-4-clorofenil)-2,2-dimetiloxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo en acetonitrilo (5,0 mL) y THF (2,5 mL) se agregó azidotrimetilsilano (0,11 mL, 0,84 mmol) y nitrito de terc-butilo (0,13 mL, 1,11 mmol) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó a 0 ºC durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0-100% gradiente EtOAc/hexanos) para dar el producto.

Preparación de **(S)-4-(4-cloro-3-(4-(trimetilsilil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-2,2-dimetiloxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo**: A una solución de (S)-4-(3-azido-4-clorofenil)-2,2-dimetiloxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo (95 mg, 0,27 mmol) en tolueno (2,7 mL) se agregó trimetilsililacetileno (0,080 mL, 0,54 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 110 ºC durante 1 h. La mezcla cruda se purificó directamente por cromatografía en columna de gel de sílice (0-100% gradiente EtOAc/hexanos) para dar el producto.

Preparación de **(S)-4-(4-cloro-3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-2,2-dimetiloxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo**: A una solución de (S)-4-(4-cloro-3-(4-(trimetilsilil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-2,2-dimetiloxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo (90 mg, 0,2 mmol) en THF (2,0 mL) se agregó una solución de floruro de tetrabutilamonio en THF (1 M, 0,3 mL). La reacción se agitó a ta durante 3 h, Entonces se detuvo por la adición de una solución de cloruro de amonio saturado y EtOAc. Las capas se separaron y la capa acuosa además se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (sobre Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0-100% gradiente EtOAc/hexanos) para dar el producto.

Preparación de **clorhidrato de (S)-2-amino-2-(4-cloro-3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)etan-1-ol**: A una solución de (S)-4-(4-cloro-3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-2,2-dimetiloxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo (80 mg, 0,21 mmol) en dioxano (2,0 mL) se agregó ácido clorhídrico en dioxano (4M, 0,21 mL). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 6 h, entonces se diluyó con tolueno, y se concentró. Esta secuencia se repitió dos veces hasta llegar al producto en suficiente pureza para seguir adelante.

Preparación de (S)-2-amino-2-(4-cloro-3-(1H-tetrazol-1-il)fenil)etan-1-ol

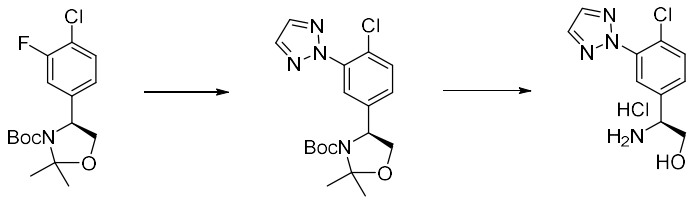


Preparación de **(S)-4-(4-cloro-3-(1H-tetrazol-1-il)fenil)-2,2-dimetiloxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo**: A una solución de (S)-4-(3-amino-4-clorofenil)-2,2-

dimetiloxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo (150 mg, 0,46 mmol) en ácido acético (4 mL) se agregó secuencialmente trimetil ortoformiato (0,15 mL, 1,4 mmol) y azida de sodio (90 mg, 1,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con tolueno, y luego se concentró al vacío. Esta secuencia se repitió dos veces. El residuo se le realizó un reparto entre una solución sat. de $NaHCO_3$ y EtOAc. Las capas se separaron y la capa acuosa además se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (sobre Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0-100% EtOAc/hexanos) para dar el producto.

Preparación de **(*S*)-2-amino-2-(4-cloro-3-(1*H*-tetrazol-1-il)fenil)etan-1-ol:** A una solución de (S)-4-(4-cloro-3-(1H-tetrazol-1-il)fenil)-2,2-dimetiloxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo (150 mg, 0,39 mmol) (80 mg, 0,21 mmol) en dioxano (4,0 mL) se agregó ácido clorhídrico en dioxano (4M, 0,79 mL). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 6 h, luego se diluyó con tolueno y se concentró. Esta secuencia se repitió dos veces hasta llegar al producto en suficiente pureza para seguir adelante.

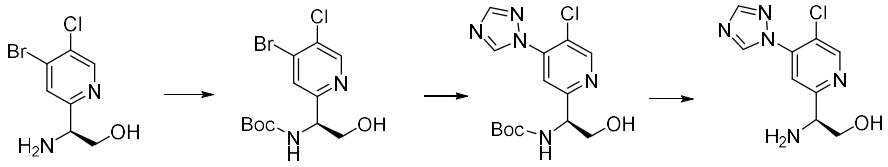
Preparación de clorhidrato de 2-amino-2-(4-cloro-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)etan-1-ol



Preparación de **(S)-4-(4-cloro-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-2,2-dimetiloxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo**: A una solución de (S)-4-(4-cloro-3-fluorofenil)-2,2-dimetiloxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo (60 mg, 0,18 mmol) en NMP (5 mL) se agregó 1*H*-1,2,3-triazol (62,8 mg, 0,91 mmol) y carbonato de cesio (296 mg, 0,91 mmol). La mezcla de reacción se desgasifó con nitrógeno y se calentó a 100 ºC durante 16 h. La mezcla se trató con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua y luego con salmuera, se secaron (sobre Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexanos) para dar el producto (22 mg, 32%).

Preparación de **clorhidrato de 2-amino-2-(4-cloro-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)etan-1-ol**: A una solución de (S)-4-(4-cloro-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-2,2-dimetiloxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo (22 mg, 0,06 mmol) en dioxano (1 mL) se agregó cloruro de hidrógeno en dioxano solución (4,0 M, 1 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción fue entonces se concentró para dar un sólido, que fue utilizado para el siguiente paso directamente.

Preparación de (S)-2-amino-2-(5-cloro-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)piridin-2-il)etan-1-ol



Preparación de **(*S*)-(1-(4-bromo-5-cloropiridin-2-il)-2-hidroxietil)carbamato de tert-butilo**: A una solución de (S)-2-amino-2-(4-bromo-5-cloropiridin-2-il)etan-1-ol (3,0 g, 0,012 mol) en THF (5 mL) y agua (0,5 mL) se agregó dicarbonato de di-tert-butilo (3,29 mL, 0,014 mol) y *N,N*-diisopropiloetilamina (6,23 mL, 0,036 mol). La reacción se agitó a ta durante 2 días. La mezcla cruda se trató con acetato de etilo y agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0-100% gradiente EtOAc/hexanos) para dar el producto.

Preparación de **(*S*)-(1-(5-cloro-4-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)piridin-2-il)-2-hidroxietil) carba mato de *tert*-butilo**: A un mezcla de (*S*)-(1-(4-bromo-5-cloropiridin-2-il)-2-hidroxietil)carbamato de *tert*-butilo (0,2 g, 0,57 mmol), 1,2,4-triazol (0,08 g, 1,14 mmol) y carbonato de cesio (0,15 g, 0,42 mmol) en dioxano (2 mL) se agregó una solución de bis(dibencilidenacetona)paladio(0) (0,03 g, 0,052 mmol) y 2-di-*tert*-butilfosfino-3,4,5,6-tetrametil-2′,4′,6′-triisopropilo-1,1′-bifenilo (0,07 g, 0,145 mmol) en dioxano (2 mL) la cual se pre-calentó a 120 °C durante 3 min. La reacción entonces se calentó a 100 °C durante la noche. La mezcla se trató con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0-100% gradiente EtOAc/hexanos) para dar el producto.

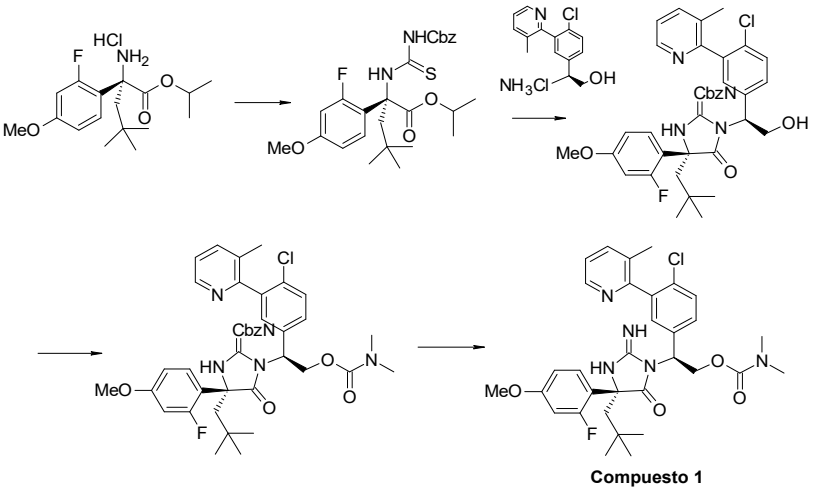
Preparación de **(*S*)-2-amino-2-(5-cloro-4-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)piridin-2-il)etan-1-ol**: A una solución de (*S*)-(1-(5-cloro-4-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)piridin-2-il)-2-hidroxietil)carbamato de tert-butilo (25 mg, 0,075 mmol) en dioxano (1 mL) se agregó una solución de cloruro de hidrógeno en dioxano (4,0 M, 1 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción entonces se concentró para dar el producto, el cual se usó en el siguiente paso directamente.

Preparación de 1-(difluorometil)-1-isocianatociclopropano



A un matraz de fondo redondo de tres bocas de 2000-mL, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno se colocaron una solución de ácido 1-(difluorometil)ciclopropano-1-carboxílico (36 g, 265 mmol) en tolueno (1000 mL), DPPA (76,4 g, 278 mmol) y TEA (29,4 g, 291 mmol). La mezcla se agitó durante 3 h a 100 ºC en un baño de aceite. Se purificó el producto crudo por destilación atmosférica y la fracción se recogió a 110 °C. Las fracciones que contenían el producto deseado fueron recolectadas y usadas para el siguiente paso.

Ejemplo 1: Preparación del Compuesto 1



Preparación de **(*R*)-2-(3-((benciloxi)carbonil)tioureido)-2-(2-fluoro-4-metoxifenil)-4,4-dimetilpentanoato de isopropilo isopropilo**: A un solución bifásica de clorhidrato de (*R*)-2-amino-2-(2-fluoro-4-metoxifenil)-4,4-dimetilpentanoato de isopropilo (0,5 g,

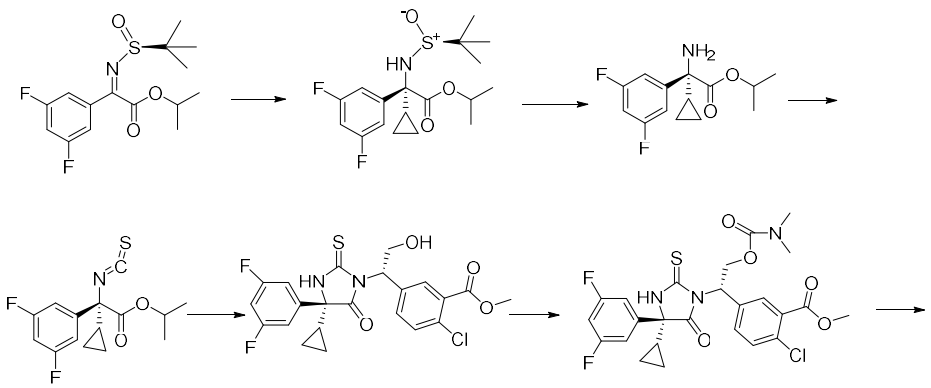
1,44 mmol) en EtOAc (4 mL) y bicarbonato de sodio saturado (3 mL) se agregó carbonisotiocianatidato de *O*-bencilo (0,28 g, 1,44 mmol, preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en Journal of Medicinal Chemistry, 56(2), 451-459; 2013). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min. Las capas se separaron y la capa acuosa además se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (sobre Na_2SO_4), se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice (0-100% EtOAc/hexanos) para dar el producto.

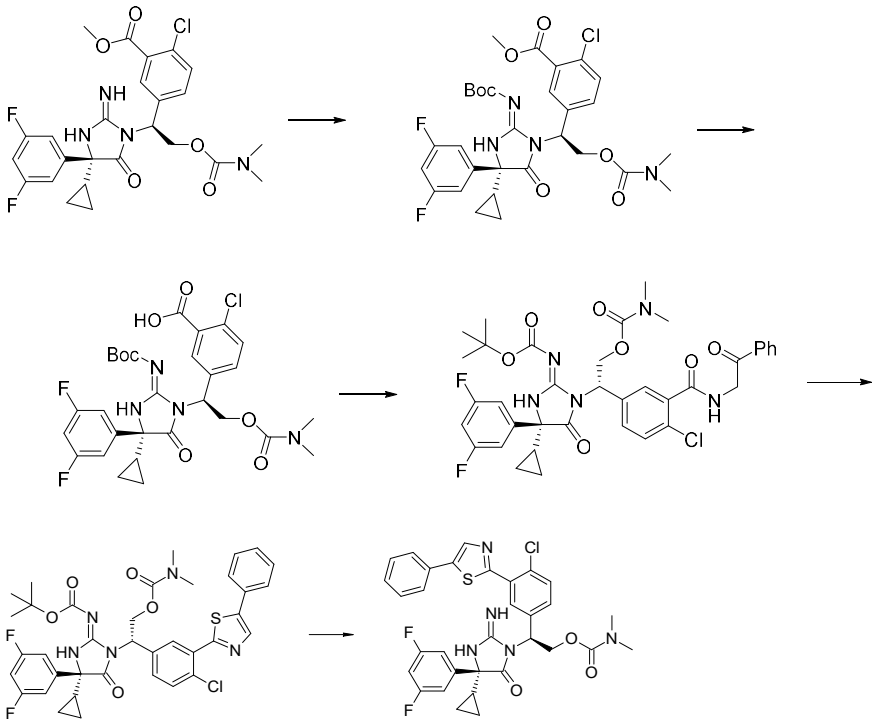
Preparación de **((*R*)-1-((*S*)-1-(4-cloro-3-(3-metilpiridin-2-il)fenil)-2-hidroxietil)-4-(2-fluoro-4-metoxifenil)-4-neopentil-5-oxoimidazolidin-2-ilideno)carbamato de bencilo**: A una solución de (*R*)-2-(3-((benciloxi)carbonil)tioureido)-2-(2-fluoro-4-metoxifenil)-4,4-dimetilpentanoato de isopropilo (0,08 g, 0,17 mmol), clorhidrato de (S)-2-amino-2-(4-cloro-3-(3-metilpiridin-2-il)fenil)etan-1-ol (0,05 g, 0,17 mmol) y clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (0,05 g, 0,25 mmol) (EDCI) en DMF (1,0 mL) se agregó N,N-diisopropiletilamina (0,15 mL, 0,84 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 55 ºC durante la noche. La mezcla de reacción se detuvo por adición de una solución de cloruro de amonio saturado y EtOAc. Las capas se separaron y la capa acuosa además se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de litio al 10% (ac) y luego con salmuera, se secaron (sobre Na_2SO_4), se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0-100% EtOAc/hexanos) para dar el producto.

Preparación de **dimetilcarbamato de (*S*)-2-((*R*)-2-(((benciloxi)carbonil)imino)-4-(2-fluoro-4-metoxifenil)-4-neopentil-5-oxoimidazolidin-1-il)-2-(4-cloro-3-(3-metilpiridin-2-il)fenil)etilo**: A una solución de ((*R*)-1-((*S*)-1-(4-cloro-3-(3-metilpiridin-2-il)fenil)-2-hidroxietil)-4-(2-fluoro-4-metoxifenil)-4-neopentil-5-oxoimidazolidin-2-ilideno)carbamato de bencilo (23 mg, 0,03 mmol) en diclorometano (0,3 mL) se agregaron 1,1'-carbonildiimidazol (8,3 mg, 0,05 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,01 mL, 0,07 mmol). La reacción se agitó a ta durante 2 h. Entonces, dimetilamina en THF (2M, 0,14 mL) se agregó a la mezcla de reacción y se agitó a ta durante 30 min. La mezcla de reacción se detuvo por adición de solución acuosa de cloruro de amonio saturado y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (sobre Na_2SO_4), se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0-100% EtOAc/hexanos) para dar el producto.

Preparación del **Compuesto 1**: A una solución de dimetilcarbamato de (*S*)-2-((*R*)-2-(((benciloxi)carbonil)imino)-4-(2-fluoro-4-metoxifenil)-4-neopentil-5-oxoimidazolidin-1-il)-2-(4-cloro-3-(3-metilpiridin-2-il)fenil)etilo (23 mg, 0,03 mmol) en diclorometano (0,5 mL) (ubicado en un baño de agua para prevenir cualquier exotermia) se agregó yodotrimetilsilano (0,01 mL, 0,06 mmol). La reacción se agitó a ta durante 15 min. La mezcla de reacción se detuvo por adición de $NaHCO_3$ saturado acuoso y EtOAc. Las capas se separaron y la capa acuosa además se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (sobre Na_2SO_4), se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0-100% EtOAc/(3:1 CH_2Cl_2/hexanos)) para dar el producto. LCMS-ESI+ (m/z): calculado para $C_{32}H_{37}ClFN_5O_4$: 610,2 $[M+H]^+$; encontrado: 610,1 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,50 – 8,24 (m, 1H), 7,85 – 7,64 (m, 1H), 7,62 – 7,43 (m, 2H), 7,38 (dd, J = 7,8, 4,8 Hz, 2H), 7,22 – 6,99 (m, 1H), 6,72 – 6,53 (m, 1H), 6,54 – 6,32 (m, 1H), 5,63 – 5,42 (m, 1H), 5,20 – 4,96 (m, 1H), 4,75 (s, 2H), 3,74 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 2,87 (s, 3H), 2,82 (s, 3H), 2,19 (t, J = 16,7 Hz, 1H), 2,10 – 1,87 (m, 4H), 0,95 (s, 9H).

Ejemplo 2: Preparación del Compuesto 2





Compuesto 2

Preparación de **(*R*)-2-amino-2-ciclopropil-2-(3,5-difluorofenil)acetato de isopropilo**: (*R*)-2-amino-2-ciclopropil-2-(3,5-difluorofenil)acetato de isopropilo se preparó siguiendo el procedimiento para preparar (*R*)-2-amino-2-(2-fluoro-4-metoxifenil)-4,4-dimetilpentanoato de isopropilo, excepto que se usó bromuro de ciclopropilmagnesio disponible comercialmente en lugar de bromuro de *neo*-pentilmagnesio.

Preparación de **(*R*)-2-ciclopropil-2-(3,5-difluorofenil)-2-isotiocianatoacetato de metilo isopropilo**: A un solución bifásica de (*R*)-2-amino-2-ciclopropil-2-(3,5-difluorofenil) acetato de isopropilo (1,52 g, 3,97 mmol) en acetato de etilo (60 mL) y solución de $NaHCO_3$ saturado (60 mL) se agregó tiofosgeno (0,91 mL, 0,012 mol) a 0 °C. Se permitió calentar la mezcla de reacción a ta y se agitó durante 1 h. Entonces, las dos capas se separaron, y la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, y se filtró. El filtrado se concentró y se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

Preparación de **2-cloro-5-((*S*)-1-((*R*)-4-ciclopropil-4-(3,5-difluorofenil)-5-oxo-2-tioxoimi dazolidin-1-il)-2-hidroxietil)benzoato de metilo**: Una mezcla de (*R*)-2-ciclopropil-2-(3,5-difluorofenil)-2-isotiocianatoacetato de metilo isopropilo (1,24 g, 3,97 mmol), clorhidrato de (S)-5-(1-amino-2-hidroxietil)-2-clorobenzoato de metilo (1,37 g, 5,16 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (3,45 mL, 19,8 mmol) en 1-metil-2-pirrolidinona

(8 mL) se calentó a 95 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico fue lavado con salmuera y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente 0-100% EtOAc/hexanos) para dar el producto.

Preparación de **2-cloro-5-((*S*)-1-((*R*)-4-ciclopropil-4-(3,5-difluorofenil)-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-((dimetilcarbamoil)oxi)etil)benzoato de metilo**: A una solución de 2-cloro-5-((*S*)-1-((*R*)-4-ciclopropil-4-(3,5-difluorofenil)-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-hidroxietil)benzoato de metilo (1,82 g, 3,78 mmol) en DCM (30 mL) se agregaron *N,N*-diisopropiletilamina (1,61 mL, 9,26 mmol) y 1,1'-carbonildiimidazol (1,05 g, 6,46 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 15 min. Entonces a la mezcla se agregó dimetilamina en THF (2M, 9,46 mL). La reacción se agitó a ta durante 5 min. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, y se lavó con agua y luego con salmuera. La fase orgánica se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente 0-100% EtOAc/hexanos) para dar el producto.

Preparación de **2-cloro-5-((*S*)-1-((*R*)-4-ciclopropil-4-(3,5-difluorofenil)-2-imino-5-oxoimidazolidin-1-il)-2-((dimetilcarbamoil)oxi)etil)benzoato de metilo**: A una solución de 2-cloro-5-((*S*)-1-((*R*)-4-ciclopropil-4-(3,5-difluorofenil)-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-((dimetilcarbamoil)oxi)etil)benzoato de metilo (2,18 g, 3,95 mmol) en metanol (45 mL) se agregaron solución acuosa de NH_4OH (13,8 mL, 0,12 mol) y t-BuOOH (75% en agua, 7,62 mL, 59 mmol). La reacción se agitó a ta durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexanos) para dar el producto (1,05 g, 50%).

Preparación de **5-((*S*)-1-((*R*)-2-((tert-butoxicarbonil)imino)-4-ciclopropil-4-(3,5-difluorofenil)-5-oxoimidazolidin-1-il)-2-((dimetilcarbamoil)oxi)etil)-2-clorobenzoato de metilo**: A una solución de 2-cloro-5-((*S*)-1-((*R*)-4-ciclopropil-4-(3,5-difluorofenil)-2-imino-5-oxoimidazolidin-1-il)-2-((dimetilcarbamoil)oxi)etil)benzoato de metilo (1,05 g, 1,96 mmol) en THF (15 mL) se agregó dicarbonato de di-tert-butilo (0,9 mL, 3,93 mmol) y trietilamina (1,09 mL, 7,85 mmol) y se agitó a ta durante 18 h. La mezcla entonces se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente 0-100% EtOAc/hexanos) para dar el producto.

Preparación de **ácido 5-((*S*)-1-((*R*)-2-((tert-butoxicarbonil)imino)-4-ciclopropil-4-(3,5-difluorofenil)-5-oxoimidazolidin-1-il)-2-((dimetilcarbamoil)oxi)etil)-2-clorobenzoico**: A una solución de 5-((*S*)-1-((*R*)-2-((*tert*-butoxicarbonil)imino)-4-ciclopropil-4-(3,5-difluorofenil)-5-oxoimidazolidin-1-il)-2-((dimetilcarbamoil)oxi)etil)-2-clorobenzoato de metilo (1,0 g, 1,57 mmol) en THF (12 mL) y metanol (5 mL) se agregó solución de hidróxido de sodio (2M, 3,15 mL). La reacción se agitó a ta durante 2 h. A la mezcla, se agregó HCl 1N para detener la reacción. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se disolvió en una cantidad mínima de CH_3CN/agua (1:1) y se liofilizó para dar el producto.

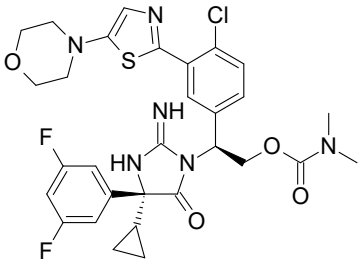
Preparación de **dimetilcarbamato de (*S*)-2-((*R*)-2-((tert-butoxicarbonil)imino)-4-ciclopropil-4-(3,5-difluorofenil)-5-oxoimidazolidin-1-il)-2-(4-cloro-3-((2-oxo-2-feniletil)carbamoil)fenil)etilo**: A una solución de ácido 5-((*S*)-1-((*R*)-2-((*tert*-butoxicarbonil)imino)-4-ciclopropil-4-(3,5-difluorofenil)-5-oxoimidazolidin-1-il)-2-((dimetilcarbamoil)oxi)etil)-2-clorobenzoico (40 mg, 0,064 mmol) en DCM (1 mL) y DMF (1 mL) se agregaron hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N′,N′*-tertmetiluronio (23 mg, 0,097 mol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,02 mL, 0,097 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 30 min. Entonces a la mezcla se agregó clorhidrato de 2-aminoacetofenona (17 mg, 0,097 mmol). La reacción se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción se lavó con salmuera y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente 0-100% EtOAc/hexanos) para dar el producto.

Preparación de **dimetilcarbamato de (*S*)-2-((*R*)-2-((tert-butoxicarbonil)imino)-4-ciclopropil-4-(3,5-difluorofenil)-5-oxoimidazolidin-1-il)-2-(4-cloro-3-(5-feniltiazol-2-il)fenil)etilo**: A una solución de dimetilcarbamato de (*S*)-2-((*R*)-2-((tert-butoxicarbonil)imino)-4-ciclopropil-4-(3,5-difluorofenil)-5-oxoimidazolidin-1-il)-2-(4-cloro-3-((2-oxo-2-feniletil)carbamoil)fenil)etilo (20 mg, 0,027 mmol) en THF (1 mL) se agregó reactivo de Lawesson (16 mg, 0,041 mmol). La reacción se agitó a 60 °C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente 0-100% EtOAc/hexanos) para dar el producto.

Preparación del **Compuesto 2**: A una solución de dimetilcarbamato de (*S*)-2-((*R*)-2-((tert-butoxicarbonil)imino)-4-ciclopropil-4-(3,5-difluorofenil)-5-oxoimidazolidin-1-il)-

2-(4-cloro-3-(5-feniltiazol-2-il)fenil)etilo (13 mg, 0,018 mmol) en DCM (1,5 mL) se agregó ácido trifluoroacético (0,3 mL). La reacción se agitó a ta durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por prep-TLC (eluyendo con acetato de etilo al 80% y hexanos al 20%) para dar el producto. LCMS-ESI+ (m/z): calculado para $C_{32}H_{28}ClF_2N_5O_3S$: 636,2 $[M+H]^+$; encontrado: 636,0 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,16 (s, 1H), 8,14 – 8,10 (m, 1H), 7,73 – 7,68 (m, 2H), 7,60 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,50 – 7,43 (m, 4H), 7,42 – 7,37 (m, 1H), 7,20 – 7,13 (m, 2H), 6,84 (tt, J = 9,0, 2,4 Hz, 1H), 5,57 (dd, J = 10,0, 4,8 Hz, 1H), 5,07 (dd, J = 11,2, 10,0 Hz, 1H), 4,78 (dd, J = 11,2, 4,9 Hz, 1H), 2,86 (d, J = 21,5 Hz, 6H), 1,72 – 1,57 (m, 1H), 0,55 (dtt, J = 21,8, 9,6, 4,4 Hz, 4H).

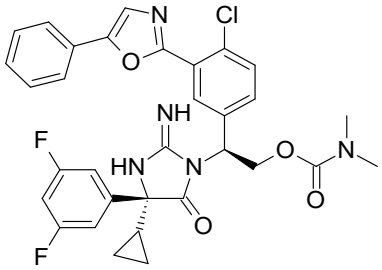
Ejemplo 3: Preparación del Compuesto 3



Compuesto 3

El **Compuesto 3** se preparó siguiendo el procedimiento para preparar el **Compuesto 2**, excepto que se usó clorhidrato de 2-amino-1-morfolin-4-iletanona en lugar de clorhidrato de 2-aminoacetofenona. LCMS-ESI+ (m/z): calculado para $C_{30}H_{31}ClF_2N_6O_4S$: 645,2 $[M+H]^+$; encontrado: 645,2 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 7,97 – 7,93 (m, 1H), 7,52 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,37 – 7,32 (m, 1H), 7,20 – 7,13 (m, 2H), 7,13 (s, 1H), 6,95 – 6,87 (m, 1H), 5,55 (dd, J = 10,0, 4,8 Hz, 1H), 5,05 (dd, J = 11,3, 10,1 Hz, 1H), 4,75 (dd, J = 11,3, 4,8 Hz, 1H), 3,89 – 3,81 (m, 4H), 3,24 – 3,17 (m, 4H), 2,85 (d, J = 22,0 Hz, 6H), 1,65 (td, J = 8,3, 4,2 Hz, 1H), 0,63 – 0,45 (m, 4H).

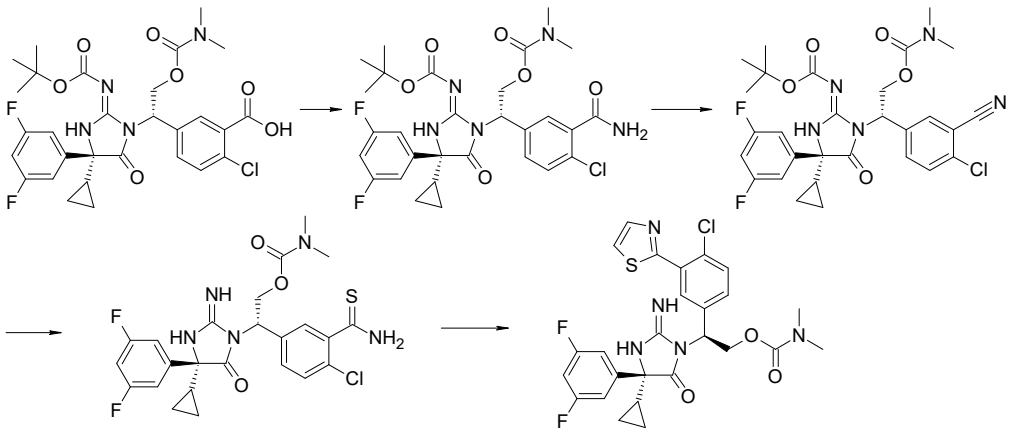
Ejemplo 4: Preparación del Compuesto 4



Compuesto 4

El **Compuesto 4** se preparó siguiendo el procedimiento para preparar el **Compuesto 2**, excepto que se usaron hidróxido de (metoxicarbonilsulfamoil)trietilamonio (reactive de Burgess) y DCE en lugar del reactivo de Lawesson y THF, respectivamente. LCMS-ESI+ (m/z): calculado para $C_{32}H_{28}ClF_2N_5O_4$: 620,2 $[M+H]^+$; encontrado: 620,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,05 – 8,03 (m, 1H), 7,79 – 7,75 (m, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,62 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,53 – 7,45 (m, 4H), 7,42 – 7,37 (m, 1H), 7,19 – 7,11 (m, 2H), 6,82 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 5,56 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,09 (t, J = 10,6 Hz, 1H), 4,77 (dd, J = 11,3, 4,9 Hz, 1H), 2,87 (d, J = 20,4 Hz, 6H), 1,66 (s, 1H), 0,67 – 0,46 (m, 4H).

Ejemplo 5: Preparación del Compuesto 5



Compuesto 5

Preparación de **(*S*)-2-((*R*)-2-((tert-butoxicarbonil)imino)-4-ciclopropil-4-(3,5-difluorofenil)-5-oxoimidazolidin-1-il)-2-(3-carbamoil-4-clorofenil)etilo dimetilcarbamato**: A una solución de ácido 5-((*S*)-1-((*R*)-2-((*tert*-butoxicarbonil) imino)-4-ciclopropil-4-(3,5-difluorofenil)-5-oxoimidazolidin-1-il)-2-((dimetilcarbamoil) oxi)etil)-2-clorobenzoico (20 mg, 0,032 mmol) en DCM (1,0 mL)

se agregó N,N'-carbonildiimidazol (5 mg, 0,032 mmol) y se agitó a ta durante 2 h. Después de este tiempo, se burbujeó amoniaco a la mezcla durante 15 minutos y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. La mezcla fue entonces repartida entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con (gradiente 0-100% EtOAc/hexanos) para dar el producto.

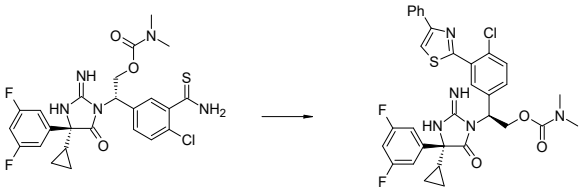
Preparación de **dimetilcarbamato de (*S*)-2-((*R*)-2-((tert-butoxicarbonil)imino)-4-ciclopropil-4-(3,5-difluorofenil)-5-oxoimidazolidin-1-il)-2-(4-cloro-3-cianofenil) etilo**: A una solución de dimetilcarbamato de (*S*)-2-((*R*)-2-((*tert*-butoxicarbonil)imino)-4-ciclopropil-4-(3,5-difluorofenil)-5-oxoimidazolidin-1-il)-2-(3-carbamoil-4-clorofenil) etilo (20 mg, 0,032 mmol) en THF (1 mL) se agregaron trietilamina (0,02 mL, 0,16 mmol) y anhídrido trifluoroacético (0,01 mL, 0,081 mmol). La reacción se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción fue entonces se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente 0-100% EtOAc/hexanos) para dar el producto.

Preparación de **dimetilcarbamato de (*S*)-2-(3-carbamotioil-4-clorofenil)-2-((*R*)-4-ciclopropil-4-(3,5-difluorofenil)-2-imino-5-oxoimidazolidin-1-il)etilo**: A una solución de dimetilcarbamato de (*S*)-2-((*R*)-2-((*tert*-butoxicarbonil)imino)-4-ciclopropil-4-(3,5-difluorofenil)-5-oxoimidazolidin-1-il)-2-(4-cloro-3-cianofenil)etilo (40 mg, 0,065 mmol) en etanol (1 mL) se agregó pentasulfuro de fósforo (59 mg, 0,027 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por prep-TLC (eluyendo con 20%hexanos-80% acetato de etilo) para dar el producto (27 mg, 76%).

Preparación del **Compuesto 5**: A una solución de (*S*)-2-(3-carbamotioil-4-clorofenil)-2-((*R*)-4-ciclopropil-4-(3,5-difluorofenil)-2-imino-5-oxoimidazolidin-1-il)etilo dimetilcarbamato (14 mg, 0,026 mmol) en etanol (1 mL) se agregó cloroacetaldehido (0,006 mL, 0,039 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por TLC de placa preparativa (eluyendo con acetato de etilo 70% y hexanos30%) para dar el producto. LCMS-ESI+ (m/z): calc'd calculado para $C_{26}H_{24}ClF_2N_5O_3S$: 560,1 $[M+H]^+$; encontrado: 560,3 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,06 (s, 1H), 7,94 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,77 (d, J =

3,3 Hz, 1H), 7,66 – 7,56 (m, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,15 (td, J = 8,5, 2,4 Hz, 2H), 4,79 – 4,61 (m, 1H), 3,31 (m, 3H) , 2,86 (d, J = 26,2 Hz, 6H), 1,62 (s, 1H), 0,98 – 0,81 (m, 4H).

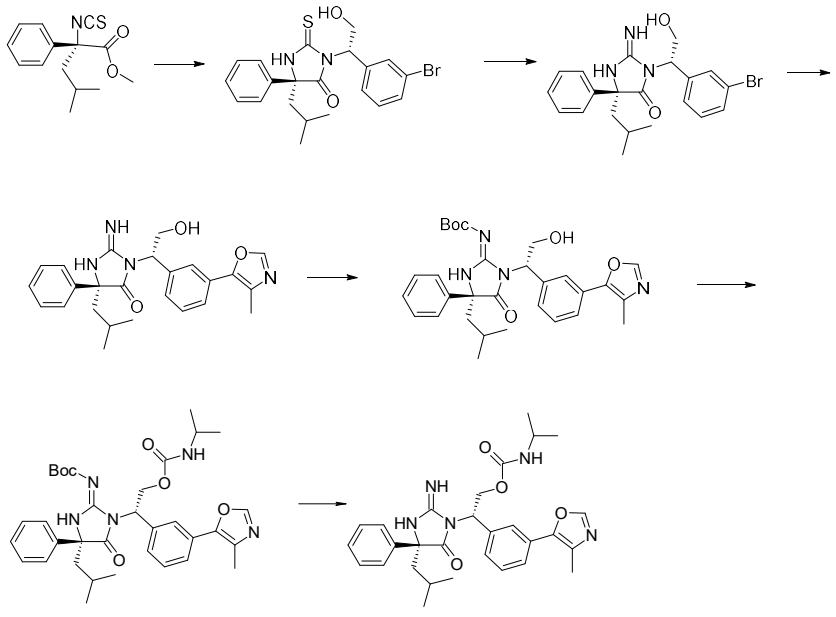
Ejemplo 6: Preparación del Compuesto 6



Compuesto 6

El **Compuesto 6** se preparó siguiendo el procedimiento para preparar el **Compuesto 5**, excepto que se usó 2-bromoacetofenona en lugar de cloroacetaldehido. LCMS-ESI+ (m/z): calculado para $C_{32}H_{28}ClF_2N_5O_3S$: 636,2 $[M+H]^+$; encontrado: 636,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,35 (s, 1H), 8,03 – 7,95 (m, 3H), 7,61 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,45 (td, J = 7,8, 6,0 Hz, 3H), 7,38 – 7,33 (m, 1H), 7,18 – 7,11 (m, 2H), 6,76 (s, 1H), 5,57 (s, 1H), 5,08 (s, 1H), 4,79 (dd, J = 11,2, 5,0 Hz, 1H), 2,85 (d, J = 31,2 Hz, 6H), 1,62 (s, 1H), 0,51 (s, 4H).

Ejemplo 7: Preparación del Compuesto 7



Compuesto 7

Preparación de **(*R*)-2-isotiocianato-4-metil-2-fenilpentanoato de metilo**: se preparó (*R*)-2-isotiocianato-4-metil-2-fenilpentanoato de metilo siguiendo el procedimiento para

preparar (*R*)-2-ciclopropil-2-(3,5-difluorofenil)-2-isotiocianatoacetato de metilo isopropilo descrito en el **Ejemplo 2**.

Preparación de **(*R*)-3-((*S*)-1-(3-bromofenil)-2-hidroxietil)-5-isobutil-5-fenil-2-tioxoimida zolidin-4-ona**: Una mezcla de (*R*)-2-isotiocianato-4-metil-2-fenilpentanoato de metilo (400 mg, 1,52 mmol), clorhidrato de (*S*)-2-amino-2-(3-bromofenil)etan-1-ol (499 mg, 1,97 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (660 µL, 3,8 mmol) en THF (8 mL) se agitó a 50 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente 0-100% EtOAc/hexanos) para dar el producto.

Preparación de **(*R*)-3-((*S*)-1-(3-bromofenil)-2-hidroxietil)-2-imino-5-isobutil-5-fenilimid azolidin-4-ona**: A una solución de (*R*)-3-((*S*)-1-(3-bromofenil)-2-hidroxietil)-5-isobutil-5-fenil-2-tioxoimidazolidin-4-ona (200 mg, 0,45 mmol) en metanol (5 mL) se agregó solución acuosa de NH_4OH (30%, 1,56 mL, 0,013 mol) y *t*-BuOOH (70% en agua, 0,86 mL, 6,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 4,5 h. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía HPLC en fase reversa (CH_3CN/H_2O, ambos conteniendo TFA 0,1%) para dar el producto.

Preparación de **(*R*)-3-((*S*)-2-hidroxi-1-(3-(4-metiloxazol-5-il)fenil)etil)-2-imino-5-isobutil-5-fenilimidazolidin-4-ona**: Una mezcla de (*R*)-3-((*S*)-1-(3-bromofenil)-2-hidroxietil)-2-imino-5-isobutil-5-fenilimidazolidin-4-ona (56 mg, 0,13 mmol), ácido 4-metiloxazol-5-carboxílico (33 mg, 0,26 mmol), carbonato de cesio (63,6 mg, 0,2 mmol), cloruro de tetrabutil amonio (36 mg, 0,13 mmol) y bis(tri-*t*-butilfosfina)paladio (0) (6,65 mg, 0,013 mmol) en DMF (1 mL) se agitó a ta y se purgó con argón durante 10 min. La mezcla de reacción fue entonces sometida a un reactor de microonda a 170 °C durante 10 min. A la mezcla se agregó EtOAc y agua. La capa orgánica se filtró a través de una pequeña almohadilla de Celita y se concentró. El residuo se purificó por HPLC en fase reversa (acetonitrilo/agua, ambos contienen TFA 0,1%) para dar el producto.

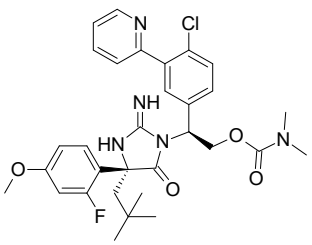
Preparación de **((*R*)-1-((*S*)-2-hidroxi-1-(3-(4-metiloxazol-5-il)fenil)etil)-4-isobutil-5-oxo-4-fenilimidazolidin-2-ilideno)carbamato de tert-butilo**: A una solución de (*R*)-3-((*S*)-2-hidroxi-1-(3-(4-metiloxazol-5-il)fenil)etil)-2-imino-5-isobutil-5-fenilimidazolidin-4-ona (20 mg, 0,046 mmol) en THF (0,5 mL) se agregaron dicarbonato de di-tert-butilo (0,02 mL, 0,07 mmol) y trietilamina (0,02 mL, 0,14 mmol). La mezcla

de reacción se agitó a ta durante 5 h. La mezcla entonces se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente 0-100% EtOAc/hexanos) para dar el producto.

Preparación de **((*R*)-4-isobutil-1-((*S*)-2-((isopropilcarbamoil)oxi)-1-(3-(4-metiloxazol-5-il)fenil)etil)-5-oxo-4-fenilimidazolidin-2-ilideno)carbamato de tert-butilo**: A una solución de ((*R*)-1-((*S*)-2-hidroxi-1-(3-(4-metiloxazol-5-il)fenil)etil)-4-isobutil-5-oxo-4-fenilimidazoli din-2-ilideno)carbamato de tert-butilo (31 mg, 0,058 mmol) en DCM (1 mL) se agregó 1,1'-carbonildiimidazol (14 mg, 0,087 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (20 µL, 0,12 mmol). La reacción se agitó a ta durante 5 min. Entonces a la mezcla se agregó isopropiloamina (0,02 mL, 0,29 mmol) y se agitó a ta durante 15 min. La mezcla de reacción fue repartida entre agua y EtOAc. La fase orgánica se concentró y el residuo se usó directamente en el siguiente paso sin purificación.

Preparación del **Compuesto 7**: La solución de ((*R*)-4-isobutil-1-((*S*)-2-((isopropilcarbamoil)oxi)-1-(3-(4-metiloxazol-5-il)fenil)etil)-5-oxo-4-fenilimidazolidin-2-ilideno)carbamato de *tert*-butilo (36 mg, 0,06 mmol) en DCM (0,5 mL) y TFA (0,5 mL) se agitó a ta durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por HPLC en fase reversa (acetonitrilo/agua, ambos contienen TFA 0,1%) para dar el producto. LCMS-ESI+ (m/z): calc'd calculado para $C_{29}H_{35}N_5O_4$: 518,3 $[M+H]^+$; encontrado: 518,2 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, Cloroform-*d*) δ 7,90 (s, 1H), 7,65 – 7,29 (m, 8H), 7,28 – 7,21 (m, 1H), 5,68 (dd, J = 8,4, 4,2 Hz, 1H), 4,89 (dd, J = 12,0, 8,3 Hz, 1H), 4,66 (dd, J = 12,0, 4,2 Hz, 1H), 4,48 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,71-3,68 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,18 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 1,76 – 1,66 (m, 1H), 1,07 (dd, J = 10,4, 6,6 Hz, 6H), 0,91 (dd, J = 24,5, 6,6 Hz, 6H).

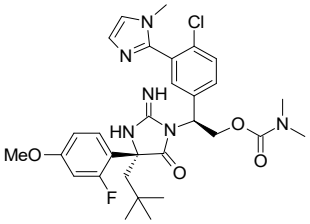
Ejemplo 8: Preparación del Compuesto 8



Compuesto 8

El **Compuesto 8** se preparó de manera similar a aquella para el **Compuesto 1**. LCMS-ESI+ (m/z): calculado para $C_{31}H_{35}ClFN_5O_4$: 596,2 $[M+H]^+$; encontrado: 596,1 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,58 (dd, J = 5,0, 1,4 Hz, 1H), 7,90 (td, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,56 – 7,36 (m, 5H), 7,12 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 6,63 (dd, J = 14,2, 2,6 Hz, 1H), 6,47 (dd, J = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 5,56 (dd, J = 9,6, 4,8 Hz, 1H), 5,09 (dd, J = 11,1, 9,7 Hz, 1H), 4,74 (dd, J = 11,1, 4,8 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,88 (s, 3H), 2,83 (s, 3H), 2,20 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 2,08 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 0,95 (s, 9H).

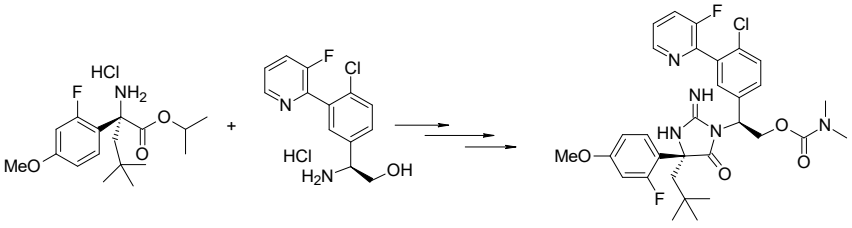
Ejemplo 9: Preparación del Compuesto 9



Compuesto 9

El **Compuesto 9** se preparó siguiendo el procedimiento para preparar el **Compuesto 1**, excepto que se usó clorhidrato de (*S*)-2-amino-2-(4-cloro-3-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)fenil)etan-1-ol en lugar de clorhidrato de (S)-2-amino-2-(4-cloro-3-(3-metilpiridin-2-il)fenil)etan-1-ol. LCMS-ESI+ (m/z): calc'd calculado para $C_{30}H_{36}ClFN_6O_4$: 599,2 $[M+H]^+$; encontrado: 599,2 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 7,73 (s, 1H), 7,59 – 7,46 (m, 2H), 7,29 (s, 1H), 7,14 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,65 (dd, J = 14,3, 2,6 Hz, 1H), 6,55 (dd, J = 8,9, 2,6 Hz, 1H), 5,55 (dd, J = 9,7, 4,7 Hz, 1H), 5,09 (t, J = 10,4 Hz, 1H), 4,73 (dd, J = 11,1, 4,7 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,40 (s, 3H), 2,89 (s, 3H), 2,85 (s, 3H), 2,24 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 2,10 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 0,97 (s, 9H).

Ejemplo 10: Preparación del Compuesto 10

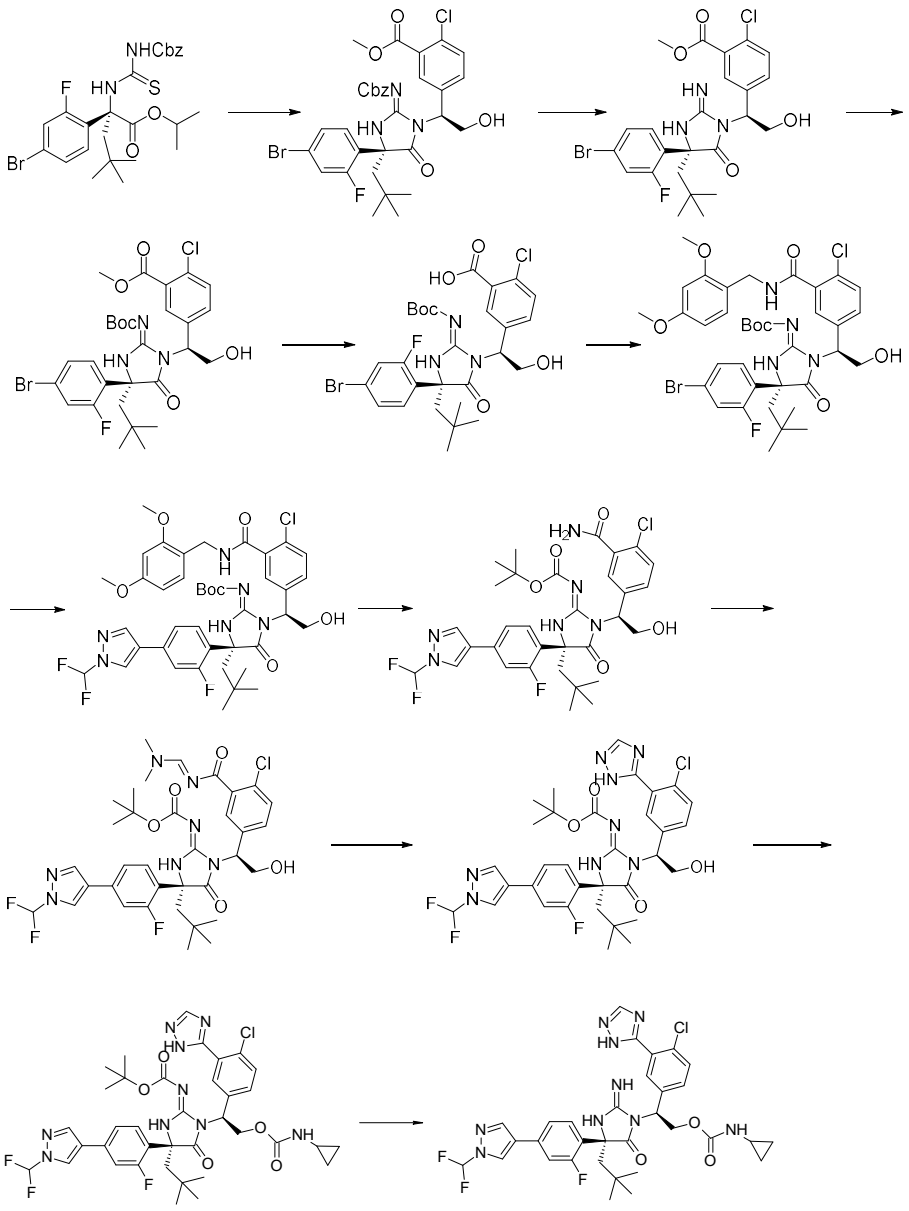


Compuesto 10

El **Compuesto 10** se preparó siguiendo el procedimiento para preparar el **Compuesto 1**, excepto que se usó clorhidrato de (*S*)-2-amino-2-(4-cloro-3-(3-fluoropiridin-2-

il)fenil)etan-1-ol en lugar de clorhidrato de (S)-2-amino-2-(4-cloro-3-(3-metilpiridin-2-il)fenil)etan-1-ol. LCMS-ESI+ (m/z): calculado para $C_{31}H_{34}ClF_2N_5O_4$: 614,2 $[M+H]^+$; encontrado: 614,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,47 (dd, J = 3,9, 2,6 Hz, 1H), 7,75 (tt, J = 9,3, 1,0 Hz, 1H), 7,65 – 7,50 (m, 3H), 7,37 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,16 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 6,73 – 6,55 (m, 2H), 5,66 (dd, J = 9,8, 4,4 Hz, 1H), 5,13 (dd, J = 11,5, 9,8 Hz, 1H), 4,80 (dd, J = 11,5, 4,4 Hz, 1H), 3,78 (d, J = 0,7 Hz, 3H), 2,93 – 2,88 (m, 6H), 2,35 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 2,26 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 1,00 (s, 9H).

Ejemplo 11: Preparación del Compuesto 11



Compuesto 11

Preparación de **5-((*S*)-1-((*R*)-2-(((benciloxi)carbonil)imino)-4-(4-bromo-2-fluorofenil)-4-neopentil-5-oxoimidazolidin-1-il)-2-hidroxietil)-2-clorobenzoato de metilo**: se preparó 5-((*S*)-1-((*R*)-2-(((benciloxi)carbonil)imino)-4-(4-bromo-2-fluorofenil)-4-neopentil-5-oxoimidazolidin-1-il)-2-hidroxietil)-2-clorobenzoato de metilo siguiendo el procedimiento para preparar ((*R*)-1-((*S*)-1-(4-cloro-3-(3-metilpiridin-2-il)fenil)-2-hidroxietil)-4-(2-fluoro-4-metoxifenil)-4-neopentil-5-oxoimidazolidin-2-ilideno) carbamato de bencilo en el **Ejemplo 1**, excepto que se usó clorhidrato de metil -5-(1-amino-2-hidroxietil)-2-clorobenzoato en lugar de clorhidrato de (S)-2-amino-2-(4-cloro-3-(3-metilpiridin-2-il)fenil)etan-1-ol.

Preparación de **5-((*S*)-1-((*R*)-4-(4-bromo-2-fluorofenil)-2-imino-4-neopentil-5-oxoimidazolidin-1-il)-2-hidroxietil)-2-clorobenzoato de metilo**: A una solución de 5-((*S*)-1-((*R*)-2-(((benciloxi)carbonil)imino)-4-(4-bromo-2-fluorofenil)-4-neopentil-5-oxoimidazolidin-1-il)-2-hidroxietil)-2-clorobenzoato de metilo (1,51 g, 2,19 mmol) en DCM (15 mL) se agregó yodotrimetilsilano (0,57 mL, 4,38 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 días, dando como resultado la formación del producto protegido con trimetilsilil, 5-((*S*)-1-((*R*)-4-(4-bromo-2-fluorofenil)-2-imino-4-neopentil-5-oxoimidazolidin-1-il)-2-((trimetilsilil)oxi)etil)-2-clorobenzoato de metilo. La mezcla de reacción se lavó con $NaHCO_3$ saturado y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se separó, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente 0-100% EtOAc/hexanos), durante la purificación se eliminó el grupo trimetilsilil para dar el producto.

Preparación de **5-((*S*)-1-((*R*)-4-(4-bromo-2-fluorofenil)-2-((*tert*-butoxicarbonil)imino)-4-neopentil-5-oxoimidazolidin-1-il)-2-hidroxietil)-2-clorobenzoato de metilo**: La mezcla de reacción de 5-((*S*)-1-((*R*)-4-(4-bromo-2-fluorofenil)-2-imino-4-neopentil-5-oxoimidazolidin-1-il)-2-hidroxietil)-2-clorobenzoato de metilo (1,0 g, 2,0 mmol), dicarbonato de *di-tert*-butilo (0,47 g, 2,0 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (1,57 mL, 0,01 mol) en THF (13 mL) se agitó a ta durante la noche. La mezcla de reacción se repartió entre $NaHCO_3$ saturado acuoso y EtOAc. La fase orgánica se separó, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente 0-100% EtOAc/hexanos) para dar el producto.

Preparación de **ácido 5-((*S*)-1-((*R*)-4-(4-bromo-2-fluorofenil)-2-((*tert*-butoxicarbonil)imino)-4-neopentil-5-oxoimidazolidin-1-il)-2-hidroxietil)-2-clorobenzoico**: A una

solución de 5-((*S*)-1-((*R*)-4-(4-bromo-2-fluorofenil)-2-((*tert*-butoxicarbonil)imino)-4-neopentil-5-oxoimidazolidin-1-il)-2-hidroxietil)-2-clorobenzoato de metilo (320 mg, 0,49 mmol) en dioxano (2,5 mL) y agua (2,5 mL), se agregó solución de hidróxido de litio (2M, 1,22 mL). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h. La reacción se detuvo por adición de solución de cloruro de hidrógeno 2M y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se separó, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

Preparación de **((*R*)-4-(4-bromo-2-fluorofenil)-1-((*S*)-1-(4-cloro-3-((2,4-dimetoxi bencil)carbamoil)fenil)-2-hidroxietil)-4-neopentil-5-oxoimidazolidin-2-ilideno) carbamato de *tert*-butilo**: A una solución de ácido 5-((*S*)-1-((*R*)-4-(4-bromo-2-fluorofenil)-2-((*tert*-butoxicarbonil)imino)-4-neopentil-5-oxoimidazolidin-1-il)-2-hidroxietil)-2-clorobenzoico (330 mg, 0,51 mmol) en DMF (5,0 mL) se agregó *N,N*-diisopropiletilamina (0,9 mL, 5,15 mmol), Entonces se adicionó hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HATU) (392 mg, 1,03 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 5 min. Entonces, a la mezcla se agregó (2,4-dimetoxifenil)metanamina (0,39 mL, 2,57 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante media hora. La mezcla de reacción se repartió entre $NaHCO_3$ saturado acuoso y EtOAc. La fase orgánica se separó, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente 0-100% EtOAc/hexanos) para dar el producto.

Preparación de **((*R*)-1-((*S*)-1-(4-cloro-3-((2,4-dimetoxibencil)carbamoil)fenil)-2-hidroxietil)-4-(4-(1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-fluorofenil)-4-neopentil-5-oxoimidazolidin-2-ilideno)carbamato de *tert*-butilo**: Se agitó una mezcla de reacción de ((*R*)-4-(4-bromo-2-fluorofenil)-1-((*S*)-1-(4-cloro-3-((2,4-dimetoxibencil)carbamoil) fenil)-2-hidroxietil)-4-neopentil-5-oxoimidazolidin-2-ilideno)carbamato de tert-butilo (375 mg, 0,47 mmol), 1-(difluorometil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (0,23 mL, 0,86 mmol), tetrakis (trifenilfosfina) paladio (0) (55 mg, 0,05 mmol) y carbonato de potasio (197 mg, 1,42 mmol) en dioxano (5 mL) y agua (1 mL) a 85°C durante 40 min. La mezcla de reacción se diluyó con una solución saturada de $NaHCO_3$ y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se separó, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente 0-100% EtOAc/hexanos) para dar el producto.

Preparación de **((*R*)-1-((*S*)-1-(3-carbamoil-4-clorofenil)-2-hidroxietil)-4-(4-(1-(difluoro metil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-fluorofenil)-4-neopentil-5-oxoimidazolidin-2-ilideno)carbamato de *tert*-butilo**: Una solución de ((*R*)-1-((*S*)-1-(4-cloro-3-((2,4-dimetoxibencil)carbamoil)fenil)-2-hidroxietil)-4-(4-(1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-fluorofenil)-4-neopentil-5-oxoimidazolidin-2-ilideno)carbamato de *tert*-butilo (15 mg, 0,18 mmol) en acetonitrilo (3 mL) se trató con H_2O (3 mL) y sulfato de amonio cérico dihidrato (220 mg, 0,35 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 2 h. Más sulfato de amonio cérico dihidrato (220 mg, 0,35 mmol) se agregó a la mezcla y se agitó a ta durante 2 h. La reacción se diluyó con H_2O, y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con solución saturada de $NaHCO_3$, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente 0-100% EtOAc/hexanos) para dar el producto.

Preparación de **((*R*)-1-((*S*)-1-(4-cloro-3-(((dimetilamino)metilen)carbamoil)fenil)-2-hidroxietil)-4-(4-(1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-fluorofenil)-4-neopentil-5-oxoimidazolidin-2-ilideno)carbamato de *tert*-butilo**: Una solución de ((*R*)-1-((*S*)-1-(3-carbamoil-4-clorofenil)-2-hidroxietil)-4-(4-(1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-fluorofenil)-4-neopentil-5-oxoimidazolidin-2-ilideno)carbamato de *tert*-butilo (3 mg, 0,44 mmol) en THF (1,0 mL) se trató con reactivo de Bredereck (15 uL, 0,22 mmol) a 70 °C durante 1 h. La reacción se enfrió a ta y se usó directamente para la siguiente reacción.

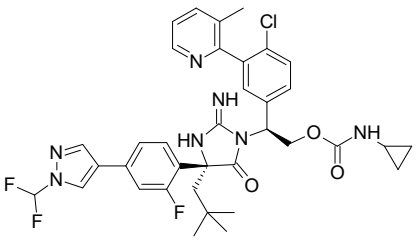
Preparación de **((*R*)-1-((*S*)-1-(4-cloro-3-(1*H*-1,2,4-triazol-5-il)fenil)-2-hidroxietil)-4-(4-(1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-fluorofenil)-4-neopentil-5-oxoimidazolidin-2-ilideno)carbamato de *tert*-butilo**: A una solución de ((*R*)-1-((*S*)-1-(4-cloro-3-(((dimetilamino)metilen)carbamoil)fenil)-2-hidroxietil)-4-(4-(1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-fluorofenil)-4-neopentil-5-oxoimidazolidin-2-ilideno)carbamato de *tert*-butilo fabricado del paso anterior se agregaron secuencialmente ácido acético (47 mg, 0,79 mmol) y monohidrato de hidrazina (15,3 mg, 0,49 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 1 h. La reacción se enfrió a ta, se detuvo a pH=8 con $NaHCO_3$ saturado acuoso, se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con HCl diluido acuoso, se secó sobre (Na_2SO_4), se filtró, y se concentró. El residuo se usó directamente en la siguiente reacción.

Preparación de **((*R*)-1-((*S*)-1-(4-cloro-3-(1*H*-1,2,4-triazol-5-il)fenil)-2-((ciclopropil carbamoil)oxi)etil)-4-(4-(1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-fluorofenil)-4-**

neopentil-5-oxoimidazolidin-2-ilideno)carbamato de *tert*-butilo: El residuo de ((*R*)-1-((*S*)-1-(4-cloro-3-(1*H*-1,2,4-triazol-5-il)fenil)-2-hidroxietil)-4-(4-(1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-fluorofenil)-4-neopentil-5-oxoimidazolidin- 2-ilideno)carbamato de *tert*-butilo del paso anterior se disolvió en DCM (1 mL). Se adicionaron base de Hunig (33 mg, 0,26 mmol) y 1,1'-carbonildiimidazol (20 mg, 0,12 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante media hora. Entonces, a la mezcla se agregó ciclopropilamina (24,7 mg, 0,44 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (5 mL) y se lavó con se diluyó solución ac de HCl. La fase orgánica se separó, se concentró y el residuo se usó para la siguiente reacción directamente.

Preparación del **Compuesto 11**: A una solución de ((*R*)-1-((*S*)-1-(4-cloro-3-(1*H*-1,2,4-triazol-5-il)fenil)-2-((ciclopropilcarbamoil)oxi)etil)-4-(4-(1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-fluorofenil)-4-neopentil-5-oxoimidazolidin-2-ilideno)carbamato de *tert*-butilo del paso anterior en DCM (5 mL) se agregó ácido trifluoroacético (1 mL). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 15 min. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por HPLC en fase reversa (eluido con acetonitrilo en agua, que contiene TFA 0,1%) para dar el producto. LCMS-ESI+ (m/z): calculado para $C_{32}H_{33}ClF_3N_9O_3$: 684,2 $[M+H]^+$; encontrado: 684,3 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ 11,91 (s, ancho, 1H), 8,32 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,89 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,60 – 7,14 (m, 8H), 5,92 – 5,84 (m, ancho, 1H), 5,51 – 5,41 (m, ancho, 1H), 5,01 – 4,92 (m, 1H), 4,72 – 4,62 (m, ancho, 1H), 2,41 – 2,20 (m, 2H), 0,97 (s, 9H), 0,61 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 0,42 (d, J = 3,6 Hz, 2H).

Ejemplo 12: Preparación del Compuesto 12



Compuesto 12

Preparación de **((*R*)-4-(4-bromo-2-fluorofenil)-1-((*S*)-1-(4-cloro-3-(3-metilpiridin-2-il)fenil)-2-hidroxietil)-4-neopentil-5-oxoimidazolidin-2-ilideno)carbamato de bencilo**: A una solución de (*R*)-2-(3-((benciloxi)carbonil)tioureido)-2-(4-bromo-2-

fluorofenil)-4,4-dimetilpentanoato de isopropilo (0,33 g, 0,60 mmol), clorhidrato de (S)-2-amino-2-(4-cloro-3-(3-metilpiridin-2-il)fenil)etan-1-ol (0,18 g, 0,60 mmol) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,23 g, 1,2 mmol) en DMF (4 mL) se agregó *N,N*-diisopropiletilamina (0,52 mL, 3,0 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo a 65 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se detuvo por adición de solución saturada de NH_4Cl y EtOAc. Las capas se separaron y la capa acuosa además se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (sobre Na_2SO_4), se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0-100% EtOAc/hexanos) para dar el producto.

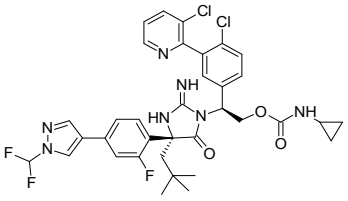
Preparación de **((*R*)-1-((*S*)-1-(4-cloro-3-(3-metilpiridin-2-il)fenil)-2-hidroxietil)-4-(4-(1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-fluorofenil)-4-neopentil-5-oxoimidazolidin-2-ilideno)carbamato de bencilo:** Una solución esparcida con argón de ((*R*)-4-(4-bromo-2-fluorofenil)-1-((S)-1-(4-cloro-3-(3-metilpiridin-2-il)fenil)-2-hidroxietil)-4-neopentil-5-oxoimidazolidin-2-ilideno)carbamato de bencilo (75 mg, 0,1 mmol), 1-(difluorometil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (101 mg, 0,42 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (24 mg, 0,02 mmol) y carbonato de potasio (144 mg, 1,04 mmol) en dioxano (2 mL) y agua (0,4 mL) se agitó a 90 ºC durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta, se detuvo con solución saturada ac de NH_4Cl, y se extrajo con EtOAc. Las capas se separaron y la capa acuosa además se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (sobre Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0-100% EtOAc/hexanos) para dar el producto.

Preparación de **((*R*)-1-((*S*)-1-(4-cloro-3-(3-metilpiridin-2-il)fenil)-2-((ciclopropilcarbamoil)oxi)etil)-4-(4-(1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-fluorofenil)-4-neopentil-5-oxoimidazolidin-2-ilideno)carbamato de bencilo**: A una solución de ((*R*)-1-((*S*)-1-(4-cloro-3-(3-metilpiridin-2-il)fenil)-2-hidroxietil)-4-(4-(1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-fluorofenil)-4-neopentil-5-oxoimidazolidin-2-ilideno)carbamato de bencilo (15 mg, 0,02 mmol) en diclorometano (0,50 mL) se agregó 1,1'-carbonildiimidazol (6,4 mg, 0,04 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,017 mL, 0,099 mmol). La reacción se agitó a ta durante 2 h. Entonces a la mezcla se agregó ciclopropilamina (0,011 mL, 0,16 mmol) y se agitó a ta durante 12 h. La mezcla de reacción se detuvo por adición de una solución de cloruro de amonio saturado, y se

extrajo con acetato de etilo (twice). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (sobre Na_2SO_4), y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0-100% EtOAc/hexanos) para dar el producto.

Preparación de **Compuesto 12**: A una solución de ((*R*)-1-((*S*)-1-(4-cloro-3-(3-metilpiridin-2-il)fenil)-2-((ciclopropilcarbamoil)oxi)etil)-4-(4-(1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-fluorofenil)-4-neopentil-5-oxoimidazolidin-2-ilideno)carbamato de bencilo (15 mg, 0,02 mmol) en diclorometano (0,50 mL) se agregó yodotrimetilsilano (0,005 mL, 0,04 mmol). La reacción se mantuvo a ta durante 1 h. Entonces la mezcla de reacción se detuvo por adición de una solución de cloruro de amonio saturado, y se extrajo con acetato de etilo (twice). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (sobre Na_2SO_4), y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice (0-10% MeOH/(3/1 CH_2Cl_2/hexanos)) seguido por cromatografía en fase reversa (10-95% MeCN/H_2O, ambos contienen TFA 0,1%) para dar el producto. LCMS-ESI+ (m/z): calculado para $C_{36}H_{37}ClF_3N_7O_3$: 708,3 $[M+H]^+$; encontrado: 708,2 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,62 (dd, J = 22,9, 5,5 Hz, 1H), 8,54 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 8,1 Hz, 0,5H), 8,20 (d, J = 8,0 Hz, 0,5H), 8,12 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,88 – 7,59 (m, 4H), 7,58 – 7,30 (m, 5H), 5,87 – 5,59 (m, 1H), 5,14 (dt, J = 29,7, 10,5 Hz, 1H), 4,80 – 4,55 (m, 1H), 2,58 – 2,45 (m, 1H), 2,46 – 2,28 (m, 2H), 2,20 – 2,05 (m, 3H), 2,04 – 1,91 (m, 1H), 1,02 (s, 9H), 0,74 – 0,60 (m, 2H), 0,57 – 0,39 (m, 2H).

Ejemplo 13: Preparación del Compuesto 13



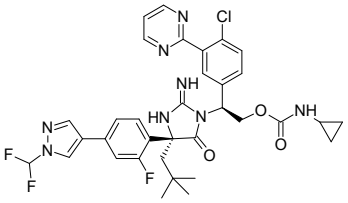
Compuesto 13

Preparación de **clorhidrato de (*S*)-2-amino-2-(4-cloro-3-(3-cloropiridin-2-il)fenil)etan-1-ol**: se preparó clorhidrato de (*S*)-2-amino-2-(4-cloro-3-(3-cloropiridin-2-il)fenil)etan-1-ol siguiendo el procedimiento para preparar clorhidrato de (S)-2-amino-2-(4-cloro-3-(3-metilpiridin-2-il)fenil)etan-1-ol, excepto que se usó 3-cloro-2-(tributilestañil)piridina en lugar de 3-metil-2-(tributilestañil)piridina.

Preparación de **((*R*)-1-((*S*)-1-(4-cloro-3-(3-cloropiridin-2-il)fenil)-2-((ciclopropil carbamoil)oxi)etil)-4-(4-(1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-fluorofenil)-4-neopentil-5-oxoimidazolidin-2-ilideno)carbamato de bencilo**: se preparó ((*R*)-1-((*S*)-1-(4-cloro-3-(3-cloropiridin-2-il)fenil)-2-((ciclopropilcarbamoil)oxi)etil)-4-(4-(1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-fluorofenil)-4-neopentil-5-oxoimidazolidin-2-ilideno)carbamato de bencilo siguiendo el procedimiento para preparar ((*R*)-1-((*S*)-1-(4-cloro-3-(3-metilpiridin-2-il)fenil)-2-((ciclopropilcarbamoil)oxi)etil)-4-(4-(1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-fluorofenil)-4-neopentil-5-oxoimidazolidin-2-ilideno)carbamato de bencilo descrito en el **Ejemplo 12**, excepto que se usó clorhidrato de (*S*)-2-amino-2-(4-cloro-3-(3-cloropiridin-2-il)fenil)etan-1-ol en lugar de clorhidrato de (S)-2-amino-2-(4-cloro-3-(3-metilpiridin-2-il)fenil)etan-1-ol.

Preparación del **Compuesto 13**: A una solución de ((*R*)-1-((*S*)-1-(4-cloro-3-(3-cloropiridin-2-il)fenil)-2-((ciclopropilcarbamoil)oxi)etil)-4-(4-(1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-fluorofenil)-4-neopentil-5-oxoimidazolidin-2-ilideno)carbamato de bencilo (6 mg, 0,01 mmol) en diclorometano (0,5 mL) ubicado en un baño de hielo-agua se agregó tribromuro de boro en DCM (1M, 0,02 mL) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 30 min, se detuvo por adición de saturada $NaHCO_3$, y se extrajo con EtOAc. Las capas se separaron y la capa acuosa además se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (sobre Na_2SO_4), se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0-100% EtOAc/hexanos) para el producto. LCMS-ESI+ (m/z): calculado para $C_{35}H_{34}Cl_2F_3N_7O_3$: 728,2 $[M+H]^+$; encontrado: 728,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,55 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,71 – 7,10 (m, 8H), 5,66 – 5,39 (m, 1H), 5,07 (t, J = 10,5, 9,4 Hz, 1H), 4,74 – 4,64 (m, 0H), 2,47 (s, 1H), 2,23 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 2,12 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 0,97 (s, 9H), 0,63 (s, 2H), 0,43 (s, 2H).

Ejemplo 14: Preparación del Compuesto 14

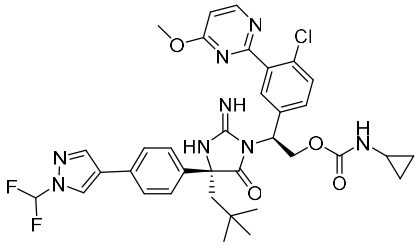


Compuesto 14

Preparación de **clorhidrato de (*S*)-2-amino-2-(4-cloro-3-(pirimidin-2-il)fenil)etan-1-ol**: se preparó clorhidrato (*S*)-2-amino-2-(4-cloro-3-(pirimidin-2-il)fenil)etan-1-ol siguiendo el procedimiento para preparar clorhidrato de (S)-2-amino-2-(4-cloro-3-(3-metilpiridin-2-il)fenil)etan-1-ol, excepto que se usó 2-(tributilestañil)pirimidina en lugar de 3-metil-2-(tributilestañil)piridina.

El **Compuesto 14** se preparó siguiendo el procedimiento para preparar el **Compuesto 13**, excepto que se usó (*S*)-2-amino-2-(4-cloro-3-(pirimidin-2-il)fenil)etan-1-ol clorhidrato en lugar de clorhidrato de (*S*)-2-amino-2-(4-cloro-3-(3-cloropiridin-2-il)fenil)etan-1-ol. LCMS-ESI+ (m/z): calculado para $C_{34}H_{34}ClF_3N_8O_3$: 695,2 $[M+H]^+$; encontrado: 695,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,81 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 8,51 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 5,74 – 5,59 (m, 1H), 5,16 (t, J = 10,5 Hz, 1H), 4,80 – 4,62 (m, 1H), 2,49 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 2,39 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 2,32 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 1,03 (s, 9H), 0,75 – 0,61 (m, 2H), 0,46 (s, 2H).

Ejemplo 15: Preparación del Compuesto 15



Compound 15

El **Compuesto 15** se preparó siguiendo el procedimiento para preparar el **Compuesto 13**, excepto que se usó clorhidrato de (*S*)-2-amino-2-(4-cloro-3-(4-metoxipirimidin-2-il)fenil)etan-1-ol en lugar de clorhidrato de (*S*)-2-amino-2-(4-cloro-3-(3-cloropiridin-2-il)fenil)etan-1-ol. LCMS-ESI+ (m/z): calculado para $C_{35}H_{37}ClF_2N_8O_4$: 707,3 $[M+H]^+$; encontrado: 707,3 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD3CN) δ 8,45 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,57 – 7,45 (m, 6H), 7,42 (t, JHF = 59,9 Hz, 1H), 7,42 – 7,34 (m, 1H), 6,65 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 5,84 – 5,76 (m, 1H), 5,49 – 5,38 (m, 1H), 4,91 (t, J = 10,6 Hz, 1H), 4,67 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,35 – 2,11 (m, 2H), 0,92 (s, 9H), 0,65 – 0,52 (m, 2H), 0,44 – 0,36 (m, 2H).

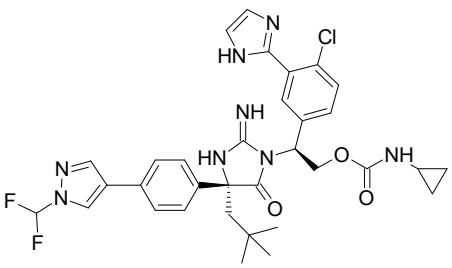
Preparación de **(S)-4-(4-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-2,2-dimetiloxazolidina-3-carboxilato de *tert*-butilo**: Se agregó una solución purgada con

argón de *(*S)-4-(3-bromo-4-clorofenil)-2,2-dimetiloxazolidina-3-carboxilato de *tert*-butilo (0,99 g, 3,0 mol) en dioxano (16,0 mL) a un vial que contiene acetato de potasio (1,3 g, 13,3 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (200 mg, 0,27 mmol) y bis(pinacolato)diboro (1,3 g, 5,1 mmol) bajo argón. Después de agitar a ta durante 5 min, la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 16 h. La mezcla entonces se enfrió a ta, y vertió en salmuera/EtOAc. La fase orgánica se recogió y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente 0-100% EtOAc/hexanos) para dar el producto.

Preparación de **(S)-4-(4-cloro-3-(4-metoxipirimidin-2-il)fenil)-2,2-dimetiloxazolidina-3-carboxilato de *tert*-butilo**: Se calentó una solución de (S)-4-(4-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-2,2-dimetiloxazolidina-3-carboxilato de *tert*-butilo (100 mg, 0,15 mmol), 2-cloro-4-metoxipirimidina (70 mg, 0,048 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (35 mg, 0,003 mmol) y carbonato de potasio (100 mg, 0,072 mmol) en dioxano (2,0 mL) y H_2O (0,5 mL) a 90 °C durante 16 h. La mezcla se diluyó con agua y salmuera, se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente 0-100% EtOAc/hexanos) para dar el producto.

Preparación de **(*S*)-2-amino-2-(4-cloro-3-(4-metoxipirimidin-2-il)fenil)etan-1-ol**: se trató (S)-4-(4-cloro-3-(4-metoxipirimidin-2-il)fenil)-2,2-dimetiloxazolidina-3-carboxilato de *tert*-butilo (123 mg, 0,029 mmol) con HCl en dioxano (4,0 M, 2,0 mL) a ta durante 5 min. Entonces, se agregó H_2O (2,0 mL). Después de 10 min, se agregó más H_2O y la mezcla se liofilizó, y usado para la siguiente reacción sin purificación adicional.

Ejemplo 16: Preparación del Compuesto 16

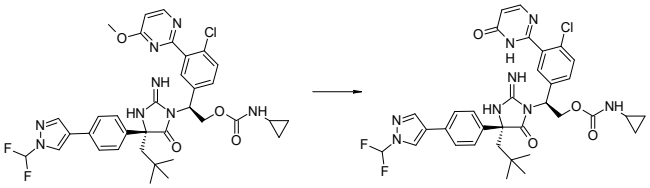


Compuesto 16

Preparación de **(*S*)-2-amino-2-(4-cloro-3-(1*H*-imidazol-2-il)fenil)etan-1-ol**: se preparó (*S*)-2-amino-2-(4-cloro-3-(1*H*-imidazol-2-il)fenil)etan-1-ol siguiendo el procedimiento para preparar (*S*)-2-amino-2-(4-cloro-3-(4-metoxipirimidin-2-il)fenil)etan-1-ol en el **Ejemplo 15** excepto que se usó 2-yodo-1*H*-imidazol en lugar de 2-cloro-4-metoxipirimidina.

El **Compuesto 16** se preparó siguiendo el proceso del Compuesto 15, excepto que se usó (*S*)-2-amino-2-(4-cloro-3-(1*H*-imidazol-2-il)fenil)etan-1-ol en lugar de (*S*)-2-amino-2-(4-cloro-3-(4-metoxipirimidin-2-il)fenil)etan-1-ol. LCMS-ESI+ (m/z): calculado para $C_{33}H_{35}ClF_2N_8O_3$: 665,3 [M+H]+; encontrado: 665,2 [M+H]+. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ 8,30 (s, 1H), 8,08 – 7,98 (m, 2H), 7,64 – 7,40 (m, 9H), 7,38 (t, JHF = 59,9 Hz, 1H), 5,94 – 5,86 (m, 1H), 5,65 – 5,52 (m, 1H), 4,99 (t, J = 10,5 Hz, 1H), 4,61 – 4,53 (m, 1H), 2,31 – 2,15 (m, 2H), 0,91 (s, 9H), 0,64 – 0,54 (m, 2H), 0,43 – 0,34 (m, 2H).

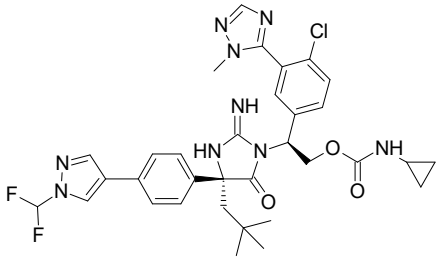
Ejemplo 17: Preparación del Compuesto 17



Compuesto 17

Preparación del **Compuesto 17**: Una supensión de la sal de TFA del ciclopropilcarbamato de (*S*)-2-(4-cloro-3-(4-metoxipirimidin-2-il)fenil)-2-((*R*)-4-(4-(1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-2-imino-4-neopentil-5-oxoimidazolidin-1-il)etilo (10 mg, 0,012 mmol) en HCl acuoso (1M, 1,0 mL) y dioxano (0,1 mL) y se calentó a 110 °C durante 40 min. La mezcla de reacción fue entonces se enfrió a ta, y se adicionaron H_2O (0,5 mL) y acetonitrilo (1,5 mL). La solución resultante se purificó por HPLC en fase reversa (acetonitrilo/agua, que contiene TFA 0,1%) para dar el producto. LCMS-ESI+ (m/z): calculado para $C_{34}H_{35}ClF_2N_8O_4$: 693,3 [M+H]+; encontrado: 693,2 [M+H]+. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ 8,32 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,86 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,64 – 7,19 (m, 9H), 6,19 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 5,87 – 5,77 (m, 1H), 5,49 – 5,39 (m, 1H), 4,88 (t, J = 10,5 Hz, 1H), 4,66 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 2,35 – 2,12 (m, 2H), 0,92 (s, 9H), 0,64 – 0,54 (m, 2H), 0,45 – 0,35 (m, 2H).

Ejemplo 18: Preparación del Compuesto 18

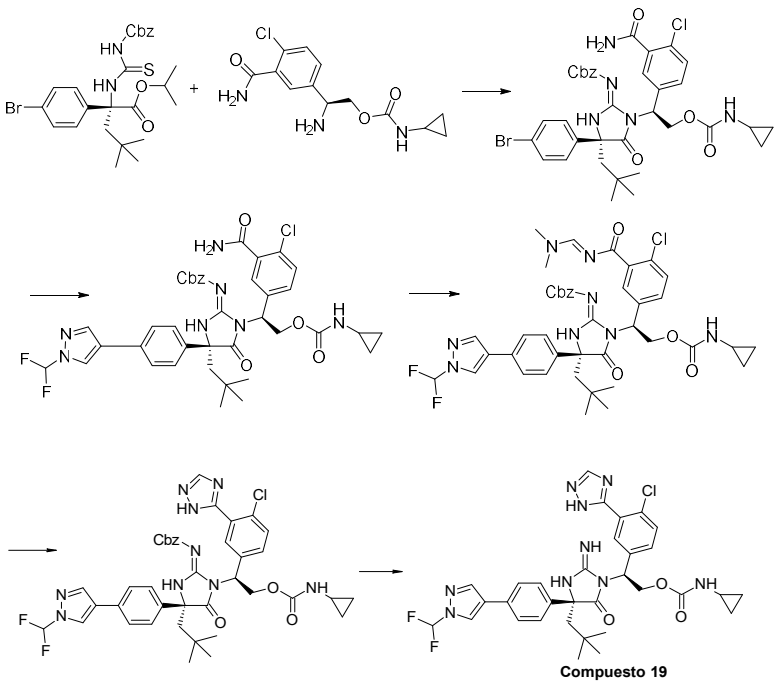


Compuesto 18

El **Compuesto 18** se preparó siguiendo el procedimiento para preparar el **Compuesto 12**, excepto que se usó (*S*)-2-amino-2-(4-cloro-3-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)fenil)etan-1-ol en lugar de clorhidrato de (S)-2-amino-2-(4-cloro-3-(3-metilpiridin-2-il)fenil)etan-1-ol. LCMS-ESI+ (m/z): calculado para $C_{33}H_{36}ClF_2N_9O_3$: 680,3 [M+H]+; encontrado: 680,2 [M+H]+. ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,48 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,60 (dd, J = 11,8, 8,5 Hz, 3H), 7,52 (t, J = 59,8 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 6,61 Hz, 1H), 7,48 - 7,41 (m, 2H), 7,13 (s, 1H), 5,68 - 5,57 (m, 1H), 5,06 (dd, J = 11,5, 9,4 Hz, 1H), 4,90 - 4,60 (m, 1H), 2,50 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 2,14 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 1,01 (s, 9H), 0,67 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 0,46 (q, J = 3,8 Hz, 2H).

Preparación de **(*S*)-2-amino-2-(4-cloro-3-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)etan-1-ol**: se preparó (*S*)-2-amino-2-(4-cloro-3-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)etan-1-ol siguiendo el procedimiento para preparar (*S*)-2-amino-2-(4-cloro-3-(4-metoxipirimidin-2-il)fenil)etan-1-ol descrito en el **Ejemplo 15** excepto que se usó 5-bromo-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol en lugar de 2-cloro-4-metoxipirimidina.

Ejemplo 19: Preparación del Compuesto 19



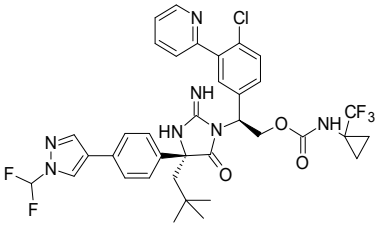
Preparación de **((*R*)-1-((*S*)-1-(3-carbamoil-4-clorofenil)-2-((ciclopropilcarbamoil) oxi)etil)-4-(4-(1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-4-neopentil-5-oxoimidazolidin-2-ilideno)carbamato de bencilo**: se preparó ((*R*)-1-((*S*)-1-(3-carbamoil-4-clorofenil)-2-((ciclopropilcarbamoil)oxi)etil)-4-(4-(1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-4-neopentil-5-oxoimidazolidin-2-ilideno)carbamato de bencilo siguiendo el procedimiento para preparar ((*R*)-1-((*S*)-1-(4-cloro-3-(3-metilpiridin-2-il)fenil)-2-hidroxietil)-4-(4-(1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-fluorofenil)-4-neopentil-5-oxoimidazolidin-2-ilideno)carbamato de bencilo descrito en el **Ejemplo 12**, excepto que se usó ciclopropilcarbamato de (S)-2-amino-2-(3-carbamoil-4-clorofenil)etilo en lugar de clorhidrato de (S)-2-amino-2-(4-cloro-3-(3-metilpiridin-2-il)fenil)etan-1-ol.

Preparación de **ciclopropilcarbamato de (*S*)-2-((*R*)-2-(((benciloxi)carbonil)imino)-4-(4-(1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-4-neopentil-5-oxoimidazolidin-1-il)-2-(4-cloro-3-(1*H*-1,2,4-triazol-5-il)fenil)etilo**: se preparó ciclopropilcarbamato de (*S*)-2-((*R*)-2-(((benciloxi)carbonil)imino)-4-(4-(1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-4-neopentil-5-oxoimidazolidin-1-il)-2-(4-cloro-3-(1H-1,2,4-triazol-5-il)fenil)etilo siguiendo el procedimiento para preparar ((*R*)-1-((*S*)-1-(4-cloro-3-(1*H*-1,2,4-triazol-5-

il)fenil)-2-hidroxietil)-4-(4-(1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-fluorofenil)-4-neopentil-5-oxoimidazolidin-2-ilideno)carbamato de tert-butilo descrito en el **Ejemplo 11**, empezando con ((*R*)-1-((*S*)-1-(3-carbamoil-4-clorofenil)-2-((ciclopropilcarbamoil) oxi)etil)-4-(4-(1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-4-neopentil-5-oxoimidazolidin-2-ilideno)carbamato de bencilo.

Preparación del **Compuesto 19**: A una solución de ((*R*)-1-((*S*)-1-(3-carbamoil-4-clorofenil)-2-((ciclopropilcarbamoil)oxi)etil)-4-(4-(1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-4-neopentil-5-oxoimidazolidin-2-ilideno)carbamato de bencilo (88 mg, 0,11 mmol) en DCM (5 mL) se agregó tribromuro de boro en DCM (1M, 1,0 mL) gota a gota a 0 °C y se agitó durante 5 min. Entonces se detuvo la reacción por adición de metanol. La mezcla entonces se concentró. El residuo se purificó por HPLC en fase reversa (acetonitrilo/agua, ambos contienen TFA 0,1%) para dar el producto. LCMS-ESI+ (m/z): calculado para $C_{32}H_{34}ClF_2N_9O_3$: 666,2 [M+H]+; encontrado: 666,1 [M+H]+. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ 8,30 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,79 - 7,20 (m, 9H), 5,82 - 5,73 (m, 1H), 5,49 - 5,39 (m, 1H), 4,92 (t, J = 10,7 Hz, 1H), 4,63 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 2,35 - 2,13 (m, 2H), 0,92 (s, 9H), 0,64 - 0,51 (m, 2H), 0,43 - 0,31 (m, 2H).

Ejemplo 20: Preparación del Compuesto 20



Compuesto 20

Preparación de **((*R*)-1-((*S*)-1-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-hidroxietil)-4-(4-(1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-4-neopentil-5-oxoimidazolidin-2-ilideno) carbamato de bencilo**: A una solución de (*R*)-2-(3-((benciloxi)carbonil)tioureido)-2-(4-(1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-4,4-dimetilpentanoato de isopropilo (36 mg, 0,063 mmol) y clorhidrato de (*S*)-2-amino-2-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)etan-1-ol (18 mg, 0,063 mmol) en DMF (0,6 mL) se agregaron secuencialmente *N,N*-diisopropiletilamina (0,055 mL, 0,32 mmol) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (24 mg, 0,13 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 12 h. Entonces la mezcla de reacción se enfrió a ta y se detuvo por adición de una solución

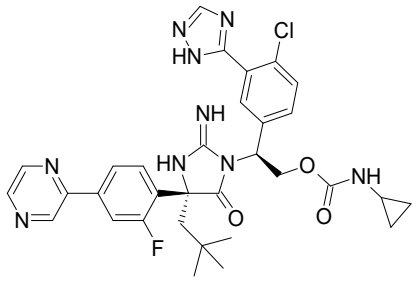
de cloruro de amonio saturado y EtOAc. Las capas se separaron y la capa acuosa además se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con LiCl 10%, y luego con salmuera, se secaron (sobre Na_2SO_4), se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0-100% EtOAc/hexanos) para dar el producto.

Preparación de **((*R*)-1-((*S*)-1-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-(((1-(trifluorometil) ciclopropil)carbamoil)oxi)etil)-4-(4-(1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-4-neopentil-5-oxoimidazolidin-2-ilideno)carbamato de bencilo**: se preparó 1-isocianato-1-(trifluorometil)ciclopropano por el siguiente procedimiento: se agitó una mezcla de ácido 1-trifluorometilciclopropano-1-carboxílico (0,45 g, 2,89 mmol), tolueno (4,6 mL), difenil fosforil azida (0,84 g, 3,04 mmol) y trietilamina (0,32 g, 3,82 mmol) a 100 °C durante 2 h. Entonces, la mezcla de reacción fue permitida enfriar a ta y usada para el siguiente paso sin purificación. A una solución de ((*R*)-1-((*S*)-1-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-hidroxietil)-4-(4-(1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-4-neopentil-5-oxoimidazolidin-2-ilideno)carbamato de bencilo (9 mg, 0,01 mmol) en diclorometano (0,2 mL) se agregaron secuencialmente una solución de 1-isocianato-1-(trifluorometil)ciclopropano en tolueno (0,65M, 0,19 mL) y (IV) tert-butóxido de titanio (0,02 mL). La mezcla de reacción se mantuvo a ta durante 90 min. La mezcla de reacción fue directly se purificó por cromatografía en columna de sílice (0-100% EtOAc/hexano) para dar el producto.

Preparación del **Compuesto 20**: A una solución de ((*R*)-1-((*S*)-1-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-(((1-(trifluorometil)ciclopropil)carbamoil)oxi)etil)-4-(4-(1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-4-neopentil-5-oxoimidazolidin-2-ilideno)carbamato de bencilo (10 mg, 0,01 mmol) en diclorometano (0,2 mL) se agregó tribromuro de boro en DCM (1M, 0,03 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se mantuvo a 0 °C durante 60 min. La mezcla de reacción se detuvo por adición de $NaHCO_3$ saturado y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (sobre Na_2SO_4), se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0-10% MeOH/(3:1 CH_2Cl_2/hexanos)) para dar el producto. LCMS-ESI+ (m/z): calculado para $C_{36}H_{35}ClF_5N_7O_3$: 744,2 [M+H]+; encontrado: 744,2 [M+H]+. ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,48 – 8,38 (m, 2H), 8,06 (s, 1H), 7,70 – 7,43 (m, 5H), 7,42 – 7,32 (m, 2H), 7,24 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,18 (q, J = 6,9 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 5,46 (dd,

J = 9,1, 5,6 Hz, 1H), 5,15 – 5,02 (m, 1H), 4,63 (dd, J = 11,1, 5,5 Hz, 1H), 2,30 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 1,93 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 1,31 – 1,20 (m, 2H), 1,05 (s, 2H), 0,95 (s, 9H).

Ejemplo 21: Preparación del Compuesto 21



Compuesto 21

Preparación de **5-((*S*)-1-((*R*)-2-(((benciloxi)carbonil)imino)-4-(4-bromo-2-fluorofenil)-4-neopentil-5-oxoimidazolidin-1-il)-2-((ciclopropilcarbamoil)oxi)etil)-2-clorobenzoato de metilo**: A una solución de 5-((*S*)-1-((*R*)-2-(((benciloxi)carbonil)imino)-4-(4-bromo-2-fluorofenil)-4-neopentil-5-oxoimidazolidin-1-il)-2-hidroxietil)-2-clorobenzoato de metilo (1,39 g, 2,02 mmol) en DCM (40 mL) se agregaron 1,1'-carbonildiimidazol (490 mg, 3,03 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,88 mL, 5,04 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 30 min. Entonces a la mezcla se agregó ciclopropilamina (0,7 mL, 10 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, y se lavó con H_2O y luego con salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente 0-100% EtOAc/hexanos) para dar el producto.

Preparación de **5-((*S*)-1-((*R*)-4-(4-bromo-2-fluorofenil)-2-imino-4-neopentil-5-oxoimidazo lidin-1-il)-2-((ciclopropilcarbamoil)oxi)etil)-2-clorobenzoato de metilo**: A una solución de 5-((*S*)-1-((*R*)-2-(((benciloxi)carbonil)imino)-4-(4-bromo-2-fluorofenil)-4-neopentil-5-oxoimidazolidin-1-il)-2-((ciclopropilcarbamoil)oxi)etil)-2-clorobenzoato de metilo (968 mg, 1,25 mmol) en DCM (10 mL) se agregó gota a gota yodotrimetilsilano (0,36 mL, 2,51 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h. La reacción se detuvo por adición de solución saturada de $NaHCO_3$, y la mezcla se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo se usó directamente en la siguiente reacción sin purificación adicional.

Preparación de **5-((*S*)-1-((*R*)-4-(4-bromo-2-fluorofenil)-2-((tert-butoxicarbonil) imino)-4-neopentil-5-oxoimidazolidin-1-il)-2-((ciclopropilcarbamoil)oxi)etil)-2-clorobenzoato de metilo**: A una suspensión agitada de 5-((*S*)-1-((*R*)-4-(4-bromo-2-fluorofenil)-2-imino-4-neopentil-5-oxoimidazolidin-1-il)-2-((ciclopropilcarbamoil)oxi) etil)-2-clorobenzoato de metilo (924 mg, 1,45 mmol) en THF (13 mL) se agregó *N,N*-diisopropiletilamina (2,52 ml, 14,5 mmol) y dicarbonato de di-tert-butilo (949 mg, 4,35 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante la noche. La mezcla de reacción fue tratada con $NaHCO_3$ saturado acuoso y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente 0-100% EtOAc/hexanos) para dar el producto.

Preparación de **((*R*)-4-(4-bromo-2-fluorofenil)-1-((*S*)-1-(3-carbamoil-4-clorofenil)-2-((ciclopropilcarbamoil)oxi)etil)-4-neopentil-5-oxoimidazolidin-2-ilideno)carbamato de *tert*-butilo**: se preparó ((*R*)-4-(4-bromo-2-fluorofenil)-1-((*S*)-1-(3-carbamoil-4-clorofenil)-2-((ciclopropilcarbamoil)oxi)etil)-4-neopentil-5-oxoimidazolidin-2-ilideno)carbamato de *tert*-butilo siguiendo el procedimiento para preparar *(*S)-(1-(3-carbamoil-4-clorofenil)-2-((ciclopropilcarbamoil)oxi)etil)carbamato de *tert*-butilo descrito en el **Ejemplo 19**, empezando con 5-((*S*)-1-((*R*)-4-(4-bromo-2-fluorofenil)-2-((tert-butoxicarbonil)imino)-4-neopentil-5-oxoimidazolidin-1-il)-2-((ciclopropilcarbamoil)oxi)etil)-2-clorobenzoato de metilo.

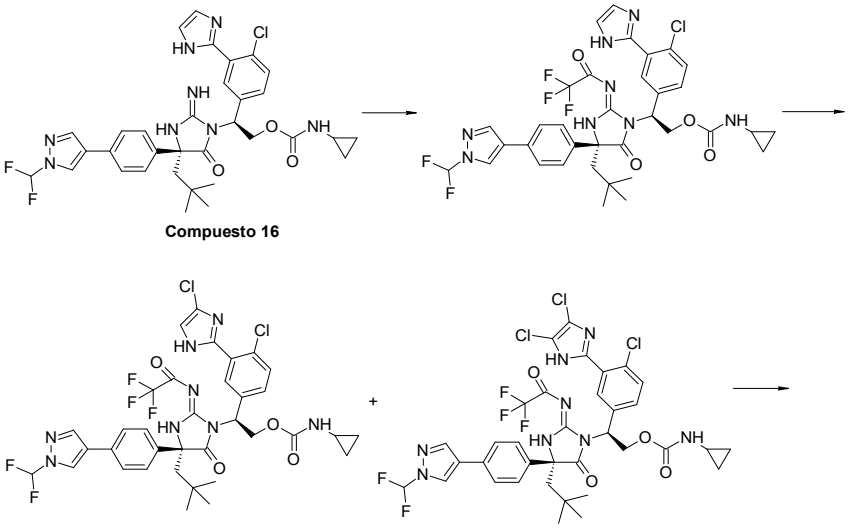
Preparación de **ciclopropilcarbamato de (*S*)-2-((*R*)-4-(4-bromo-2-fluorofenil)-2-((*tert*-butoxicarbonil)imino)-4-neopentil-5-oxoimidazolidin-1-il)-2-(4-cloro-3-(1*H*-1,2,4-triazol-5-il)fenil)etilo**: se preparó ciclopropilcarbamato de (*S*)-2-((*R*)-4-(4-bromo-2-fluorofenil)-2-((*tert*-butoxicarbonil)imino)-4-neopentil-5-oxoimidazolidin-1-il)-2-(4-cloro-3-(1*H*-1,2,4-triazol-5-il)fenil)etilo siguiendo el procedimiento para preparar ciclopropilcarbamato de (*S*)-2-((*R*)-2-(((benciloxi)carbonil)imino)-4-(4-(1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-4-neopentil-5-oxoimidazolidin-1-il)-2-(4-cloro-3-(1H-1,2,4-triazol-5-il)fenil)etilo descrito en el **Ejemplo 18**, empezando con ((*R*)-4-(4-bromo-2-fluorofenil)-1-((*S*)-1-(3-carbamoil-4-clorofenil)-2-((ciclopropilcarbamoil)oxi)etil)-4-neopentil-5-oxoimidazolidin-2-ilideno)carbamato de tert-butilo.

Preparación de **ciclopropilcarbamato de (*S*)-2-((*R*)-2-((*tert*-butoxicarbonil)imino)-4-(2-fluoro-4-(pirazin-2-il)fenil)-4-neopentil-5-oxoimidazolidin-1-il)-2-(4-cloro-3-**

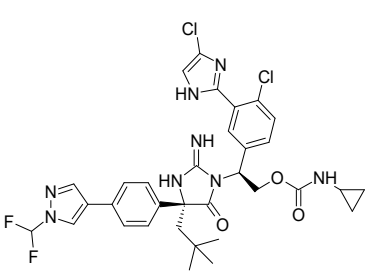
(1*H*-1,2,4-triazol-5-il)fenil)etilo: A una solución de ciclopropilcarbamato de (*S*)-2-((*R*)-4-(4-bromo-2-fluorofenil)-2-((*tert*-butoxicarbonil)imino)-4-neopentil-5-oxoimidazolidin-1-il)-2-(4-cloro-3-(1*H*-1,2,4-triazol-5-il)fenil)etilo en dioxano (0,8 mL) se agregaron 2-tributilestañilpirazina (38 µL, 0,12 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (4,64 mg, 0,004 mmol) y yoduro de cobre (I) (0,76 mg, 0,004 mmol). La mezcla de reacción se desgasifó con nitrógeno y se calentó a 100 °C durante 90 min. La reacción se enfrió, y se diluyó con EtOAc, se lavó con solución acuosa de KF y luego con salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC prep en fase reversa (acetonitrilo/H_2O, ambos contienen TFA 0,1%) para dar el producto.

El **Compuesto 21** se preparó entonces siguiendo el procedimiento para preparar el **Compuesto 8**, empezando con ciclopropilcarbamato de (*S*)-2-((*R*)-2-((*tert*-butoxicarbonil)imino)-4-(2-fluoro-4-(pirazin-2-il)fenil)-4-neopentil-5-oxoimidazolidin-1-il)-2-(4-cloro-3-(1*H*-1,2,4-triazol-5-il)fenil)etilo. LCMS-ESI+ (m/z): calculado para $C_{32}H_{34}ClFN_9O_3$: 646,2 [M+H]+; encontrado:646,2 [M+H]+. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ = 9,18 – 9,09 (m, 1H), 8,75 – 8,66 (m, 1H), 8,59 (d, J=2,5, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,98 – 7,78 (m, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,65 – 7,40 (m, 3H), 5,78 – 5,54 (m, 1H), 5,16 (t, J=10,3, 1H), 4,78 – 4,65 (m, 1H), 2,49 (dt, J=7,1, 3,4, 1H), 2,39 (d, J=6,5, 2H), 1,05 (s, 9H), 0,72 – 0,60 (m, 2H), 0,54 – 0,39 (m, 2H).

Ejemplo 22: Preparación del Compuesto 22 y el Compuesto 23

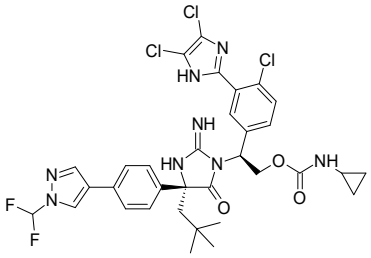


Compuesto 16



Compuesto 22

+

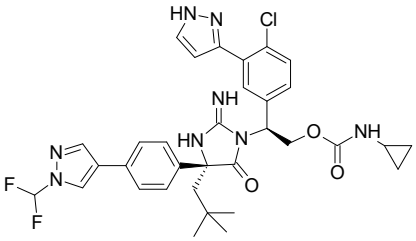


Compuesto 23

Preparación del **Compuesto 22** y del **Compuesto 23**: A una solución del **Compuesto 16,** sal de TFA (5 mg, 0,0064 mmol) en DCM (1,5 mL) se agregó 2,6-lutidina (20 µL, 0,0064 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 5 min. A la mezcla se agregó a solución de anhídrido trifluoroacético en DCM (0,14 M, 175 µL, 0,016 mmol), se agitó a ta, resultando en la formación de ciclopropilcarbamato de (*S*)-2-(4-cloro-3-(1*H*-imidazol-2-il)fenil)-2-((*R*)-4-(4-(1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-4-neopentil-5-oxo-2-((2,2,2-trifluoroacetil)imino) imidazolidin-1-il)etilo. A esta solución se tituló solución de Palau'Chlor en DCM. (0,095 M, 100 µL, 0,0095 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1,5 h. Entonces se agregó a la mezcla más de la solución de Palau'chlor (35 µL, 0,003 mmol). La mezcla se agitó a ta durante otra 1 h, y se formó una mezcla de ciclopropilcarbamato de (*S*)-2-(4-cloro-3-(4-cloro-1*H*-imidazol-2-il)fenil)-2-((*R*)-4-(4-(1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-4-neopentil-5-oxo-2-((2,2,2-trifluoroacetil)imino)imidazolidin-1-il)etilo y ciclopropilcarbamato de (*S*)-2-(4-cloro-3-(4,5-dicloro-1*H*-imidazol-2-il)fenil)-2-((*R*)-4-(4-(1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-4-neopentil-5-oxo-2-((2,2,2-trifluoroacetil)imino)imidazolidin-1-il)etilo. A la mezcla se agregó ciclopropilamina (20 µL, 0,29 mmol). Después de 15 min, se agregó base de Hunig (20 µL, 0,11 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 10 min. Entonces a la mezcla se agregó MeOH (500 µL) y se agitó a ta durante 10 min. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por HPLC en fase reversa (acetonitrilo/H_2O, ambos contienen TFA 0,1%) para dar el **Compuesto 22** y el **Compuesto 23**. Para el **Compuesto 22**: LCMS-ESI+ (m/z): calculado para $C_{33}H_{34}Cl_2F_2N_8O_3$: 699,2 [M+H]+; encontrado: 699,2 [M+H]+. 1H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ 8,29 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,59 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,52 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,45 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,38 (t, JHF = 60,2 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 5,85 – 5,67 (m, 1H), 5,52 – 5,36 (m, 1H), 4,93 (t, J = 10,6 Hz, 1H), 4,66-4,58 (m, 1H), 2,33 – 2,13 (m, 2H), 0,93 (s, 9H), 0,65 – 0,52 (m, 2H), 0,43 – 0,34 (m, 2H). Para el **Compuesto 23**: LCMS-ESI+ (m/z): calculado para $C_{33}H_{33}Cl_3F_2N_8O_3$:

733,2 [M+H]+; encontrado: 733,3 [M+H]+. 1H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ 8,29 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,58 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,50 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,45 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,38 (t, JHF = 60,0 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,85 – 5,77 (m, 1H), 5,51 – 5,37 (m, 1H), 4,92 (t, J = 10,5 Hz, 1H), 4,67 – 4,57 (m, 1H), 2,33 – 2,11 (m, 2H), 0,92 (s, 9H), 0,66 – 0,53 (m, 2H), 0,44 – 0,33 (m, 3H).

Ejemplo 23: Preparación del Compuesto 24



Compuesto 24

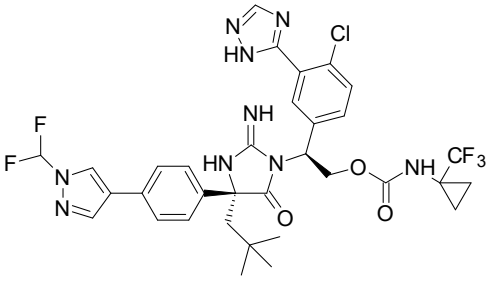
Preparación del **ciclopropilcarbamato de (*S*)-2-(4-cloro-3-(1*H*-imidazol-2-il)fenil)-2-((*R*)-4-(4-(1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-4-neopentil-5-oxo-2-((2,2,2-trifluoroacetil)imino)imidazolidin-1-il)etilo**: se preparó ciclopropilcarbamato de (*S*)-2-(4-cloro-3-(1*H*-imidazol-2-il)fenil)-2-((*R*)-4-(4-(1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-4-neopentil-5-oxo-2-((2,2,2-trifluoroacetil)imino)imidazolidin-1-il)etilo siguiendo el procedimiento para preparar ((*R*)-1-((*S*)-1-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-hidroxietil)-4-(4-(1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-4-neopentil-5-oxoimidazolidin-2-ilideno)carbamato de bencilo descrito en el **Ejemplo 20**, excepto que se usó clorhidrato de (*S*)-2-amino-2-(4-cloro-3-(1*H*-pirazol-3-il)fenil)etan-1-ol en lugar de clorhidrato de (*S*)-2-amino-2-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)etan-1-ol.

El **Compuesto 24** se preparó siguiendo el procedimiento para preparer el **Compuesto 20**, empezando con ((*R*)-1-((*S*)-1-(4-cloro-3-(1*H*-pirazol-3-il)fenil)-2-hidroxietil)-4-(4-(1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-4-neopentil-5-oxoimidazolidin-2-ilideno)carbamato de bencilo. LCMS-ESI+ (m/z): calculado para $C_{33}H_{35}ClF_2N_8O_3$: 655,3 [M+H]+; encontrado: 655,2 [M+H]+. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ 8,30 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,63 - 7,47 (m, 7H), 7,44 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,39 (t, JHF = 60,0 Hz, 1H), 7,28 - 7,18 (m, 1H), 6,62 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 5,80 - 5,71 (m, 1H), 5,50 - 5,36 (m, 1H), 4,92 (t, J = 10,6 Hz, 1H), 4,68 - 4,58 (m, 1H), 2,36 - 2,10 (m, 2H), 0,92 (s, 9H), 0,64 - 0,47 (m, 2H), 0,43 - 0,29 (m, 2H).

Preparación de **(*S*)-4-(4-cloro-3-(1*H*-pirazol-3-il)fenil)-2,2-dimetiloxazolidina-3-carboxilato de *tert*-butilo**: Una mezcla de (S)-4-(3-bromo-4-clorofenil)-2,2-dimetiloxazolidina-3-carboxilato de *tert*-butilo (0,19 g, 0,47 mmol), ácido pirazol-3-borónico (0,27 g, 2,0 mmol), $PdCl_2$(dppf) (0,02 g, 0,023 mmol) y carbonato de potasio (330 mg, 2,0 mmol) en dioxano (2,5 mL) y agua (0,5 mL) se calentó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con salmuera y se extrajo con EtOAc (3x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (sobre Na_2SO_4), se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente 0-100% EtOAc/hexanos) para dar el producto.

Preparación de **clorhidrato de (*S*)-2-amino-2-(4-cloro-3-(1*H*-pirazol-3-il)fenil)etan-1-ol**: se preparó clorhidrato de (*S*)-2-amino-2-(4-cloro-3-(1*H*-pirazol-3-il)fenil)etan-1-ol siguiendo el procedimiento para preparar (*S*)-2-amino-2-(4-cloro-3-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)fenil)etan-1-ol descrito en el **Ejemplo 18**, empezando con (*S*)-4-(4-cloro-3-(1*H*-pirazol-3-il)fenil)-2,2-dimetiloxazolidina-3-carboxilato de *tert*-butilo.

Ejemplo 24: Preparación del Compuesto 25

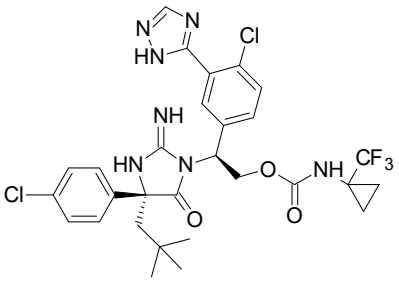


Compuesto 25

El **Compuesto 25** se preparó siguiendo el procedimiento para preparar **Compuesto 19**, excepto que se usó (1-(trifluorometil)ciclopropil)carbamato de (*S*)-2-amino-2-(3-carbamoil-4-clorofenil)etilo en lugar de (*S*)-2-amino-2-(3-carbamoil-4-clorofenil)etilciclopropilcarbamato. LCMS-ESI+ (m/z): calculado para $C_{33}H_{33}ClF_5N_9O_3$: 734,2 [M+H]+; encontrado: 734,5 [M+H]+. ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,38 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,74 – 7,23 (m, 7H), 5,46 (s, 1H), 5,05 (t, J = 9,9 Hz, 1H), 4,65 (dd, J = 11,2, 5,9 Hz, 1H), 2,28 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 1,95 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 1,19 (d, J = 21,8 Hz, 2H), 1,03 (s, 2H), 0,95 (s, 9H).

Preparación de **(1-(trifluorometil)ciclopropil)carbamato de (*S*)-2-amino-2-(3-carbamoil-4-clorofenil)etilo**: se preparó (1-(trifluorometil)ciclopropil)carbamato de (*S*)-2-amino-2-(3-carbamoil-4-clorofenil)etilo siguiendo el procedimiento para preparar (*S*)-2-amino-2-(3-carbamoil-4-clorofenil)etilciclopropilcarbamato descrito en el **Ejemplo 19**, excepto que la preparación de (*S*)-5-(1-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-(((1-(trifluorometil)ciclopropil)carbamoil)oxi)etil)-2-clorobenzoato de metilo se preparo usando 1-isocianato-1-(trifluorometil)ciclopropano y (IV) tert-butóxido de titanio.

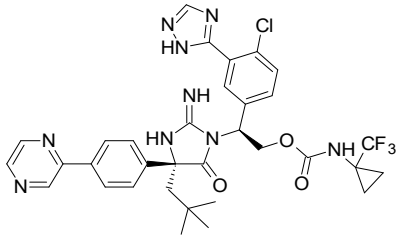
Ejemplo 25: Preparación del Compuesto 26



Compuesto 26

El **Compuesto 26** se preparó siguiendo el procedimiento para preparar el **Compuesto 25**, empezando con (*R*)-2-(3-((benciloxi)carbonil)tioureido)-2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilpenta noato de isopropilo, la cual se preparó siguiendo el procedimiento para preparar (*R*)-2-(3-((benciloxi)carbonil)tioureido)-2-(4-bromofenil)-4,4-dimetilpentanoato de isopropilo. LCMS-ESI+ (m/z): calculado para $C_{29}H_{30}Cl_2F_3N_7O_3$: 652,2 [M+H]+; encontrado: 652,3 [M+H]+. ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,38 (s, 1H), 7,42 (d, J = 8,7 Hz, 4H), 7,38 – 7,27 (m, 1H), 7,20 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 5,60 – 5,32 (m, 1H), 5,04 (dd, J = 11,1, 8,9 Hz, 1H), 4,64 (dd, J = 11,1, 5,6 Hz, 1H), 2,23 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 1,90 (d, J = 14,5 Hz, 1H), 1,23 (d, J = 2,3 Hz, 2H), 1,04 (s, 2H), 0,93 (s, 9H).

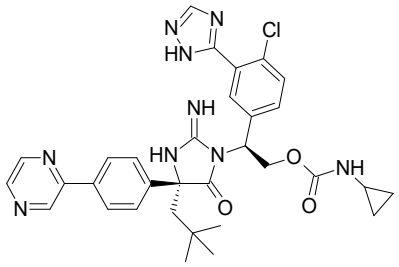
Ejemplo 26: Preparación del Compuesto 27



Compuesto 27

El **Compuesto 27** se preparó siguiendo el procedimiento para preparar el **Compuesto 21**, empezando con (1-(trifluorometil)ciclopropil)carbamato de (*S*)-2-(3-carbamoil-4-clorofenil)-2-((*R*)-2-imino-4-neopentil-5-oxo-4-(4-(pirazin-2-il)fenil)imidazolidin-1-il)etilo. LCMS-ESI+ (m/z): calculado para $C_{33}H_{33}ClF_3N_9O_3$: 696,2 [M+H]+; encontrado: 696,2 [M+H]+. ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 9,10 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 8,70 (dq, J = 4,4, 2,9, 2,2 Hz, 1H), 8,56 (dq, J = 4,2, 2,6, 1,9 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,20 – 7,97 (m, 3H), 7,70 – 7,53 (m, 2H), 7,53 – 7,41 (m, 1H), 7,40 – 7,21 (m, 1H), 5,63 (ddd, J = 21,0, 9,6, 4,8 Hz, 1H), 5,12 (t, J = 10,6 Hz, 1H), 4,77 – 4,54 (m, 1H), 2,49 (dd, J = 14,8, 5,2 Hz, 1H), 2,21 (t, J = 12,9 Hz, 1H), 1,37 – 0,86 (m, 13H).

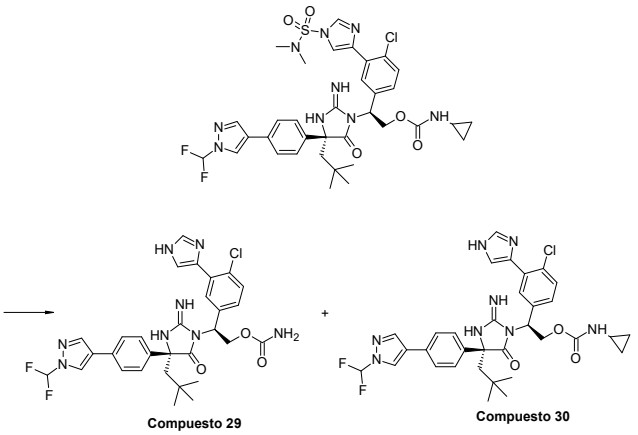
Ejemplo 27: Preparación del Compuesto 28



Compuesto 28

El **Compuesto 28** se preparó siguiendo el procedimiento para preparar **Compuesto 27**, excepto por el uso de 5-((*S*)-1-((*R*)-2-((*tert*-butoxicarbonil)imino)-4-neopentil-5-oxo-4-(4-(pirazin-2-il)fenil)imidazolidin-1-il)-2-((ciclopropilcarbamoil)oxi)etil)-2-clorobenzoato de metilo, la cual se preparó siguiendo el procedimiento para preparar ((*R*)-1-((*S*)-1-(4-cloro-3-(3-metilpiridin-2-il)fenil)-2-((ciclopropilcarbamoil)oxi)etil)-4-(4-(1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-fluorofenil)-4-neopentil-5-oxoimidazolidin-2-ilideno)carbamato de bencilo descrito en el **Ejemplo 12**, empezando con 5-((*S*)-1-((*R*,*E*)-2-((*tert*-butoxicarbonil)imino)-4-neopentil-5-oxo-4-(4-(pirazin-2-il)fenil)imidazolidin-1-il)-2-hidroxietil)-2-clorobenzoato de metilo. LCMS-ESI+ (m/z): calculado para $C_{32}H_{34}ClN_9O_3$: 628,2 [M+H]+; encontrado: 628,2 [M+H]+. ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 9,23 – 8,99 (m, 1H), 8,70 (dt, J = 3,0, 1,5 Hz, 1H), 8,57 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,17 – 7,98 (m, 2H), 7,68 – 7,24 (m, 5H), 5,63 (s, 1H), 5,25 – 5,01 (m, 1H), 4,70 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 2,50 (d, J = 15,8 Hz, 2H), 2,18 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 1,01 (d, J = 1,7 Hz, 9H), 0,55 (d, J = 82,4 Hz, 4H).

Ejemplo 28: Preparación del Compuesto 29 y del Compuesto 30

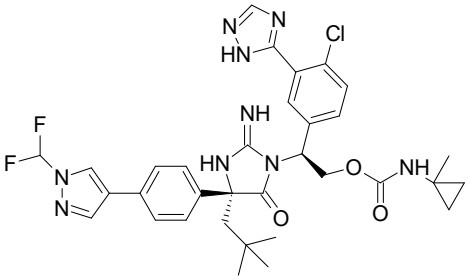


Preparación de **ciclopropilcarbamato de (*S*)-2-(4-cloro-3-(1-(*N*,*N*-dimetilsulfamoil)-1*H*-imidazol-4-il)fenil)-2-((*R*)-4-(4-(1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-2-imino-4-neopentil-5-oxoimidazolidin-1-il)etilo**: se preparó ciclopropilcarbamato de (S)-2-(4-cloro-3-(1-(*N*,*N*-dimetilsulfamoil)-1*H*-imidazol-4-il)fenil)-2-((*R*)-4-(4-(1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-2-imino-4-neopentil-5-oxoimidazolidin-1-il)etilo siguiendo el procedimiento para preparar el **Compuesto 24**, excepto que se usó (*S*)-4-(5-(1-amino-2-hidroxietil)-2-clorofenil)-*N*,*N*-dimetil-1*H*-imidazol-1-sulfonamida en lugar de clorhidrato de (*S*)-2-amino-2-(4-cloro-3-(1*H*-pirazol-3-il)fenil)etan-1-ol.

Preparación del **Compuesto 29** y del **Compuesto 30**: A un mezcla de ciclopropilcarbamato de (*S*)-2-(4-cloro-3-(1-(*N*,*N*-dimetilsulfamoil)-1*H*-imidazol-4-il)fenil)-2-((*R*)-4-(4-(1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-2-imino-4-neopentil-5-oxoimidazolidin-1-il)etilo (6,5 mg, 0,008 mmol) en solución acuosa de HCl (1M, 0,5 mL) y solución de HCl en dioxano (4M, 0,5 mL) se agregó solución acuosa concentrada de HCl (0,5 mL), y la mezcla de reacción se calentó a 80°C. Entonces a la mezcla se agregó solución acuosa concentrada de HCl (0,5 mL) y la mezcla de reacción se calentó a 90°C hasta que se completó la reacción. La reacción se enfrió a ta y se purificó por HPLC en fase reversa (acetonitrilo/agua, que contiene TFA 0,1%) para dar los productos **Compuesto 29** y **Compuesto 30**. Para el **Compuesto 29**: LCMS-ESI+ (m/z): calculado para $C_{30}H_{31}ClF_2N_8O_3$: 625,3 [M+H]+; encontrado: 625,1 [M+H]+. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ 8,46 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,89 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,60 - 7,21 (m, 8H), 5,54 (dd, J = 9,6, 4,8 Hz, 1H), 5,33 (s, ancho, 2H), 5,00 (dd, J = 11,5, 9,7 Hz, 1H), 4,59 (dd, J = 11,5, 4,8 Hz, 1H), 2,34 - 2,11

(m, 2H), 0,93 (s, 9H). Para el **Compuesto 30**: LCMS-ESI+ (m/z): calculado para $C_{33}H_{35}ClF_2N_8O_3$: 665,3 [M+H]+; encontrado: 665,1 [M+H]+. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ 8,43 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,61 - 7,20 (m, 8H), 5,93 - 5,85 (m, 1H), 5,61 - 5,50 (m, 1H), 5,01 (t, J = 10,6 Hz, 1H), 4,66 - 4,50 (m, 1H), 2,32 - 2,13 (m, 2H), 0,91 (s, 9H), 0,64 - 0,53 (m, 2H), 0,43 - 0,35 (m, 2H).

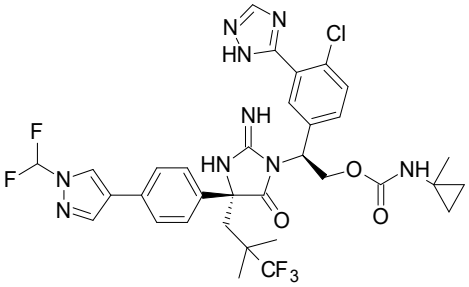
Ejemplo 29: Preparación del Compuesto 31



Compuesto 31

El **Compuesto 31** se preparó siguiendo el procedimiento para preparar el **Compuesto 25**, excepto que se usó (1-metilciclopropil)carbamato de (*S*)-2-amino-2-(3-carbamoil-4-clorofenil)etilo en lugar de (1-trifluorometilciclopropil)carbamato de (*S*)-2-amino-2-(3-carbamoil-4-clorofenil)etilo. Adicionalmente, se preparó ácido (1-metilciclopropil)carbamato de (*S*)-2-amino-2-(3-carbamoil-4-clorofenil)etilo usando 1-metilciclopropil carboxílico en vez de ácido 1-trifluorometilciclopropil carboxílico. LCMS-ESI+ (m/z): calculado para $C_{33}H_{36}ClF_2N_9O_3$: 680,3 [M+H]+; encontrado: 680,5 [M+H]+. ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,41 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,68 – 7,22 (m, 8H), 5,51 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,01 (t, J = 10,3 Hz, 1H), 4,65 (dd, J = 11,4, 5,3 Hz, 1H), 2,38 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 2,04 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 1,29 (s, 3H), 0,98 (s, 9H), 0,60 (d, J = 45,0 Hz, 4H).

Ejemplo 30: Preparación del Compuesto 32

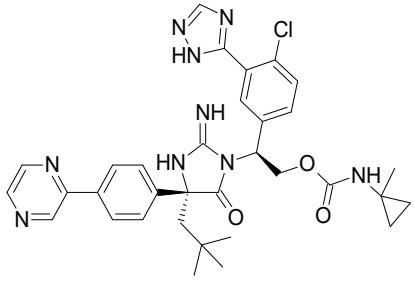


Compuesto 32

Preparación de **(R)-2-amino-2-(4-bromofenil)-5,5,5-trifluoro-4,4-dimetilpentanoato de isopropilo**: se preparó (R)-2-amino-2-(4-bromofenil)-5,5,5-trifluoro-4,4-dimetilpentanoato de isopropilo siguiendo el procedimiento para preparar (R)-2-amino-2-(4-bromofenil)-4,4-dimetilpentanoato de isopropilo excepto que se usó bromuro de (3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)magnesio en lugar de bromuro de *neo*-Pentilmagnesio.

El **Compuesto 32** se preparó entonces siguiendo el procedimiento para preparar **Compuesto 19**, excepto que se usó (1-metilciclopropil)carbamato de 2-amino-2-(3-carbamoil-4-clorofenil)etilo en lugar de ciclopropilcarbamato de 2-amino-2-(3-carbamoil-4-clorofenil)etilo. LCMS-ESI+ (m/z): calculado para $C_{33}H_{33}ClF_5N_9O_3$: 734,3 [M+H]+; encontrado: 734,5 [M+H]+. ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,39 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,57 – 7,45 (m, 5H), 7,43 – 7,23 (m, 2H), 5,41 (s, 1H), 5,01 (t, J = 10,2 Hz, 1H), 4,60 (dd, J = 11,2, 5,4 Hz, 1H), 2,50 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 2,20 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 1,26 (d, J = 10,2 Hz, 3H), 1,15 (d, J = 6,7 Hz, 6H), 0,64 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 0,54 (d, J = 5,4 Hz, 2H).

Ejemplo 31: Preparación del Compuesto 33

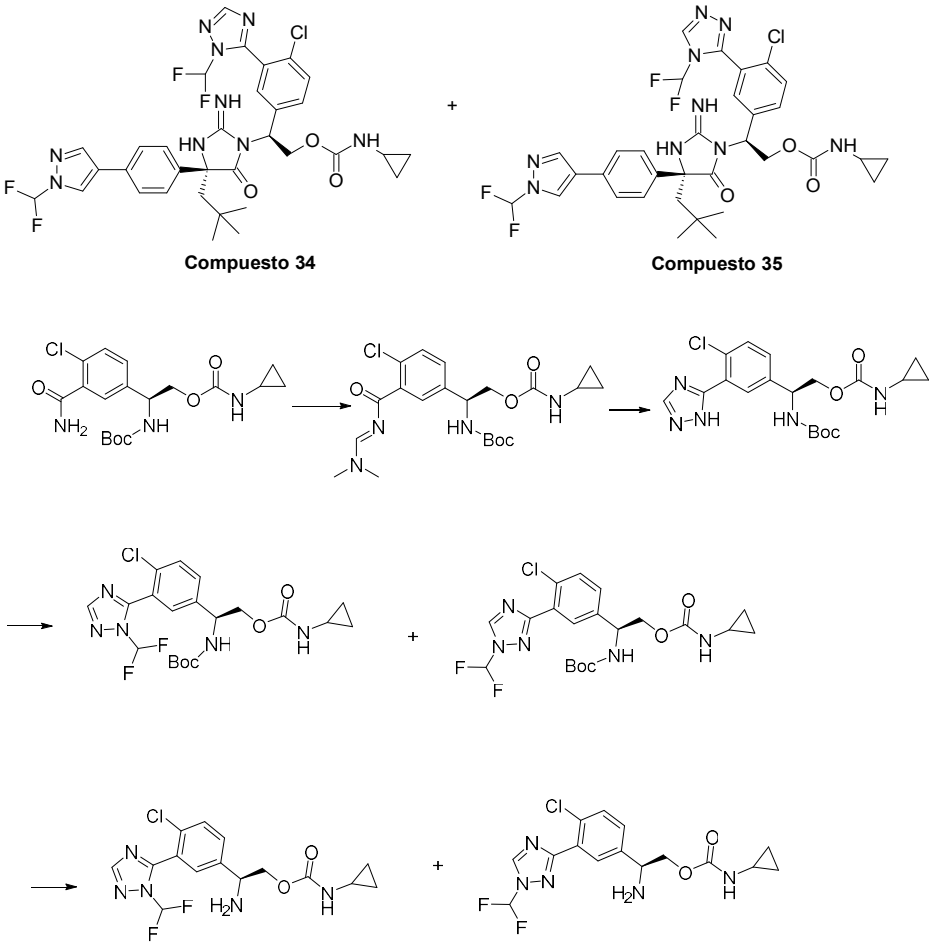


Compuesto 33

El **Compuesto 33** se preparó siguiendo el procedimiento para preparar **Compuesto 27**, excepto que se usó ácido 1-metilciclopropil carboxílico en lugar de ácido 1-

trifluorometilciclopropil carboxílico. LCMS-ESI+ (m/z): calculado para $C_{33}H_{37}ClN_9O_3$: 642,2 [M+H]+; encontrado: 642,2 [M+H]+. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ = 9,09 (t, J=1,1, 1H), 8,76 – 8,63 (m, 1H), 8,61 – 8,50 (m, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,05 (d, J=8,4, 2H), 7,58 (d, J=8,4, 2H), 7,53 – 7,43 (m, 2H), 7,41 – 7,33 (m, 1H), 5,62 (dd, J=9,5, 4,9, 1H), 5,13 – 4,99 (m, 1H), 4,68 (dd, J=11,4, 4,9, 1H), 2,50 (d, J=15,1, 1H), 2,18 (d, J=15,1, 1H), 1,31 (s, 3H), 1,01 (s, 9H), 0,78 – 0,62 (m, 2H), 0,65 – 0,50 (m, 2H).

Ejemplo 32: Preparación del Compuesto 34 y del Compuesto 35



El **Compuesto 34** y **Compuesto 35** se prepararon siguiendo el procedimiento para preparar**Compuesto 24**, excepto que se usaron la mezcla de ciclopropilcarbamato de (*S*)-2-amino-2-(4-cloro-3-(1-(difluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)fenil)etilo y ciclopropilcarbamato de (*S*)-2-amino-2-(4-cloro-3-(1-(difluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)fenil)etilo en vez de clorhidrato de (*S*)-2-amino-2-(4-cloro-3-(1*H*-pirazol-3-il)fenil)etan-1-ol. Para el **Compuesto 34**: LCMS-ESI+ (m/z): calculado para

$C_{33}H_{39}ClF_4N_9O_3$: 716,2 [M+H]+; encontrado: 716,2 [M+H]+. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ 8,67 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,84 – 7,21 (m, 9H), 5,79 – 5,72 (m, 1H), 5,51 – 5,40 (m, 1H), 4,93 (t, J = 10,6 Hz, 1H), 4,63 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 2,35 – 2,11 (m, 2H), 0,92 (s, 9H), 0,64 – 0,50 (m, 2H), 0,43 – 0,32 (m, 3H). Para el **Compuesto 35**: LCMS-ESI+ (m/z): calculado para $C_{33}H_{39}ClF_4N_9O_3$: 716,2 [M+H]+; encontrado: 716,2 [M+H]+. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ 8,71 – 7,19 (m, 12H), 5,86 – 5,74 (m, 1H), 5,60 – 5,49 (m, 1H), 4,94 (t, J = 10,5 Hz, 1H), 4,65 – 4,57 (m, 1H), 2,32 – 2,14 (m, 2H), 0,92 (s, 4,5H), 0,89 (s, 4,5H), 0,63 – 0,52 (m, 2H), 0,45 – 0,33 (m, 2H).

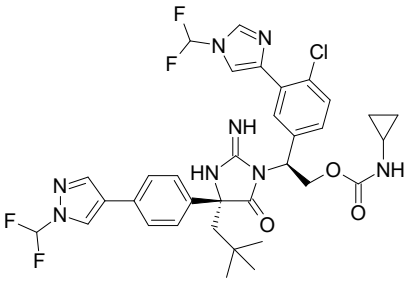
Preparación de **ciclopropilcarbamato de (*S*)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-(4-cloro-3-(1*H*-1,2,4-triazol-5-il)fenil)etilo**: se preparo ciclopropilcarbamato de (*S*)-2-((tert-butoxicarbonil)amino)-2-(4-cloro-3-(1*H*-1,2,4-triazol-5-il)fenil)etilo empezando con ciclopropilcarbamato de (*S*)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-(3-carbamoil-4-clorofenil)etilo. El anillo triazol ring se construyó por un método similar al descrito en la Preparación del **Compuesto 11.**

Preparación de una mezcla de **ciclopropilcarbamato de (*S*)-2-amino-2-(4-cloro-3-(1-(difluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)fenil)etilo** y **ciclopropilcarbamato de (*S*)-2-amino-2-(4-cloro-3-(1-(difluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)fenil)etilo**: A una solución de ciclopropilcarbamato de (*S*)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-(4-cloro-3-(1*H*-1,2,4-triazol-5-il)fenil)etilo (106 mg, 0,24 mmol) en DMF (4 mL) se agregó difluorometilyoduro de en THF (10% v/v, 2,0 mL). Entonces a la mezcla se agregó Cs_2CO_3 (400 mg, 1,21 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 1,5 h. La mezcla se enfrió, y se diluyó con EtOAc y H_2O. La fase orgánica se recolectó, se lavó con H_2O, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente 0-100% EtOAc/hexanos) para dar el producto.

Preparación de una mezcla de **ciclopropilcarbamato de (*S*)-2-amino-2-(4-cloro-3-(1-(difluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)fenil)etilo** y **ciclopropilcarbamato de (*S*)-2-amino-2-(4-cloro-3-(1-(difluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)fenil)etilo**: La mezcla de ciclopropilcarbamato de (*S*)-2-amino-2-(4-cloro-3-(1-(difluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)fenil)etilo y (*S*)-2-amino-2-(4-cloro-3-(1-(difluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)fenil) etilciclopropilcarbamato obtenido del paso anterior se trató con TFA puro (2 mL) a ta durante 5 min. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad. El residuo se trató

con DCM y H_2O, seguido por adición de KOH ac 50% p/v para dar un pH de fase acuosa de 13. La mezcla se extrajo con DCM (2 x 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron a fondo (Na_2SO_4), se filtraron, se concentraron, y se usaron para la siguiente reacción sin purificación adicional.

Ejemplo 33: Preparación del Compuesto 36

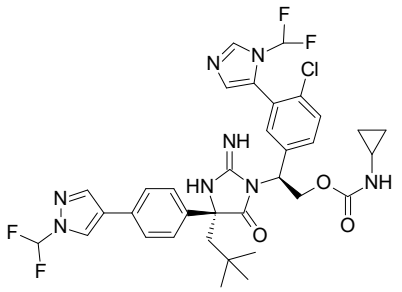


Compuesto 36

El **Compuesto 36** se preparó siguiendo el procedimiento para preparer el **Compuesto 34**, excepto que se usó (*S*)-2-amino-2-(4-cloro-3-(1-(difluorometil)-1*H*-imidazol-4-il)fenil)etan-1-ol en lugar de clorhidrato de (*S*)-2-amino-2-(4-cloro-3-(1H-pirazol-3-il)fenil)etan-1-ol. LCMS-ESI+ (m/z): calculado para $C_{34}H_{35}ClF_4N_8O_3$: 715,3 [M+H]+; encontrado: 715,2 [M+H]+. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ 8,29 (s, 1H), 8,07 - 7,96 (m, 3H), 7,62 - 7,14 (m, 9H), 5,79 - 5,70 (m, 1H), 5,52 - 5,39 (m, 1H), 4,94 (t, J = 10,5 Hz, 1H), 4,69 - 4,56 (m, 1H), 2,36 - 2,14 (m, 2H), 0,93 (s, 9H), 0,65 - 0,51 (m, 2H), 0,43 - 0,31 (m, 2H).

Preparación de **(*S*)-2-amino-2-(4-cloro-3-(1-(difluorometil)-1*H*-imidazol-4-il)fenil) etan-1-ol**: se preparó (*S*)-2-amino-2-(4-cloro-3-(1-(difluorometil)-1*H*-imidazol-4-il)fenil)etan-1-ol siguiendo el procedimiento para preparar (*S*)-2-amino-2-(4-cloro-3-(4-metoxipirimidin-2-il)fenil)etan-1-ol descrito en el **Ejemplo 15**, excepto que se usó 1-(difluorometil)-4-yodo-1*H*-imidazol en lugar de 2-cloro-4-metoxipirimidina y se usó TFA en lugar de HCl 4,0 M en dioxano.

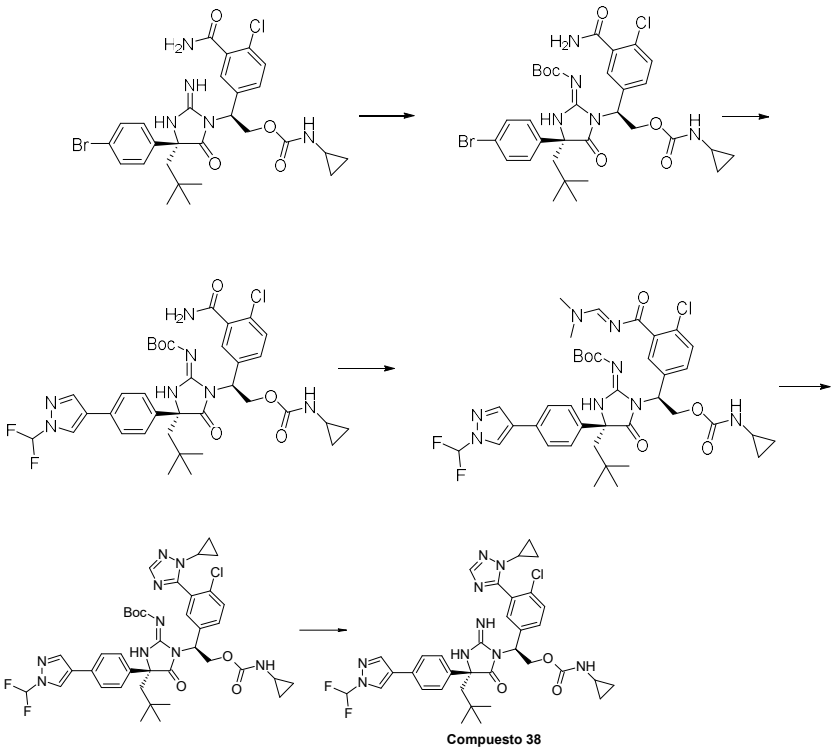
Ejemplo 34: Preparación del Compuesto 37



Compuesto 37

El **Compuesto 37** se preparó siguiendo el procedimiento para preparar el **Compuesto 24**, excepto que se usó (*S*)-2-amino-2-(4-cloro-3-(1-(difluorometil)-1*H*-imidazol-5-il)fenil)etan-1-ol (Método VI) en lugar de clorhidrato de (*S*)-2-amino-2-(4-cloro-3-(1*H*-pirazol-3-il)fenil)etan-1-ol. LCMS-ESI+ (m/z): calculado para $C_{34}H_{35}ClF_4N_8O_3$: 715,3 [M+H]+; encontrado: 715,2 [M+H]+. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ 8,38 - 8,01 (m, 3H), 7,63 - 6,83 (m, 10H), 5,83 - 5,76 (m, 1H), 5,46 - 5,36 (m, 1H), 4,91 (t, J = 10,3 Hz, 1H), 4,67 - 4,57 (m, 1H), 2,35 - 2,11 (m, 2H), 0,91 (s, 9H), 0,64 - 0,54 (m, 2H), 0,43 - 0,35 (m, 2H).

Ejemplo 35: Preparación del Compuesto 38



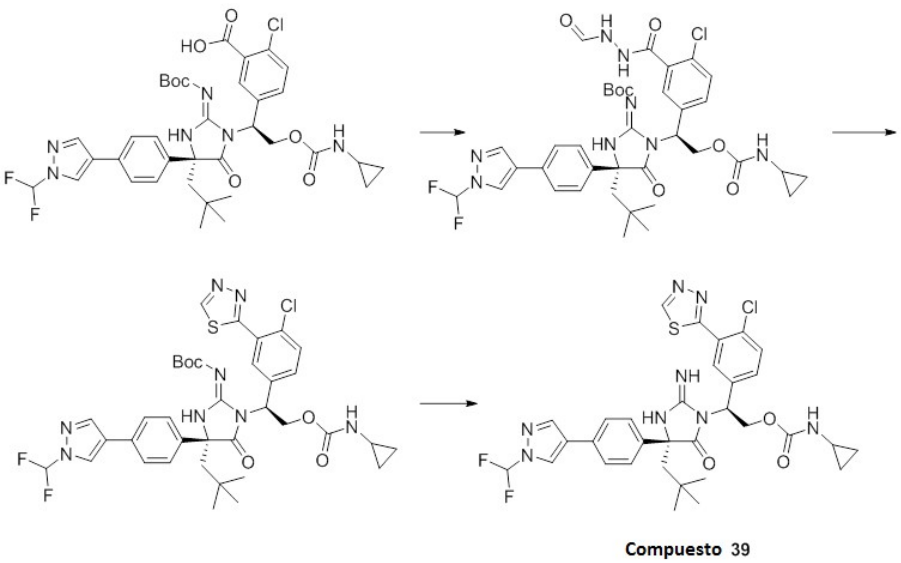
Compuesto 38

Preparación de **ciclopropilcarbamato de (*S*)-2-((*R*)-4-(4-bromofenil)-2-((*tert*-butoxicarbonil)imino)-4-neopentil-5-oxoimidazolidin-1-il)-2-(3-carbamoil-4-clorofenil)etilo**: A una solución de ciclopropilcarbamato de (*S*)-2-((*R*)-4-(4-bromofenil)-2-imino-4-neopentil-5-oxoimidazolidin-1-il)-2-(3-carbamoil-4-clorofenil)etilo (128 mg, 0,212 mmol) en DCM (2 mL) se agregó trietilamina (0,25 mL, 1,79 mmol) y dicarbonato de *di-tert*-butilo (92 mg, 0,42 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante la noche. La mezcla de reacción fue se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente 0-100% EtOAc/hexanos) para dar el producto.

Preparación de **ciclopropilcarbamato de (*S*)-2-((*R*)-2-((*tert*-butoxicarbonil)imino)-4-(4-(1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-4-neopentil-5-oxoimidazolidin-1-il)-2-(3-carbamoil-4-clorofenil)etilo**: Una mezcla purgada con argón de ciclopropilcarbamato de (*S*)-2-((*R*)-4-(4-bromofenil)-2-((tert-butoxicarbonil)imino)-4-neopentil-5-oxoimidazolidin-1-il)-2-(3-carbamoil-4-clorofenil)etilo (144 mg, 0,2 mmol), 1-(difluorometil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (0,11 mL, 0,41 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (24 mg, 0,02 mmol) y carbonato de potasio (141 mg, 1,02 mmol) en dioxano (2 mL) y agua (0,4 mL) se calentó a 85 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se enfrió a ta, se concentró, y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente 0-100% EtOAc/hexanos) para dar el producto.

El **Compund 38** se preparó entonces siguiendo el procedimiento para preparar **Compuesto 27**, excepto que se usó ciclopropilhidrazina HCl en lugar de hidrazina. LCMS-ESI+ (m/z): calculado para $C_{35}H_{38}ClF_2N_9O_3$: 706,3 [M+H]+; encontrado: 706,3 [M+H]+. ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,47 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,63 - 7,53 (m, 4H), 7,52 (t, J = 59,8 Hz, 1H), 7,47 - 7,41 (m, 2H), 7,15 (s, 1H), 5,71 - 5,58 (m, 1H), 5,07 (dd, J = 11,5, 9,5 Hz, 1H), 4,79 - 4,63 (m, 1H), 3,26 - 3,17 (m, 1H), 2,49 (d, J = 15,1 Hz, 2H), 2,14 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 1,00 (s, 9H), 0,83 - 0,56 (m, 6H), 0,46 (t, J = 3,5 Hz, 2H).

Ejemplo 36: Preparación del Compuesto 39



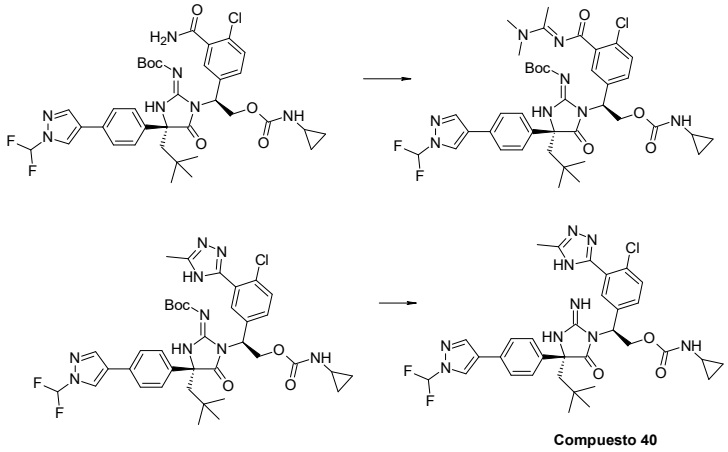
Preparación de **((*R*)-1-((*S*)-1-(4-cloro-3-(2-formilhidrazina-1-carbonil)fenil)-2-((ciclopropilcarbamoil)oxi)etil)-4-(4-(1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-4-neopentil-5-oxoimidazolidin-2-ilideno)carbamato de *tert*-butilo**: A un mezcla de ácido 5-((*S*)-1-((*R*)-2-((*tert*-butoxicarbonil)imino)-4-(4-(1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-4-neopentil-5-oxoimidazolidin-1-il)-2-((ciclopropilcarbamoil)oxi)etil)-2-clorobenzoico (60 mg, 0,07 mmol) e hidrazida fórmica (7,9 mg, 0,13 mmol) en DMF seco (2 mL) se agregó *N*,*N*-diisopropiletilamina (34 µL, 0,2 mmol) y se agitó a ta durante unos pocos minutos. A la mezcla se agregó HATU (50 mg, 0,13 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 5 min. La reacción se detuvo con solución saturada de bicarbonato de sodio y la mezcla se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con solución de cloruro de litio al 5% y salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente 0-100% EtOAc/hexanos) para dar el producto.

Preparación de **((*R*)-1-((*S*)-1-(4-cloro-3-(1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil)-2-((ciclopropil carbamoil)oxi)etil)-4-(4-(1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-4-neopentil-5-oxoimidazolidin-2-ilideno)carbamato de *tert*-butilo**: A una solución de ((*R*)-1-((*S*)-1-(4-cloro-3-(2-formilhidrazina-1-carbonil)fenil)-2-((ciclopropilcarbamoil)oxi)etil)-4-(4-(1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-4-neopentil-5-oxoimidazolidin-2-ilideno) carbamato de *tert*-butilo (30 mg, 0,04 mmol) en tolueno seco (1,5 mL) se agregó reactivo de Lawesson (19 mg, 0,05 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 30 min.

La mezcla de reacción se enfrió a ta y purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente 0-100% EtOAc/hexanos) para dar el producto.

Preparación del **Compuesto 39**: A una solución de ((*R*)-1-((*S*)-1-(4-cloro-3-(1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil)-2-((ciclopropilcarbamoil)oxi)etil)-4-(4-(1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-4-neopentil-5-oxoimidazolidin-2-ilideno)carbamato de *tert*-butilo (17 mg, 0,02 mmol) en DCM (0,5 mL) se agregó TFA (0,5 mL) y se agitó a ta durante 20 min. La mezcla de reacción se concentró, y se purificó por HPLC en fase reversa (acetonitrilo/agua, ambos contienen TFA 0,1%) para dar el producto. LCMS-ESI+ (m/z): calculado para $C_{32}H_{33}ClF_2N_8O_3S$: 683,2 [M+H]+; encontrado: 683,3 [M+H]+. ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 9,40 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,63 - 7,53 (m, 2H), 7,51 (t, J = 59,8 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,45 - 7,40 (m, 2H), 5,65 (dd, J = 8,9, 5,0 Hz, 1H), 5,09 (dd, J = 11,5, 9,5 Hz, 1H), 4,75 (dd, J = 11,4, 5,0 Hz, 1H), 2,49 (d, J = 15,1 Hz, 2H), 2,14 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 1,01 (s, 9H), 0,66 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 0,45 (d, J = 3,4 Hz, 2H).

Ejemplo 37: Preparación del Compuesto 40



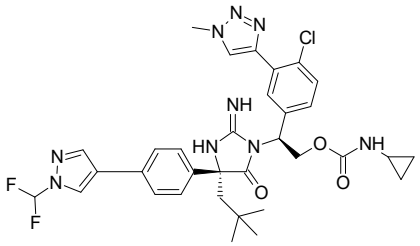
Compuesto 40

Preparación de **((*R*)-1-((*S*)-1-(4-cloro-3-((1-(dimetilamino)etilideno)carbamoil)fenil)-2-((ciclopropilcarbamoil)oxi)etil)-4-(4-(1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-4-neopentil-5-oxoimidazolidin-2-ilideno)carbamato de *tert*-butilo**: La mezcla de reacción de ((*R*)-1-((*S*)-1-(3-carbamoil-4-clorofenil)-2-((ciclopropilcarbamoil)oxi)etil)-4-(4-(1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-4-neopentil-5-oxoimidazolidin-2-ilideno)carbamato de *tert*-butilo (50 mg, 0,07 mmol) y *N*,*N*-dimetilacetamida dimetilacetal (1,5 mL, 10,26 mmol) se agitó a ta durante 90 min. La mezcla de reacción se concentró y se usó para la siguiente reacción sin purificación adicional.

Preparación de **((*R*)-1-((*S*)-1-(4-cloro-3-(5-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-2-((ciclopropil carbamoil)oxi)etil)-4-(4-(1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-4-neopentil-5-oxoimidazolidin-2-ilideno)carbamato de *tert*-butilo**: A la mezcla cruda ((*R*)-1-((*S*)-1-(4-cloro-3-((1-(dimetilamino)etilideno)carbamoil)fenil)-2-((ciclopropilcarbamoil)oxi)etil)-4-(4-(1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-4-neopentil-5-oxoimidazolidin-2-ilideno)carbamato de *tert*-butilo (52 mg, 0,06 mmol) en THF (2 mL) se agregó ácido acético (200 uL) y monohidrato de hidrazina (200 µL, 4,11 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 15 min. La mezcla de reacción se enfrió. La mezcla se trató con solución saturada de $NaHCO_3$, y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se separó, se secó con sulfato de sodio, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente 0-100% EtOAc/hexanos) para dar el producto.

Preparación de **Compuesto 40**: Una solución de ((*R*)-1-((*S*)-1-(4-cloro-3-(5-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-2-((ciclopropilcarbamoil)oxi)etil)-4-(4-(1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-4-neopentil-5-oxoimidazolidin-2-ilideno)carbamato de *tert*-butilo en DCM (0,5 mL) se agregóTFA (0,5 mL) y se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por HPLC en fase reversa (acetonitrilo/H_2O, ambos contienen TFA 0,1%) para dar el producto. LCMS-ESI+ (m/z): calculado para $C_{33}H_{36}ClF_2N_9O_3$: 680,3 [M+H]+, encontrado 680,2 [M+H]+. ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,45 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,62 - 7,55 (m, 2H), 7,51 (t, J = 59,8 Hz, 1H), 7,49 - 7,39 (m, 4H), 7,34 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 5,70 - 5,54 (m, 1H), 5,09 (dd, J = 11,5, 9,6 Hz, 1H), 4,69 (dd, J = 11,5, 4,9 Hz, 1H), 2,46 (d, J = 15,1 Hz, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,14 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 1,00 (s, 9H), 0,65 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 0,50 - 0,31 (m, 2H).

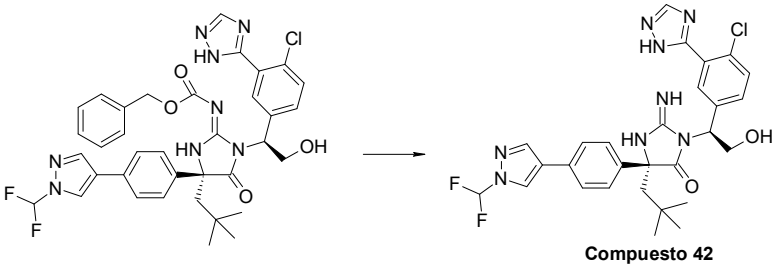
Ejemplo 38: Preparación del Compuesto 41



Compuesto 41

El **Compuesto 41** se preparó siguiendo el procedimiento para preparar el **Compuesto 12**, excepto que se usó (*S*)-2-amino-2-(4-cloro-3-(1-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)fenil)etan-1-ol (Método VI) en lugar de clorhidrato de (S)-2-amino-2-(4-cloro-3-(3-metilpiridin-2-il)fenil)etan-1-ol. LCMS-ESI+ (m/z): calculado para $C_{33}H_{36}ClF_2N_9O_3$: 680,3 [M+H]+, encontrado 680,3 [M+H]+. ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,42 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,55 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,52 (t, J = 59,7 Hz, 1H), 7,48 - 7,39 (m, 3H), 7,27 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,67 - 5,50 (m, 1H), 5,08 (t, J = 10,5 Hz, 1H), 4,72 (dd, J = 11,7, 5,1 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H), 2,48 (d, J = 15,1 Hz, 2H), 2,13 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 1,01 (s, 9H), 0,74 - 0,57 (m, 2H), 0,45 (p, J = 4,2 Hz, 2H).

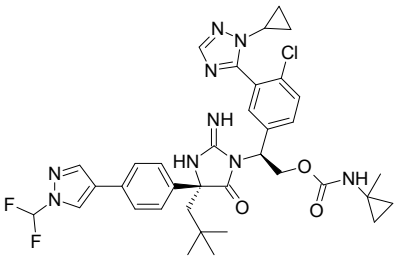
Ejemplo 39: Preparación del Compuesto 42



Compuesto 42

Preparación de **Compuesto 42**: A una solución de ((*R*)-1-((*S*)-1-(4-cloro-3-(1*H*-1,2,4-triazol-5-il)fenil)-2-hidroxietil)-4-(4-(1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-4-neopentil-5-oxoimidazolidin-2-ilideno)carbamato de bencilo (12 mg, 0,016 mmol) en DCM (5 mL) se agregó tribromuro de boro en DCM (1M, 200 µL) lentamente a 0 °C y se agitó a la misma temperatura durante 5 min. La reacción se detuvo por adición de metanol. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por HPLC en fase reversa (acetonitrilo/agua, ambos contienen TFA 0,1%) para dar el producto (3,4 mg, 30%). LCMS-ESI+ (m/z): calculado para $C_{28}H_{29}ClF_2N_8O_2$: 583,2 [M+H]+, encontrado 583,3 [M+H]+. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ 8,32 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,87 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,68 – 7,19 (m, 7H), 5,44 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 4,31 (dd, J = 12,5, 5,8 Hz, 1H), 4,14 (dd, J = 12,5, 2,9 Hz, 1H), 2,29 – 2,16 (m, 2H), 0,84 (s, 9H).

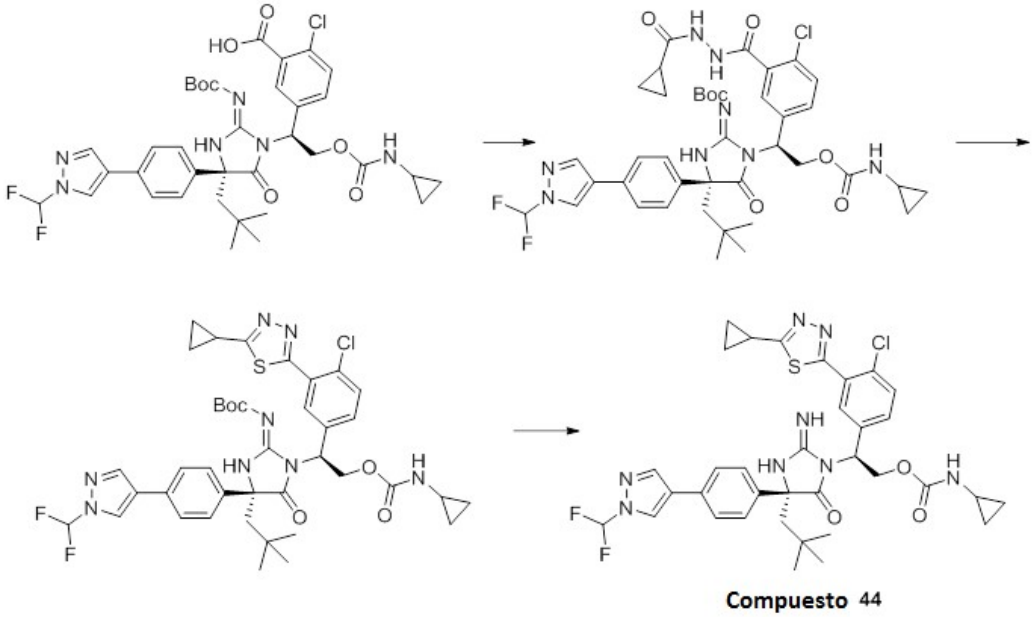
Ejemplo 40: Preparación del Compuesto 43



Compuesto 43

El **Compuesto 43** se preparó siguiendo el procedimiento para preparar el **Compuesto 38**, excepto que se usó (1-metilciclopropil)carbamato de (*S*)-2-amino-2-(3-carbamoil-4-clorofenil)etilo en vez de (*S*)-2-amino-2-(3-carbamoil-4-clorofenil) etilciclopropilcarbamato. LCMS-ESI+ (m/z): calculado para $C_{36}H_{40}ClF_2N_9O_3$: 720,3 [M+H]+, encontrado 720,3 [M+H]+. 1H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ 8,32 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,72 - 7,17 (m, 8H), 6,03 - 5,93 (m, 1H), 5,41 (dd, J = 9,7, 4,4 Hz, 1H), 4,88 (t, J = 10,6 Hz, 1H), 4,62 (dd, J = 11,6, 4,5 Hz, 1H), 3,21 (app. tt, J = 7,2, 4,0 Hz, 1H), 2,34 - 2,11 (m, 2H), 1,27 (s, 3H), 0,91 (s, 9H), 0,82 - 0,46 (m, 8H).

Ejemplo 41: Preparación del Compuesto 44

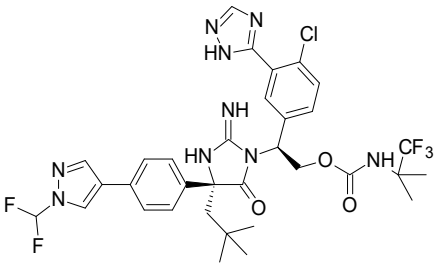


Compuesto 44

Compuesto 44 se preparó siguiendo el procedimiento para preparar el **Compuesto 39**, excepto que se usó ciclopropanocarbohidrazida en lugar de hidrazida fórmica. LCMS-ESI+ (m/z): calculado para $C_{35}H_{37}ClF_2N_8O_3S$: 723,2 [M+H]+, encontrado 723,3

[M+H]+. ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,42 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,56 (dd, J = 7,8, 5,6 Hz, 3H), 7,51 (t, J = 59,7 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,44 - 7,39 (m, 2H), 5,62 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 5,07 (dd, J = 11,5, 9,5 Hz, 1H), 4,73 (dd, J = 11,2, 5,1 Hz, 1H), 2,47 (d, J = 15,1 Hz, 2H), 2,33 (ddd, J = 13,2, 8,6, 4,9 Hz, 1H), 2,13 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 1,25 (dd, J = 8,4, 2,8 Hz, 2H), 1,11 - 0,94 (m, 11H), 0,67 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 0,45 (p, J = 4,0 Hz, 2H).

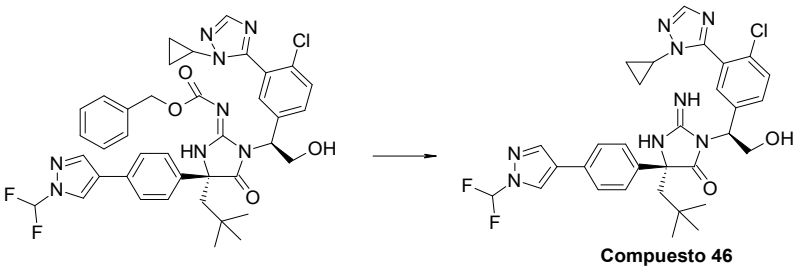
Ejemplo 42: Preparación del Compuesto 45



Compuesto 45

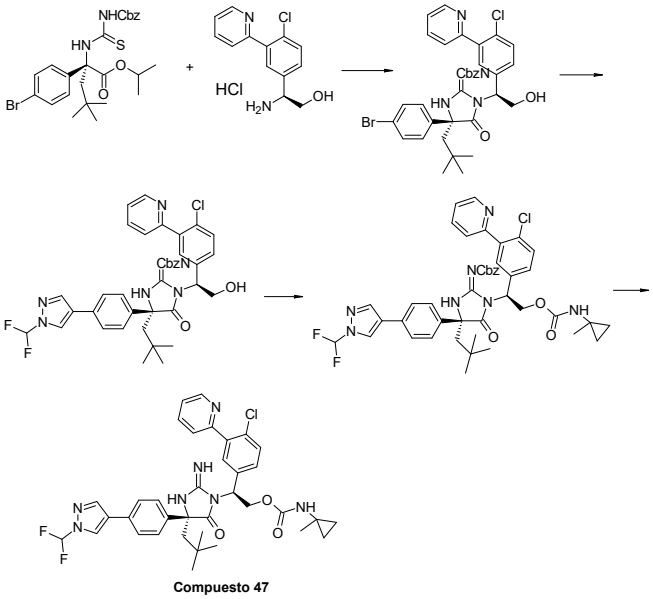
Preparación de **ácido 5-((*S*)-1-((*R*)-2-(((benciloxi)carbonil)imino)-4-(4-(1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-4-neopentil-5-oxoimidazolidin-1-il)-2-(((1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)carbamoil)oxi)etil)-2-clorobenzoico**: se preparó ácido 5-((*S*)-1-((*R*)-2-(((benciloxi)carbonil)imino)-4-(4-(1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-4-neopentil-5-oxoimidazolidin-1-il)-2-(((1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)carbamoil) oxi)etil)-2-clorobenzoico siguiendo el procedimiento para preparar ácido 5-((*S*)-1-((*R*)-2-((*tert*-butoxicarbonil)imino)-4-neopentil-5-oxo-4-(4-(pirazin-2-il)fenil)imidazolidin-1-il)-2-(((1-metilciclopropil)carbamoil)oxi)etil)-2-clorobenzoico descrito en el **Ejemplo 26**, excepto que se usó ácido 3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropanoico en lugar de ácido 1-(trifluorometil)ciclopropano-1-carboxílico. **Compuesto 45** se preparó entonces en una manera similar a la del **Compuesto 21**. LCMS-ESI+: calculado para $C_{33}H_{35}ClF_5N_9O_3$: 736,2 (M+H+); Encontrado: 736,3 (M+H+). ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,38 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,74 - 7,25 (m, 8H), 5,44-5,46 (m, 1H), 5,01 (dd, J = 11,1, 8,7 Hz, 1H), 4,70 - 4,55 (m, 1H), 2,28 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 1,96 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 1,56 - 1,30 (m, 6H), 0,95 (s, 9H).

Ejemplo 43: Preparación del Compuesto 46



Preparación del **Compuesto 46**: A una solución de ((*R*)-1-((*S*)-1-(4-cloro-3-(1-ciclopropil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)fenil)-2-hidroxietil)-4-(4-(1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-4-neopentil-5-oxoimidazolidin-2-ilideno)carbamato de bencilo (59 mg, 0,078 mmol) en DCM (5 mL) se agregó tribromuro de boro en DCM (1M, 250 µL) a 0 °C y se agitó a la misma temperatura durante 3 min. Se agregó tribromuro de boro en DCM adicional (1M, 350 µL) y se agitó durante otros 3 min. La reacción se detuvo por adición de metanol. La mezcla entonces se concentró. El residuo se purificó por HPLC en fase reversa (acetonitrilo/agua, ambos contienen TFA 0,1%) para dar el producto. LCMS-ESI+: calculado para $C_{31}H_{33}ClF_2N_8O_2$: 623,2 (M+H+); Encontrado: 623,3 (M+H+). ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ 8,33 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,70 – 7,21 (m, 8H), 5,39 (dd, J = 6,1, 3,1 Hz, 1H), 4,29 (dd, J = 12,3, 6,2 Hz, 1H), 4,16 (dd, J = 12,3, 3,2 Hz, 1H), 3,40 – 3,31 (m, 1H), 2,28 – 2,10 (m, 2H), 0,99 – 0,71 (m, 13H).

Ejemplo 44: Preparación del Compuesto 47



Compuesto 47

Preparación de **((*R*)-4-(4-bromofenil)-1-((*S*)-1-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-hidroxietil)-4-neopentil-5-oxoimidazolidin-2-ilideno)carbamato de bencilo**: A una solución de (*R*)-2-(3-((benciloxi)carbonil)tioureido)-2-(4-bromofenil)-4,4-dimetilpentanoato de isopropilo (0,2 g, 0,37 mmol) en DMF (2,0 mL) se agregaron clorhidrato de (*S*)-2-amino-2-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)etan-1-ol (0,15 g, 0,52 mmol), *N*,*N*-diisopropiletilamina (0,2 mL, 0,63 mol) y clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N*'-etilcarbodiimida (0,11 g, 0,56 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 55 °C por 3 días. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con solución saturada de $NaHCO_3$. La fase orgánica se separó, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluido con 0-70% EtOAc/hexanos) para dar el producto.

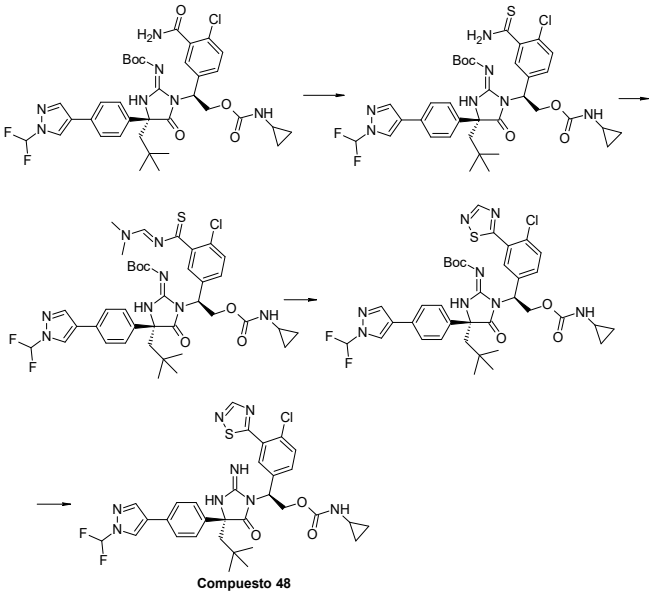
Preparación de **((*R*)-1-((*S*)-1-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-hidroxietil)-4-(4-(1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-4-neopentil-5-oxoimidazolidin-2-ilideno)carbamato de bencilo**: Una mezcla de ((*R*)-4-(4-bromofenil)-1-((*S*)-1-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-hidroxietil)-4-neopentil-5-oxoimidazolidin-2-ilideno)carbamato de bencilo (70 mg, 0,1 mmol), 1-(difluorometil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (32 mg, 0,13 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (11,7 mg, 0,01 mmol) y K_2CO_3 (28 mg, 0,2 mmol) se agitó a 85 °C durante 1h y luego 95° C por otra 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con solución saturada de $NaHCO_3$. La

fase orgánica se separó, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con EtOAc/hexanos) para dar el producto (60 mg, 81%).

Preparación de **((*R*)-1-((*S*)-1-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-(((1-metilciclopropil) carbamoil)oxi)etil)-4-(4-(1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-4-neopentil-5-oxoimidazolidin-2-ilideno)carbamato de bencilo**: La mezcla de reacción de ((*R*)-1-((*S*)-1-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-hidroxietil)-4-(4-(1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-4-neopentil-5-oxoimidazolidin-2-ilideno)carbamato (60 mg, 0,08 mmol), 1-isocianato-1-metilciclopropano de bencilo en tolueno (0,65M, 1,27 mL) y $MoO_2Cl_2(DMF)_2$ (57 mg, 0,16 mmol) se agitó a ta durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el producto.

Preparación de **Compuesto 47**: A una solución de ((*R*)-1-((*S*)-1-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-(((1-metilciclopropil)carbamoil)oxi)etil)-4-(4-(1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-4-neopentil-5-oxoimidazolidin-2-ilideno)carbamato de bencilo (68 mg, 0,082 mmol) en DCM (1,0 mL) se agregó solución de tribromuro de boro en DCM (1M, 0,41 mL) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 40 min. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con solución saturada de $NaHCO_3$. La fase orgánica se separó, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por HPLC en fase reversa (acetonitrilo/agua, ambos contienen TFA 0,1%) para dar el producto. LCMS-ESI+: calculado para $C_{33}H_{38}ClF_2N_7O_3$: 690,2 (M+H+); Encontrado: 690,2 (M+H+). ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,56 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,52 - 8,42 (m, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,94 (td, J = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,77 - 7,31 (m, 8H), 7,16 (dd, J = 10,6, 1,8 Hz, 2H), 5,63 (dd, J = 9,8, 4,8 Hz, 1H), 5,05 (dd, J = 11,4, 9,8 Hz, 1H), 4,66 (dd, J = 11,4, 4,8 Hz, 1H), 2,43 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 2,13 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 1,32 (s, 3H), 0,98 (s, 9H), 0,77 - 0,64 (m, 2H), 0,59 (t, J = 3,3 Hz, 2H).

Ejemplo 45: Preparación del Compuesto 48



Preparación de **((*R*)-1-((*S*)-1-(3-carbamotioil-4-clorofenil)-2-((ciclopropilcarbamoil) oxi)etil)-4-(4-(1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-4-neopentil-5-oxoimidazolidin-2-ilideno)carbamato de *tert*-butilo**: Una mezcla de ((*R*)-1-((*S*)-1-(3-carbamoil-4-clorofenil)-2-((ciclopropilcarbamoil)oxi)etil)-4-(4-(1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-4-neopentil-5-oxoimidazolidin-2-ilideno)carbamato de *tert*-butilo (88,7 mg, 0,12 mmol) y reactivo de Lawesson (72,5 mg, 0,18 mmol) en tolueno (1,5 mL) se calentó a 80°C durante 20 min. La reacción se enfrió a ta, y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente 0-100% EtOAc/hexanos) para dar el producto.

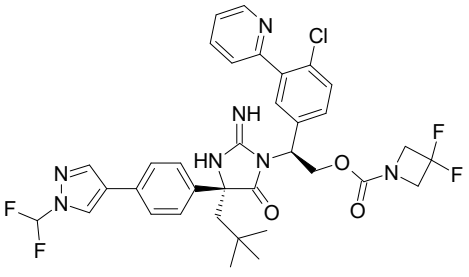
Preparación de **((*R*)-1-((*S*)-1-(4-cloro-3-(((dimetilamino)metilen)carbamotioil)fenil)-2-((ciclopropilcarbamoil)oxi)etil)-4-(4-(1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-4-neopentil-5-oxoimidazolidin-2-ilideno)carbamato de *tert*-butilo**: Una mezcla de ((*R*)-1-((*S*)-1-(3-carbamotioil-4-clorofenil)-2-((ciclopropilcarbamoil)oxi)etil)-4-(4-(1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-4-neopentil-5-oxoimidazolidin-2-ilideno)carbamato de tert-butilo (52,8 mg, 0,07 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida dimetil acetal (1 mL, 7,53 mmol) se agitó a ta durante 5 min. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo fue usado directamente sin purificación.

Preparación de **((*R*)-1-((*S*)-1-(4-cloro-3-(1,2,4-tiadiazol-5-il)fenil)-2-((ciclopropilcarba moil)oxi)etil)-4-(4-(1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-4-**

neopentil-5-oxoimidazolidin-2-ilideno)carbamato de *tert*-butilo: A una solución del ((*R*)-1-((*S*)-1-(4-cloro-3-(((*E*)-(dimetilamino)metilen)carbamotioil)fenil)-2-((ciclopropilcarbamoil)oxi)etil)-4-(4-(1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-4-neopentil-5-oxoimidazolidin-2-ilideno)carbamato de *tert*-butilo crudo (56,6 mg, 0,07 mmol) en EtOH (0,5 mL) se agregó piridina (34 µl, 0,42 mmol), y luego se adicionó una solución de ácido hidroxilamina-o-sulfónico (23,6 mg, 0,21 mmol) en EtOH (0,5 mL). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 10 min. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente 0-100% EtOAc/hexanos) para dar el producto.

Preparación del **Compuesto 48**: Una solución de ((*R*)-1-((*S*)-1-(4-cloro-3-(1,2,4-tiadiazol-5-il)fenil)-2-((ciclopropilcarbamoil)oxi)etil)-4-(4-(1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-4-neopentil-5-oxoimidazolidin-2-ilideno)carbamato de *tert*-butilo (27,1 mg, 0,03 mmol) en DCM (0,5 mL) y TFA (0,5 mL) se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se purificó por HPLC en fase reversa (acetonitrilo/H_2O, ambos contienen TFA 0,1%) para dar el producto. LCMS-ESI+: calculado para $C_{32}H_{33}ClF_2N_8O_3S$: 683,2 (M+H+); Encontrado: 683,4 (M+H+). ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,69 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,62 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,49 (t, J = 59,8 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,68 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 5,15 - 5,04 (m, 1H), 4,74 (dd, J = 11,5, 4,8 Hz, 1H), 2,48 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 2,15 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 1,02 (s, 9H), 0,66 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 0,44 (d, J = 4,0 Hz, 2H).

Ejemplo 46: Preparación del Compuesto 49

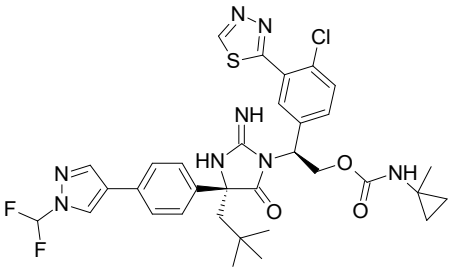


Compuesto 49

El **Compuesto 49** se preparó siguiendo el procedimiento para preparar el **Compuesto 12** excepto que se usaron clorhidrato de (*S*)-2-amino-2-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)etan-1-ol, 3,3-difluoroazetidina y tribromuro de boro en vez de clorhidrato de (S)-2-amino-2-(4-

cloro-3-(3-metilpiridin-2-il)fenil)etan-1-ol, ciclopropilamina y yodotrimetilsilano, respectivamente. LCMS-ESI+: calculado para $C_{37}H_{38}ClF_2N_7O_3$: 702,2 (M+H+); Encontrado: 702,3 (M+H+). ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,57 (dt, J = 5,0, 1,3 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,90 (td, J = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,60 - 7,30 (m, 8H), 7,19 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 5,67 (dd, J = 9,9, 4,5 Hz, 1H), 5,06 (dd, J = 11,5, 9,9 Hz, 1H), 4,89-4,90 (m, 1H), 4,28 (t, J = 11,9 Hz, 4H), 3,72 (tt, J = 7,4, 3,6 Hz, 1H), 2,45 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 2,10 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 1,19 - 1,12 (m, 2H), 1,12 - 1,05 (m, 2H), 1,00 (s, 9H).

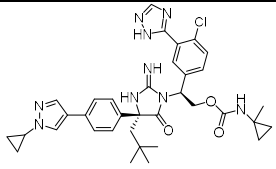
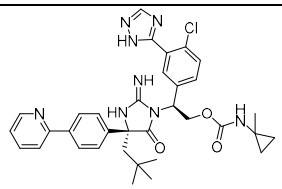
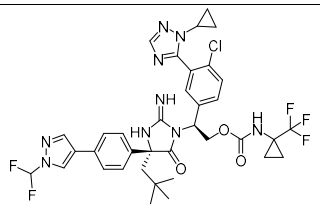
Ejemplo 47: Preparación del Compuesto 50

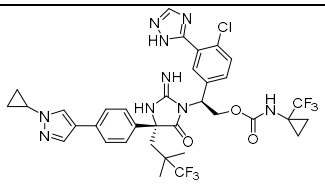
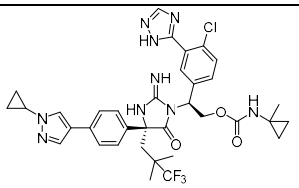
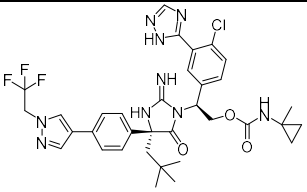
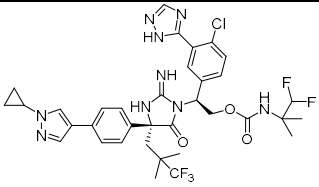


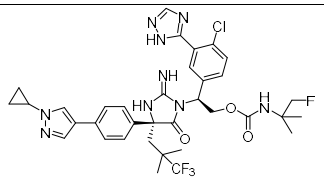
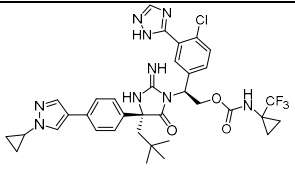
Compuesto 50

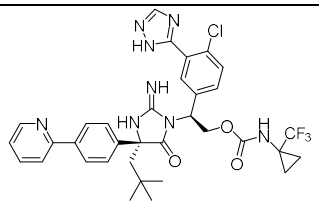
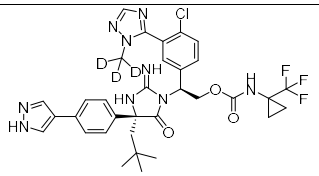
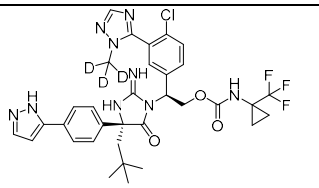
El **Compuesto 50** se preparó siguiendo el procedimiento para preparar el **Compuesto 39**. LCMS-ESI+: calculado para $C_{33}H_{35}ClF_2N_8O_3S$: 697,2 (M+H+); Encontrado: 697,4 (M+H+). ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 9,39 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,88 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,57 (t, J = 8,2 Hz, 3H), 7,51 (t, J = 59,8 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,45 - 7,40 (m, 2H), 5,64 (dd, J = 9,6, 5,1 Hz, 1H), 5,11 - 4,98 (m, 1H), 4,73 (dd, J = 11,4, 5,1 Hz, 1H), 2,49 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 2,15 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 1,31 (s, 3H), 1,01 (s, 9H), 0,68 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 0,59 (t, J = 3,3 Hz, 2H).

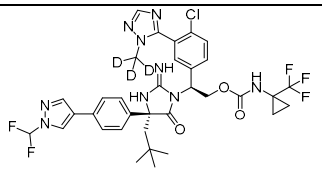
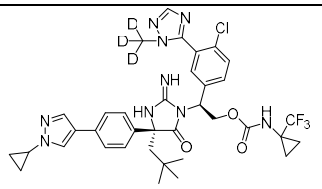
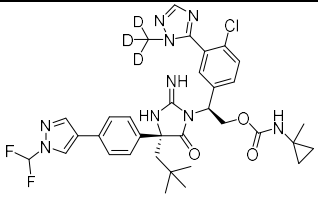
A menos que se indique lo contrario, los siguientes compuestos se prepararon de manera similar a los descritos anteriormente.

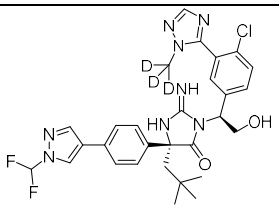
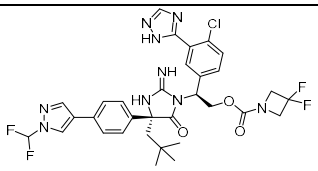
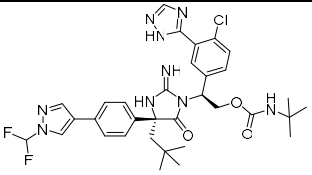
Compuesto #	Estructuras	Datos de masas	Datos de RMN
Compd 51		LCMS-ESI+: calculado para $C_{35}H_{40}ClN_9O_3$: 670.3 (M+H+); Encontrado: 670.4 (M+H+).	^{1}H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 12.71 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.72 (d, J = 16.2 Hz, 3H), 7.45 (q, J = 8.6 Hz, 6H), 7.24 (s, 2H), 5.65 (s, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.67 (s, 2H), 3.63 (s, 2H), 2.42 - 2.03 (m, 2H), 1.26 (d, J = 5.5 Hz, 3H), 1.18 - 1.02 (m, 4H), 0.95 (s, 9H), 0.86 (s, 1H), 0.58 (d, J = 37.7 Hz, 4H).
Compd 52		LCMS-ESI+: calculado para $C_{34}H_{37}ClN_8O_3$: 641.3 (M+H+); Encontrado: 641.2 (M+H+).	^{1}H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.75 - 8.60 (m, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.89 - 7.55 (m, 7H), 7.42 - 7.27 (m, 2H), 5.55 (d, J = 16.5 Hz, 2H), 4.94 - 4.54 (m, 3H), 3.87 - 3.07 (m, 1H), 2.62 - 1.99 (m, 2H), 1.64 (s, 2H), 1.26 (d, J = 3.3 Hz, 8H), 0.97 (s, 9H), 0.86 (d, J = 15.8 Hz, 3H), 0.55 (d, J = 50.2 Hz, 4H).
Compd 53		LCMS-ESI+: calculado para $C_{36}H_{37}ClF_5N_9O_3$: 774.3 (M+H+); Encontrado: 774.4 (M+H+).	^{1}H RMN (400 MHz, CD3CN) δ 8.31 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.60 - 7.19 (m, 8H), 6.59 (s, 1H), 5.39 (dd, J = 9.7, 4.4 Hz, 1H), 4.95 (t, J = 10.6 Hz, 1H), 4.66 (dd, J = 11.4, 4.4 Hz, 1H), 3.26 - 3.12 (m, 1H), 2.34 - 2.09 (m, 2H), 1.33 - 1.22 (m, 2H), 1.11 - 1.02 (m, 2H), 0.91 (s, 9H), 0.81 - 0.55 (m, 4H).

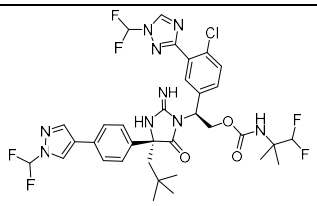
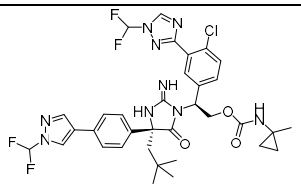
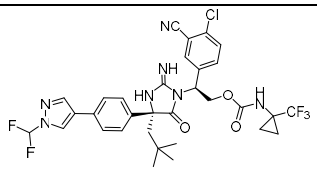
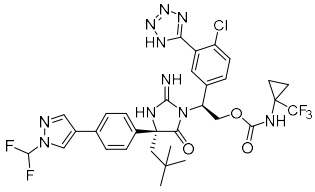
Compd 54		LCMS-ESI+: calculado para $C_{35}H_{34}ClNF_6N_9O_3$: 778.2 (M+H+); Encontrado: 778.0 (M+H+).	^{1}H RMN (400 MHz, Methanol-d_4) δ 9.41 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.19 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.73 – 7.61 (m, 3H), 7.60 – 7.43 (m, 4H), 5.80 (dd, J = 9.7, 4.5 Hz, 1H), 5.16 (dd, J = 11.5, 9.8 Hz, 1H), 4.71 (dd, J = 11.5, 4.6 Hz, 1H), 3.82 (tt, J = 7.3, 3.8 Hz, 1H), 2.74 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 2.46 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 1.30 – 1.06 (m, 14H).
Compd 55		LCMS-ESI+: calculado para $C_{35}H_{37}ClF_3N_9O_3$: 724.3 (M+H+); Encontrado: 724.0 (M+H+).	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 9.35 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.14 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.68 – 7.37 (m, 8H), 5.73 (dd, J = 9.8, 4.6 Hz, 1H), 5.09 (t, J = 10.6 Hz, 1H), 4.67 (dd, J = 11.5, 4.7 Hz, 1H), 3.80 (tt, J = 7.3, 3.8 Hz, 1H), 2.78 – 2.65 (m, 1H), 2.46 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 1.32 (s, 3H), 1.25 – 1.13 (m, 10H), 0.76 – 0.46 (m, 4H).
Compd 56		LCMS-ESI+: calculado para $C_{35}H_{37}ClF_3N_9O_3$: 712.3 (M+H+); Encontrado: 712.0 (M+H+).	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8.12 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.61 – 7.11 (m, 7H), 5.12 – 4.88 (m, 3H), 4.67 (dd, J = 11.3, 5.2 Hz, 1H), 2.45 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 2.12 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 1.30 (s, 3H), 1.00 (s, 9H), 0.62 (d, J = 42.0 Hz, 4H).
Compd 57		LCMS-ESI+: calculado para $C_{35}H_{37}ClF_5N_9O_3$: 762.2 (M+H+); Encontrado: 762.0 (M+H+).	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8.72 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.89 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.57 – 7.53 (m, 3H), 7.50 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 8.4, 6.2 Hz, 3H), 6.13 (t, J = 57.3 Hz, 1H), 5.68

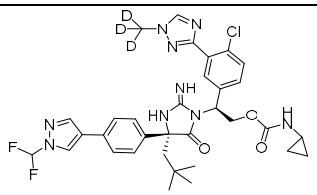
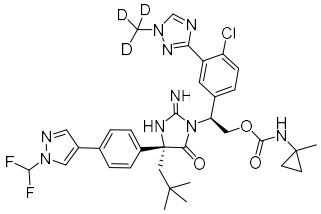
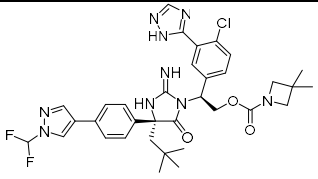
			(dd, J = 9.4, 4.9 Hz, 1H), 5.16 – 5.01 (m, 1H), 4.67 (dd, J = 11.7, 5.0 Hz, 1H), 3.72 (tt, J = 7.3, 3.9 Hz, 1H), 2.72 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 2.49 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 1.32 (s, 6H), 1.17 (d, J = 8.9 Hz, 8H), 1.13 – 1.05 (m, 2H).
Compd 58		LCMS-ESI+: calculado para $C_{35}H_{38}ClF_4N_9O_3$: 744.3 (M+H+); Encontrado: 744.0 (M+H+).	RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8.82 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.91 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.60 – 7.53 (m, 3H), 7.51 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.46 – 7.37 (m, 3H), 5.68 (dd, J = 9.5, 4.8 Hz, 1H), 5.15 – 5.02 (m, 1H), 4.65 (dd, J = 11.7, 4.8 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 47.6 Hz, 2H), 3.73 (tt, J = 7.4, 3.9 Hz, 1H), 2.72 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 2.49 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 1.28 (d, J = 1.9 Hz, 6H), 1.17 (d, J = 11.7 Hz, 6H), 1.14 – 1.03 (m, 2H).
Compd 59		LCMS-ESI+: calculado para $C_{35}H_{37}ClF_3N_9O_3$: 724.3 (M+H+); Encontrado: 724.4 (M+H+).	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8.27 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.52 - 7.43 (m, 4H), 7.40 - 7.29 (m, 3H), 5.63 (dd, J = 9.6, 4.9 Hz, 1H), 5.11 (t, J = 10.5 Hz, 1H), 4.70 (dd, J = 11.4, 5.0 Hz, 1H), 3.69 (tt, J = 7.2, 3.9 Hz, 1H), 2.45 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 2.14 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 1.26 (t, J = 3.9 Hz, 2H), 1.19 - 1.10 (m, 2H), 1.08 (dd, J = 7.4, 4.6 Hz, 4H), 1.00 (s, 9H).

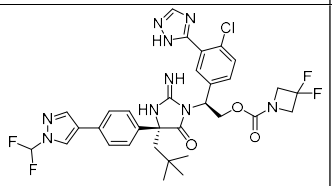
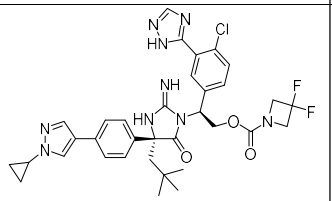
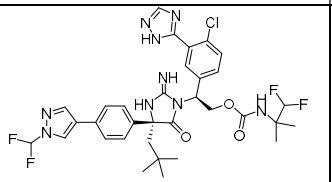
Compd 60		LCMS-ESI+: calculado para $C_{34}H_{34}ClF_3N_8O_3$: 695.2 (M+H+); Encontrado: 695.3 (M+H+).	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8.72 (dd, J = 5.3, 1.6 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.22 - 8.13 (m, 2H), 8.01 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.95 - 7.90 (m, 2H), 7.67 - 7.59 (m, 3H), 7.54 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 5.64 (dd, J = 9.6, 4.8 Hz, 1H), 5.14 (t, J = 10.6 Hz, 1H), 4.71 (dd, J = 11.5, 4.9 Hz, 1H), 2.48 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 2.20 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 1.34 - 1.20 (m, 2H), 1.08 (s, 2H), 1.01 (s, 9H).
Compd 61		LCMS-ESI+: calculado para $C_{33}H_{32}D_3ClF_3N_9O_3$: 701.3 (M+H+); Encontrado: 701.1 (M+H+).	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8.32 (s, 2H), 8.17 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.68 – 7.51 (m, 4H), 7.49 – 7.40 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 5.71 (dd, J = 9.6, 4.9 Hz, 1H), 5.09 (t, J = 10.6 Hz, 1H), 4.72 (dd, J = 11.5, 4.9 Hz, 1H), 2.49 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 2.16 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 1.27 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 1.10 (s, 2H), 1.00 (s, 9H).
Compd 62		calculado para $C_{33}H_{32}D_3ClF_3N_9O_3$: 701.3 (M+H+); Encontrado: 701.1 (M+H+).	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8.16 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.81 – 7.69 (m, 4H), 7.63 – 7.38 (m, 5H), 7.18 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.65 (dd, J = 9.6, 5.0 Hz, 1H), 5.09 (t, J = 10.6 Hz, 1H), 4.71 (dd, J = 11.5, 5.0 Hz, 1H), 2.49 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 2.16 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 1.38 – 1.22 (m, 2H), 1.09 (s, 2H), 1.00 (s, 9H).

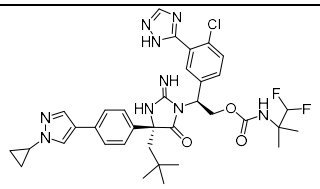
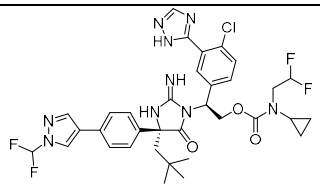
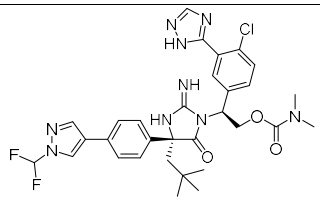
Compd 63		LCMS-ESI+: calculado para $C_{34}H_{32}D_3ClF_5N_9O_3$: 751.3 (M+H+); Encontrado: 751.0 (M+H+).	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8.47 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.71 – 7.31 (m, 7H), 7.14 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.66 (dd, J = 9.7, 4.9 Hz, 1H), 5.08 (dd, J = 11.4, 9.7 Hz, 1H), 4.71 (dd, J = 11.4, 4.9 Hz, 1H), 2.46 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 2.15 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 1.34 – 1.20 (m, 2H), 1.15 – 1.02 (m, 2H), 0.99 (s, 9H).
Compd 64		LCMS-ESI+: calculado para $C_{36}H_{36}D_3ClF_3N_9O_3$: 741.3 (M+H+); Encontrado: 741.0 (M+H+).	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8.48 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.75 – 7.31 (m, 7H), 7.12 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.62 (dd, J = 9.6, 5.0 Hz, 1H), 5.13 – 4.93 (m, 1H), 4.68 (dd, J = 11.5, 5.0 Hz, 1H), 2.49 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 2.14 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 1.32 (s, 3H), 1.00 (s, 9H), 0.77 – 0.63 (m, 2H), 0.58 (d, J = 6.4 Hz, 2H).
Compd 65		LCMS-ESI+: calculado para $C_{34}H_{35}D_3ClF_2N_9O_3$: 697.3 (M+H+); Encontrado: 697.0 (M+H+).	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8.48 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.75 – 7.31 (m, 7H), 7.12 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.62 (dd, J = 9.6, 5.0 Hz, 1H), 5.13 – 4.93 (m, 1H), 4.68 (dd, J = 11.5, 5.0 Hz, 1H), 2.49 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 2.14 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 1.32 (s, 3H), 1.00 (s, 9H), 0.77 – 0.63 (m, 2H), 0.58 (d, J = 6.4 Hz, 2H).

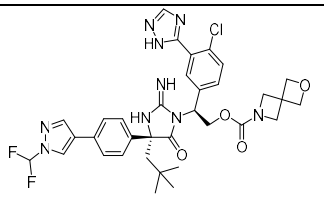
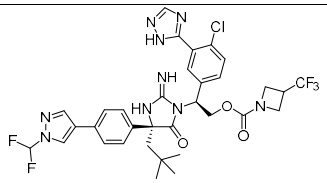
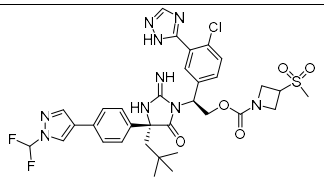
Compd 66		LCMS-ESI+: calculado para $C_{29}H_{28}D_3ClF_2N_8O_2$: 600.2 (M+H+); Encontrado: 600.4 (M+H+).	^{1}H RMN (400 MHz, CD3CN) δ 8.33 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.66 – 7.22 (m, 8H), 5.40 (dd, J = 6.0, 3.0 Hz, 1H), 4.28 (dd, J = 12.4, 6.0 Hz, 1H), 4.15 (dd, J = 12.3, 3.1 Hz, 1H), 2.27 – 2.13 (m, 2H), 0.84 (s, 9H).
Compd 67		LCMS-ESI+: calculado para $C_{32}H_{33}ClF_4N_9O_3$: 702.2 (M+H+); Encontrado: 702.5 (M+H+).	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8.43 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.62 - 7.58 (m, 2H), 7.55 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 59.8 Hz, 1H), 7.46 - 7.42 (m, 2H), 7.40 - 7.33 (m, 1H), 5.65 (dd, J = 9.9, 4.5 Hz, 1H), 5.08 (dd, J = 11.6, 9.9 Hz, 1H), 4.87 (dd, J = 11.6, 4.6 Hz, 1H), 4.25 (t, J = 11.7 Hz, 4H), 2.48 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 2.14 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 1.02 (s, 9H).
Compd 68		LCMS-ESI+: calculado para $C_{33}H_{38}ClF_2N_9O_3$: 682.3 (M+H+); Encontrado: 862.4 (M+H+).	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8.45 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.51 (t, J = 59.6 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.40 - 7.32 (m, 1H), 5.62 (dd, J = 9.4, 5.1 Hz, 1H), 5.03 (dd, J = 11.5, 9.5 Hz, 1H), 4.62 (dd, J = 11.5, 5.1 Hz, 1H), 2.46 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 2.17 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 1.28 (s, 9H), 1.00 (s, 9H).

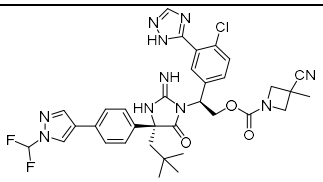
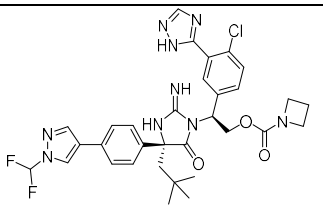
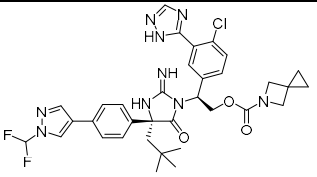
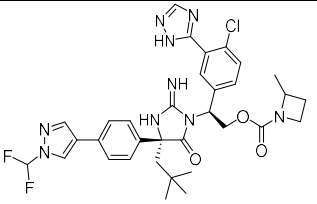
Compd 69		LCMS-ESI+: calculado para $C_{34}H_{36}ClF_6N_9O_3$: 768.2 (M+H+); Encontrado: 768.0 (M+H+).	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8.88 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.68 – 7.41 (m, 7H), 7.32 – 7.12 (m, 2H), 6.13 (s, 1H), 5.66 (dd, J = 9.4, 5.1 Hz, 1H), 5.06 (t, J = 10.5 Hz, 1H), 4.66 (dd, J = 11.5, 5.1 Hz, 1H), 2.44 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 2.19 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 1.32 (s, 6H), 1.00 (s, 9H).
Compd 70		LCMS-ESI+: calculado para $C_{34}H_{36}ClF_4N_9O_3$: 730.3 (M+H+); Encontrado: 730.2 (M+H+).	1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8.88 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.74 – 7.21 (m, 9H), 5.63 (dd, J = 9.7, 4.9 Hz, 1H), 5.05 (t, J = 10.5 Hz, 1H), 4.66 (dd, J = 11.5, 5.0 Hz, 1H), 2.46 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 2.15 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 1.31 (s, 3H), 0.99 (s, 9H), 0.78 – 0.47 (m, 4H).
Compd 71		LCMS-ESI+: calculado para $C_{32}H_{31}ClF_5N_7O_3$: 692.2 (M+H+); Encontrado: 792.3 (M+H+).	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8.44 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.72 - 7.66 (m, 2H), 7.57 - 7.18 (m, 5H), 5.59 (dd, J = 9.6, 5.0 Hz, 1H), 5.05 (dd, J = 11.4, 9.6 Hz, 1H), 4.69 (dd, J = 11.5, 5.0 Hz, 1H), 2.47 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 2.17 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 1.32 - 1.19 (m, 2H), 1.08 (s, 2H), 1.00 (s, 9H).
Compd 72		LCMS-ESI+: calculado para $C_{32}H_{32}ClF_5N_{10}O_3$: 735.2 (M+H+);	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8.42 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.68 - 7.42 (m, 6H), 7.39 (d, J = 20.0 Hz, 1H), 5.67 (dd, J = 9.6, 4.9 Hz, 1H), 5.15 -

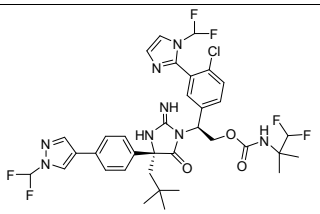
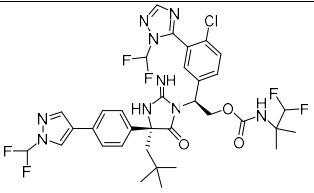
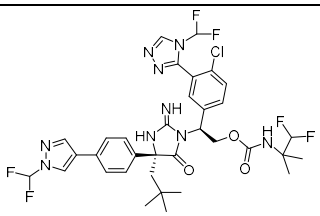
		Encontrado: 735.2 (M+H+).	5.05 (m, 1H), 4.74 (dd, J = 11.5, 4.9 Hz, 1H), 2.48 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 2.15 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 1.31 - 1.24 (m, 2H), 1.08 (s, 2H), 1.00 (s, 9H).
Compd 73		LCMS-ESI+: calculado para $C_{33}H_{33}ClD_3F_2N_9O_3$: 683.2 (M+H+); Encontrado: 683.0 (M+H+).	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8.47 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.77 – 7.17 (m, 8H), 5.60 (dd, J = 9.6, 5.0 Hz, 1H), 5.09 (dd, J = 11.5, 9.7 Hz, 1H), 4.68 (dd, J = 11.7, 4.8 Hz, 1H), 2.45 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 2.47-2.44(m, 1H), 2.14 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 1.00 (s, 9H), 0.65 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 0.52 – 0.29 (m, 2H).
Compd 74		LCMS-ESI+: calculado para $C_{34}H_{35}ClD_3F_2N_9O_3$: 697.2 (M+H+); Encontrado: 697.0 (M+H+).	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8.47 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.62 – 7.49 (m, 3H), 7.49 – 7.38 (m, 4H), 7.39 – 7.28 (m, 1H), 5.59 (dd, J = 9.6, 4.9 Hz, 1H), 5.10 – 4.99 (m, 1H), 4.67 (dd, J = 11.5, 5.0 Hz, 1H), 2.46 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 2.14 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 1.31 (s, 3H), 1.00 (s, 9H), 0.73 – 0.48 (m, 4H).
Compd 75		LCMS-ESI+: calculado para $C_{34}H_{38}ClF_2N_9O_3$: 694.3 (M+H+); Encontrado: 694.4 (M+H+).	^{1}H RMN (400 MHz, CD3CN) δ 8.31 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.78 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.61 - 7.22 (m, 7H), 5.45 (dd, J = 9.8, 4.5 Hz, 1H), 4.83 (dd, J = 11.6, 9.8 Hz, 1H), 4.73 (dd, J = 11.6, 4.6 Hz, 1H), 3.61 - 3.31 (m, ancho, 4H), 2.35 - 2.10 (m, 2H), 1.19 - 1.08

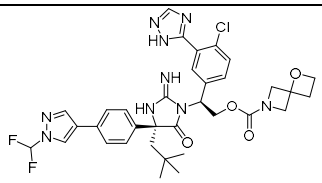
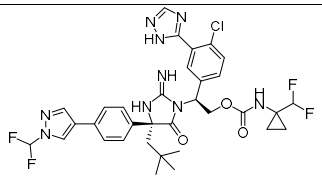
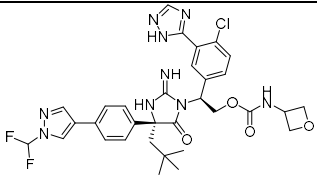
			(m, ancho, 6H), 0.93 (s, 9H).
Compd 76		LCMS-ESI+: calculado para $C_{33}H_{35}ClF_3N_9O_3$: 698.2 (M+H+); Encontrado: 698.4 (M+H+).	^{1}H RMN (400 MHz, CD3CN) δ 8.30 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.79 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.61 - 7.22 (m, 7H), 5.47 (dd, J = 9.7, 4.6 Hz, 1H), 4.86 (t, J = 10.7 Hz, 1H), 4.76 (dd, J = 11.5, 4.6 Hz, 1H), 4.10 - 3.55 (m, ancho, 4H), 2.36 - 2.14 (m, 2H), 1.47 (d, ancho, JHF = 21.9 Hz, 3H), 0.93 (s, 9H).
Compd 77		LCMS-ESI+: calculado para $C_{34}H_{36}ClF_2N_9O_3$: 692.3 (M+H+); Encontrado: 692.3 (M+H+).	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8.32 (br s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.56 - 7.47 (m, 4H), 7.41 - 7.33 (m, 3H), 5.64 (dd, J = 9.8, 4.5 Hz, 1H), 5.07 (dd, J = 11.5, 10.0 Hz, 1H), 4.38 - 4.16 (m, 4H), 3.75 - 3.66 (m, 1H), 2.49 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 2.12 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 1.17 - 1.05 (m, 4H), 1.01 (s, 9H).
Compd 78		LCMS-ESI+: calculado para $C_{33}H_{36}ClF_4N_9O_3$: 718.2 (M+H+); Encontrado: 719.0 (M+H+).	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8.43 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.70 – 7.27 (m, 9H), 6.13 (t, J = 57.3 Hz, 1H), 5.64 (dd, J = 9.4, 5.0 Hz, 1H), 5.20 – 4.98 (m, 1H), 4.67 (dd, J = 11.6, 5.1 Hz, 1H), 2.43 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 2.18 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 1.31 (s, 6H), 1.00 (s, 9H).

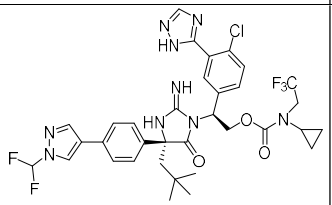
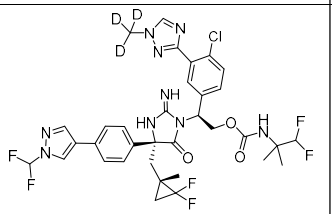
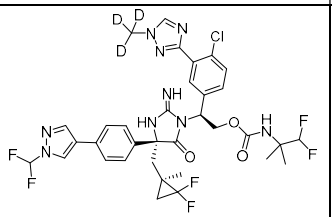
Compd 79		LCMS-ESI+: calculado para $C_{35}H_{40}ClF_2N_9O_3$: 708.3 (M+H+); Encontrado: 709.0 (M+H+).	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8.29 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.58 – 7.41 (m, 4H), 7.41 – 7.21 (m, 3H), 6.13 (t, J = 57.3 Hz, 1H), 5.63 (dd, J = 9.3, 5.1 Hz, 1H), 5.15 – 4.99 (m, 1H), 4.67 (dd, J = 11.5, 5.1 Hz, 1H), 3.69 (tt, J = 7.3, 3.8 Hz, 1H), 2.43 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 2.17 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 1.31 (s, 6H), 1.14 (dt, J = 7.6, 2.5 Hz, 2H), 1.10 – 1.03 (m, 2H), 1.00 (s, 9H).
Compd 80		LCMS-ESI+: calculado para $C_{34}H_{36}ClF_4N_9O_3$: 730.3 (M+H+); Encontrado: 730.5 (M+H+).	^{1}H RMN (400 MHz, CD3CN) δ 8.30 (s, 1H), 8.27 - 8.16 (m, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.88 - 7.81 (m, 1H), 7.66 - 7.18 (m, 8H), 5.60 - 5.53 (m, 1H), 5.05 - 4.94 (m, 1H), 4.76 (dd, J = 11.6, 4.8 Hz, 1H), 3.40 - 3.57 (m, 1H), 3.02 (app. d, JHF = 46.4 Hz, 2H), 2.33 - 2.17 (m, 2H), 0.91 (s, 9H), 0.73 - 0.60 (m, 2H), 0.60 - 0.48 (m, 2H).
Compd 81		LCMS-ESI+: calculado para $C_{31}H_{34}ClF_2N_9O_3$: 654.2 (M+H+); Encontrado: 654.4 (M+H+).	^{1}H RMN (400 MHz, CD3CN) δ 8.30 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.78 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.61 - 7.22 (m, 8H), 5.48 (dd, J = 9.8, 4.5 Hz, 1H), 4.94 (dd, J = 11.6, 9.8 Hz, 1H), 4.72 (dd, J = 11.6, 4.5 Hz, 1H), 2.78 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 2.37 - 2.14 (m, 2H), 0.92 (s, 9H).

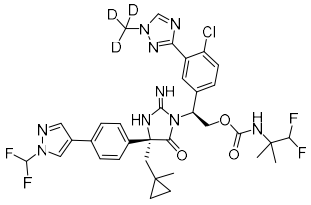
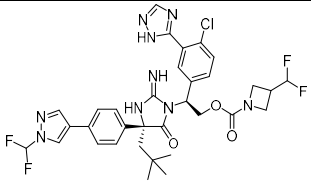
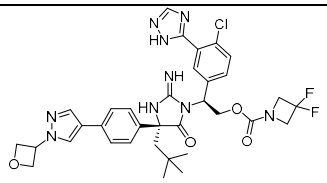
Compd 82		LCMS-ESI+: calculado para $C_{34}H_{36}ClF_2N_9O_4$: 708.2 (M+H+); Encontrado: 708.6 (M+H+).	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8.46 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.64 - 7.59 (m, 2H), 7.60 - 7.46 (m, 3H), 7.51 (t, J = 59.9 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.40 - 7.32 (m, 1H), 5.66 - 5.57 (m, 1H), 4.99 (dd, J = 11.5, 9.9 Hz, 1H), 4.80 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 4.69 (d, J = 5.5 Hz, 3H), 4.52 (s, 1H), 4.05 (d, J = 7.9 Hz, 3H), 3.79 (s, 1H), 2.48 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 2.14 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 1.01 (s, 9H).
Compd 83		LCMS-ESI+: calculado para $C_{33}H_{33}ClF_5N_9O_3$: 734.2 (M+H+); Encontrado: 734.5 (M+H+).	^{1}H RMN (400 MHz, CD3CN) δ 8.30 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.78 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.61 - 7.21 (m, 8H), 5.52 - 5.33 (m, ancho, 1H), 4.88 (t, J = 10.7 Hz, 1H), 4.76 (dd, J = 11.6, 4.5 Hz, 1H), 4.09 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 4.01 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 3.94 - 3.80 (m, 3H), 2.38 - 2.13 (m, 2H), 0.94 (s, 9H).
Compd 84		LCMS-ESI+: calculado para $C_{33}H_{36}ClF_2N_9O_5S$: 734.2 (M+H+); Encontrado: 744.5 (M+H+).	1H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ 8.31 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.76 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.67 - 7.21 (m, 8H), 5.50 - 5.37 (m, 1H), 4.90 (dd, J = 11.5, 9.6 Hz, 1H), 4.76 (dd, J = 11.5, 4.6 Hz, 1H), 4.16 - 3.87 (m, 5H), 2.82 (s, 3H), 2.38 - 2.13 (m, 2H), 0.94 (s, 9H).

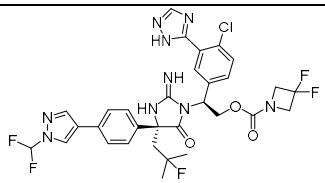
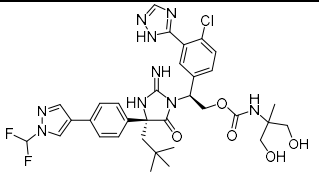
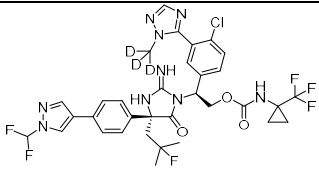
Compd 85		LCMS-ESI+: calculado para $C_{34}H_{35}ClF_2N_{10}O_3$: 705.3 (M+H+); Encontrado: 705.5 (M+H+).	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ 8.31 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.80 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.65 - 7.21 (m, 8H), 5.47 (dt, J = 8.9, 4.4 Hz, 1H), 4.89 - 4.80 (m, 1H), 4.76 (dd, J = 11.6, 4.8 Hz, 1H), 4.14 - 3.97 (m, ancho, 2H), 3.72 - 3.51 (m, ancho, 2H), 2.38 - 2.14 (m, 2H), 1.51 (s, 3H), 0.94 (s, 9H).
Compd 86		LCMS-ESI+: calculado para $C_{32}H_{34}ClF_2N_9O_3$: 666.2 (M+H+); Encontrado: 666.4 (M+H+).	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ 8.30 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.78 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.62 - 7.21 (m, 8H), 5.46 (dd, J = 9.8, 4.5 Hz, 1H), 4.87 (dd, J = 11.6, 9.9 Hz, 1H), 4.71 (dd, J = 11.6, 4.5 Hz, 1H), 3.97 - 3.63 (m, 4H), 2.38 - 2.02 (m, 4H), 0.94 (s, 9H).
Compd 87		LCMS-ESI+: calculado para $C_{34}H_{36}ClF_2N_9O_3$: 692.3 (M+H+); Encontrado: 692.4 (M+H+).	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ 8.31 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.80 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.65 - 7.19 (m, 8H), 5.50 (dd, J = 10.0, 4.6 Hz, 1H), 4.88 (dd, J = 11.6, 9.9 Hz, 1H), 4.74 (dd, J = 11.6, 4.6 Hz, 1H), 3.95 - 3.67 (m, 4H), 2.36 - 2.15 (m, 2H), 0.93 (s, 9H), 0.60 - 0.44 (m, 4H).
Compd 88		LCMS-ESI+: calculado para $C_{33}H_{36}ClF_2N_9O_3$: 680.3 (M+H+); Encontrado: 680.4 (M+H+).	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ 8.30 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.79 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.67 - 7.19 (m, 8H), 5.56 - 5.31 (m, ancho, 1H), 4.98 - 4.78 (m, ancho, 1H), 4.76 - 4.63 (m, ancho, 1H), 4.53 -

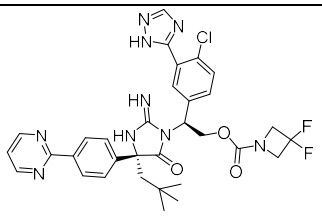
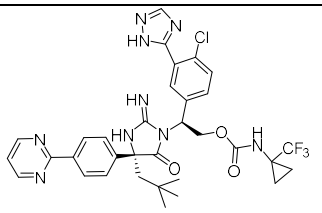
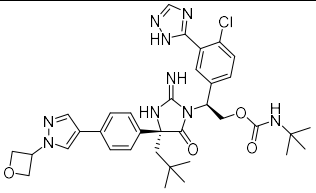
			3.82 (m, 2H), 3.81 - 3.53 (m, 1H), 2.40 - 2.13 (m, 2H), 1.81 - 1.13 (m, ancho, 5H), 0.93 (s, 9H).
Compd 89		LCMS-ESI+: calculado para $C_{35}H_{37}ClF_6N_8O_3$: 767.3 (M+H+); Encontrado: 766.9 (M+H+).	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8.41 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 7.74 – 6.69 (m, 11H), 6.10 (t, J = 57.5 Hz, 1H), 5.51 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 5.00 (t, J = 10.1 Hz, 1H), 4.67 – 4.59 (m, 1H), 2.32 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 2.11 – 1.96 (m, 1H), 1.28 (s, 6H), 0.96 (s, 9H).
Compd 90		LCMS-ESI+: calculado para $C_{34}H_{36}ClF_6N_9O_3$: 768.2 (M+H+); Encontrado: 768.0 (M+H+).	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8.40 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.73 – 7.00 (m, 9H), 6.09 (t, J = 57.4 Hz, 1H), 5.48 (s, 1H), 4.98 (t, J = 9.9 Hz, 1H), 4.61 (dd, J = 11.1, 5.7 Hz, 1H), 2.29 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 1.96 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 1.27 (s, 6H), 0.96 (s, 9H).
Compd 91		LCMS-ESI+: calculado para $C_{34}H_{36}ClF_6N_9O_3$: 768.2 (M+H+); Encontrado: 768.1 (M+H+).	1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8.86 (s, 1H), 8.40 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.87 – 7.26 (m, 9H), 6.11 (t, J = 57.4 Hz, 1H), 5.53 (dd, J = 9.0, 5.6 Hz, 1H), 5.02 (t, J = 10.2 Hz, 1H), 4.64 (dd, J = 11.3, 5.6 Hz, 1H), 2.34 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 2.05 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 1.28 (s, 6H), 0.97 (s, 9H).

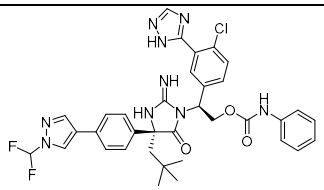
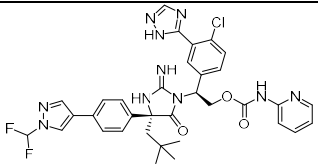
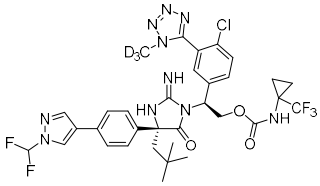
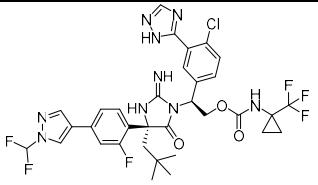
Compd 92		LCMS-ESI+: calculado para $C_{34}H_{36}ClF_2N_9O_4$: 708.2 (M+H+); Encontrado: 708.5 (M+H+).	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8.45 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.60 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 59.8 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.40 - 7.33 (m, 1H), 5.63 (dd, J = 10.1, 4.5 Hz, 1H), 5.12 - 4.93 (m, 1H), 4.44 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 4.20 - 3.92 (m, 4H), 2.81 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.48 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 2.13 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 1.01 (s, 9H).
Compd 93		LCMS-ESI+: calculado para $C_{33}H_{34}ClF_4N_9O_3$: 716.2 (M+H+); Encontrado: 716.5 (M+H+).	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ 8.30 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.60 - 7.21 (m, 8H), 6.30 (s, ancho, 1H), 5.72 (t, JHF = 56.7 Hz, 1H), 5.43 (dd, J = 9.3, 4.4 Hz, 1H), 4.93 (t, J = 10.5 Hz, 1H), 4.65 (dd, J = 11.6, 4.4 Hz, 1H), 2.36 - 2.12 (m, 2H), 1.07 - 0.99 (m, 2H), 0.92 (s, 9H), 0.90 - 0.83 (m, 2H).
Compd 94		LCMS-ESI+: calculado para $C_{32}H_{34}ClF_2N_9O_4$: 682.2 (M+H+); Encontrado: 682.5 (M+H+).	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8.44 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.58 (t, J = 59.8 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.38 - 7.33 (m, 1H), 5.63 (dd, J = 9.4, 5.0 Hz, 1H), 5.11 (dd, J = 11.6, 9.4 Hz, 1H), 4.82 - 4.76 (m, 2H), 4.72 (dd, J = 11.8, 5.4 Hz, 2H), 4.53 (q, J = 5.6 Hz, 2H), 2.47 (d, J = 15.1 Hz,

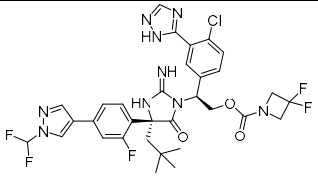
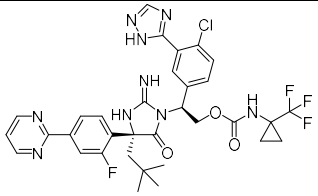
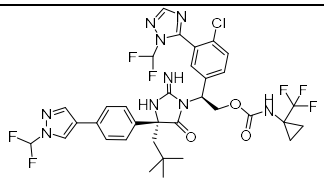
			1H), 2.15 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 1.01 (s, 9H).
Compd 95		LCMS-ESI+: calculado para $C_{34}H_{35}ClF_5N_9O_3$: 748.2 (M+H+); Encontrado: 748.5 (M+H+).	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ 8.30 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.82 (s, ancho, 1H), 7.60 - 7.18 (m, 8H), 5.59 - 5.46 (m, ancho, 1H), 5.02 (dd, J = 11.7, 9.4 Hz, 1H), 4.79 (dd, J = 11.7, 4.6 Hz, 1H), 3.86 - 3.71 (m, ancho, 1H), 2.34 - 2.15 (m, 2H), 0.91 (s, 9H), 0.73 - 0.61 (m, ancho, 2H), 0.61 - 0.52 (m, 2H).
Compd 96		LCMS-ESI+: calculado para $C_{34}H_{31}D_3ClF_6N_9O_3$: 769.3 (M+H+); Encontrado: 767.0 (M+H+).	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8.49 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.69 – 7.31 (m, 6H), 7.21 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.12 (t, J = 57.3 Hz, 1H), 5.70 (dd, J = 9.4, 4.9 Hz, 1H), 5.05 (dd, J = 11.8, 9.4 Hz, 1H), 4.73 – 4.62 (m, 1H), 2.73 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 2.42 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 1.98 (dd, J = 38.9, 0.8 Hz, 0H), 1.31 (d, J = 5.6 Hz, 6H), 1.16 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 0.99 – 0.81 (m, 2H).
Compd 97		LCMS-ESI+: calculado para $C_{34}H_{31}D_3ClF_6N_9O_3$: 769.3 (M+H+); Encontrado: 767.0 (M+H+).	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8.49 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.80 – 7.33 (m, 8H), 7.23 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.11 (t, J = 57.3 Hz, 1H), 5.68 (dd, J = 9.5, 5.0 Hz, 1H), 5.16 – 4.96 (m, 1H), 4.71 (dd, J = 11.8, 5.0 Hz, 1H), 2.58 (s, 2H), 1.31 (d, J = 5.6 Hz, 6H), 1.21 – 1.12

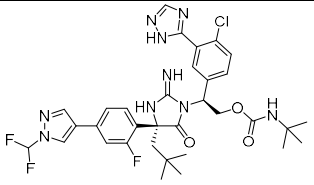
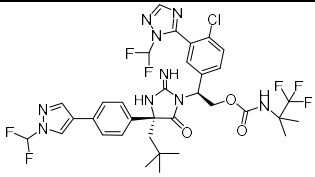
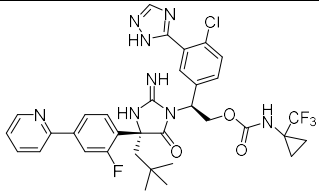
			(m, 1H), 1.07 (d, J = 2.5 Hz, 3H), 0.96 – 0.81 (m, 1H).
Compd 98		LCMS-ESI+: calculado para $C_{34}H_{33}D_3ClF_4N_9O_3$: 733.3 (M+H+); Encontrado: 733.1 (M+H+).	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8.47 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.77 – 7.33 (m, 7H), 7.25 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.11 (t, J = 57.3 Hz, 1H), 5.69 (dd, J = 9.2, 5.1 Hz, 1H), 5.03 (dd, J = 11.6, 9.2 Hz, 1H), 4.71 (dd, J = 11.7, 5.1 Hz, 1H), 2.45 – 2.15 (m, 2H), 1.29 (s, 6H), 1.00 (s, 3H), 0.61 – 0.23 (m, 4H).
Compd 99		LCMS-ESI+: calculado para $C_{33}H_{34}ClF_4N_9O_3$: 716.2 (M+H+); Encontrado: 716.6 (M+H+).	1H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8.44 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.60 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.56 - 7.47 (m, 2H), 7.51 (t, J = 59.8 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.41 - 7.33 (m, 1H), 6.06 (td, J = 56.2, 3.4 Hz, 1H), 5.62 (dd, J = 10.2, 4.5 Hz, 1H), 5.05 (t, J = 10.8 Hz, 1H), 4.17 - 3.83 (m, 4H), 3.06 (s, 1H), 2.49 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 2.14 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 1.03 (s, 9H).
Compd 100		LCMS-ESI+: calculado para $C_{34}H_{36}ClF_2N_9O_4$: 708.2 (M+H+); Encontrado: 708.6 (M+H+).	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8.32 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.60 - 7.44 (m, 4H), 7.41 - 7.29 (m, 3H), 5.68 - 5.62 (m, 1H), 5.58 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 5.21 - 4.99 (m, 5H), 4.91 - 4.86 (m, 1H), 4.25 (t, J = 11.7 Hz, 4H), 2.49 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 2.13 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 1.02 (s, 9H).

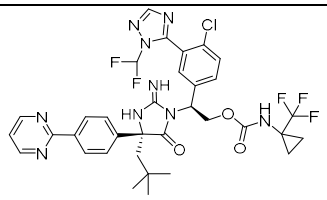
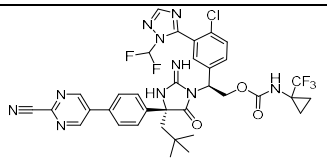
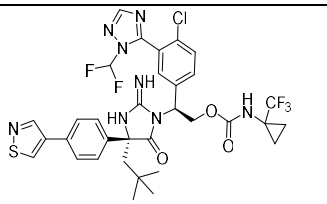
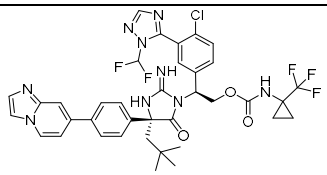
Compd 101		LCMS-ESI+: calculado para $C_{31}H_{29}ClF_5N_9O_3$: 706.2 (M+H+); Encontrado: 706.4 (M+H+).	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ 8.31 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.84 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.67 - 7.22 (m, 8H), 5.61 - 5.50 (m, 1H), 4.89 - 4.81 (m, 1H), 4.74 (dd, J = 11.5, 4.8 Hz, 1H), 4.16 - 3.94 (m, 4H), 2.89 (dd, JHH = 15.4, JHF = 5.9 Hz, 1H), 2.47 (dd, JHF = 28.0, JHH = 15.4 Hz, 1H), 1.44 (d, JHF = 3.5 Hz, 3H), 1.39 (d, JHF = 2.6 Hz, 3H).
Compd 102		LCMS-ESI+: calculado para $C_{33}H_{38}ClF_2N_9O_5$: 714.3 (M+H+); Encontrado: 714.2 (M+H+).	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8.44 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.51 (t, J = 59.8 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.37 - 7.32 (m, 1H), 5.65 (dd, J = 9.2, 5.4 Hz, 1H), 5.23 (ddd, J = 11.3, 9.3, 5.9 Hz, 1H), 4.96 (ddd, J = 11.9, 7.4, 5.5 Hz, 1H), 4.40 - 4.15 (m, 2H), 3.63 (dd, J = 11.5, 8.1 Hz, 1H), 3.55 (dd, J = 11.5, 3.0 Hz, 1H), 2.49 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 2.14 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 1.29 (d, J = 1.7 Hz, 3H), 1.02 (s, 9H).
Compd 103		LCMS-ESI+: calculado para $C_{33}H_{29}D_3ClF_6N_9O_3$: 755.2 (M+H+); Encontrado: 755.5 (M+H+).	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ 8.33 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.68 - 7.19 (m, 8H), 5.46 (dd, J = 8.9, 4.4 Hz, 1H), 4.89 (t, J = 10.3 Hz, 1H), 4.62 (dd, J = 11.6, 4.4 Hz, 1H), 2.82 (dd, JHH = 15.4 Hz, JHF = 6.9 Hz, 1H), 2.47 (dd, JHF = 27.9 Hz, JHH =

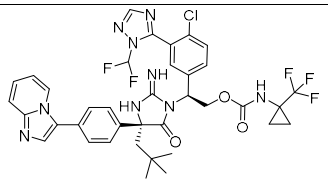
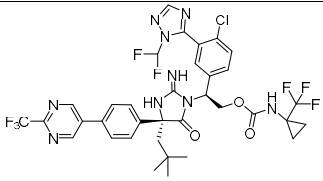
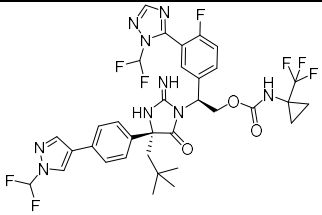
			15.4 Hz, 1H), 1.40 (d, JHF = 10.3 Hz, 3H), 1.34 (d, JHF = 9.5 Hz, 3H), 1.28 - 1.20 (m, 2H), 1.05 (d, J = 12.5 Hz, 2H).
Compd 104		LCMS-ESI+: calculado para $C_{32}H_{33}ClF_2N_9O_3$: 664.2 (M+H+); Encontrado: 664.1 (M+H+).	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8.87 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 8.40 - 8.33 (m, 2H), 8.28 (s, 1H), 7.61 - 7.53 (m, 2H), 7.54 - 7.47 (m, 2H), 7.43 - 7.33 (m, 2H), 5.67 (dd, J = 9.9, 4.5 Hz, 1H), 5.08 (dd, J = 11.5, 9.9 Hz, 1H), 4.26 (t, J = 11.8 Hz, 1H), 2.53 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 2.17 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 1.03 (s, 9H).
Compd 105		LCMS-ESI+: calculado para $C_{33}H_{34}ClF_3N_9O_3$: 696.2 (M+H+); Encontrado: 696.1 (M+H+).	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8.87 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 8.41 - 8.28 (m, 2H), 8.20 (d, J = 40.8 Hz, 2H), 7.68 - 7.19 (m, 6H), 5.66 (dd, J = 9.6, 4.8 Hz, 1H), 5.11 (dd, J = 11.4, 9.8 Hz, 1H), 4.72 (dd, J = 11.5, 4.9 Hz, 1H), 2.50 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 2.20 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 1.33 - 1.21 (m, 2H), 1.08 (s, 2H), 1.01 (s, 9H).
Compd 106		LCMS-ESI+: calculado para $C_{35}H_{42}ClN_9O_4$: 688.3 (M+H+); Encontrado: 688.6 (M+H+).	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8.30 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.56 - 7.50 (m, 3H), 7.47 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.42 - 7.37 (m, 2H), 7.35 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 5.69 - 5.53 (m, 2H), 5.11 - 4.97 (m, 5H), 4.69 - 4.58 (m, 1H), 2.47 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 2.17 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 1.28 (s, 9H), 1.01 (s, 9H).

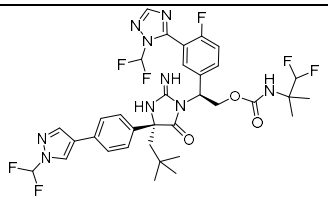
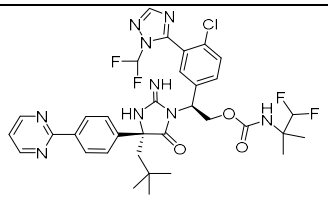
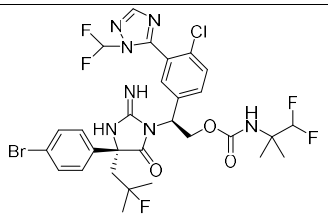
Compd 107		LCMS-ESI+: calculado para $C_{35}H_{34}ClF_2N_9O_3$: 702.2 (M+H+); Encontrado: 702.6 (M+H+).	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ 8.24 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.83 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 7.57 - 6.97 (m, 13H), 5.53 (dd, J = 9.5, 4.5 Hz, 1H), 5.13 (dd, J = 11.6, 9.6 Hz, 1H), 4.72 (dd, J = 11.6, 4.5 Hz, 1H), 2.33 - 2.13 (m, 2H), 0.89 (s, 9H).
Compd 108		LCMS-ESI+: calculado para $C_{34}H_{33}ClF_2N_{10}O_3$: 703.2 (M+H+); Encontrado: 703.4 (M+H+).	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ 8.25 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.14 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.96 - 7.80 (m, 3H), 7.58 - 7.08 (m, 10H), 5.63 (dd, J = 9.2, 4.5 Hz, 1H), 5.20 (dd, J = 11.6, 9.3 Hz, 1H), 4.79 (dd, J = 11.7, 4.6 Hz, 1H), 2.35 - 2.14 (m, 2H), 0.90 (s, 9H).
Compd 109		LCMS-ESI+: calculado para $C_{33}H_{31}ClD_3F_5N_{10}O_3$: 752.2 (M+H+); Encontrado: 752.6 (M+H+).	1H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8.46 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.64 - 7.48 (m, 4H), 7.45 - 7.36 (m,3H), 5.65 (dd, J = 9.8, 4.9 Hz, 1H), 5.10 (t, J = 10.6 Hz, 1H), 4.72 (dd, J = 11.4, 5.0 Hz, 1H), 2.47 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 2.14 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 1.27 (s, 2H), 1.08 (s, 2H), 1.00 (s, 9H).
Compd 110		LCMS-ESI+: calculado para $C_{33}H_{32}ClF_6N_9O_3$: 752.2 (M+H+); Encontrado: 752.6 (M+H+).	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ 8.32 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.89 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.60 - 7.18 (m, 8H), 6.62 (s, 1H), 5.45 (dd, J = 9.3, 4.5 Hz, 1H), 5.04 - 4.94 (m, 1H), 4.69 (dd, J = 11.6, 4.4 Hz, 1H), 2.41 - 2.21 (m, 2H), 1.31 - 1.20

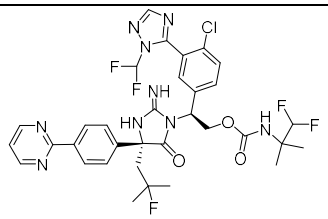
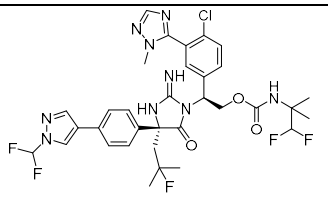
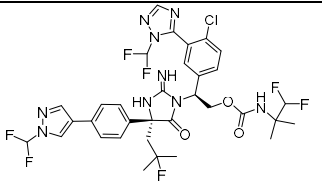
			(m, 2H), 1.11 - 1.03 (m, 2H), 0.96 (s, 9H).
Compd 111		LCMS-ESI+: calculado para $C_{32}H_{31}ClF_5N_9O_3$: 720.2 (M+H+); Encontrado: 720.6 (M+H+).	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8.51 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.74 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 59.6 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.27 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 5.66 (dd, J = 9.8, 4.4 Hz, 1H), 5.36 - 5.04 (m, 1H), 4.34 (t, J = 12.4 Hz, 4H), 2.39 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 2.33 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 1.04 (s, 9H).
Compd 112		LCMS-ESI+: calculado para $C_{33}H_{32}ClF_4N_9O_3$: 714.2 (M+H+); Encontrado: 714.6 (M+H+).	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ 8.85 (dd, J = 4.9, 1.0 Hz, 2H), 8.25 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.15 - 7.99 (m, 3H), 7.85 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.59 - 7.31 (m, 4H), 6.66 (s, 1H), 5.45 (dd, J = 9.6, 4.4 Hz, 1H), 5.09 - 4.85 (m, 1H), 4.70 (dd, J = 11.5, 4.4 Hz, 1H), 2.42 - 2.25 (m, 2H), 1.30 - 1.23 (m, 2H), 1.10 - 1.03 (m, 2H), 0.97 (s, 9H).
Compd 113		LCMS-ESI+: calculado para $C_{34}H_{33}ClF_7N_9O_3$: 784.2 (M+H+); Encontrado: 784.1 (M+H+).	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8.47 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.75 - 7.01 (m, 9H), 5.67 (dd, J = 9.8, 4.9 Hz, 1H), 5.10 (t, J = 10.6 Hz, 1H), 4.69 (dd, J = 11.5, 5.0 Hz, 1H), 2.47 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 2.15 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 1.37 -

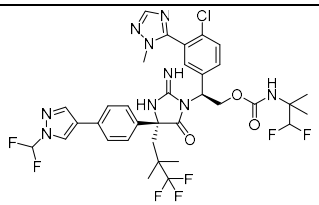
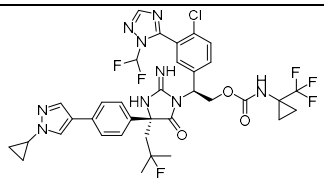
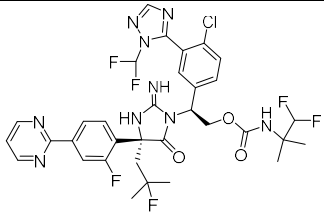
			1.16 (m, 2H), 1.16 - 1.03 (m, 2H), 1.00 (s, 9H).
Compd 114		LCMS-ESI+: calculado para $C_{33}H_{37}ClF_3N_9O_3$: 700.3 (M+H+); Encontrado: 700.5 (M+H+).	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8.51 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 59.6 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 7.40 - 7.31 (m, 2H), 5.65 (dd, J = 9.3, 5.1 Hz, 1H), 5.09 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 4.67 (dd, J = 11.6, 5.1 Hz, 1H), 2.37 (s, 2H), 1.29 (s, 9H), 1.04 (s, 9H).
Compd 115		LCMS-ESI+: calculado para $C_{34}H_{35}ClF_7N_9O_3$: 786.2 (M+H+); Encontrado: 786.0 (M+H+).	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8.43 (s, 1H), 8.05 (d, J = 31.0 Hz, 2H), 7.70 - 7.07 (m, 9H), 5.58 (s, 1H), 5.15 - 4.98 (m, 1H), 4.64 (dd, J = 11.4, 5.5 Hz, 1H), 2.39 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 2.08 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 1.49 (s, 6H), 0.98 (s, 9H).
Compd 116		LCMS-ESI+: calculado para $C_{34}H_{33}ClF_4N_8O_3$: 713.2 (M+H+); Encontrado: 713.4 (M+H+).	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8.67 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.99 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.80 - 7.68 (m, 3H), 7.62 - 7.52 (m, 2H), 7.52 - 7.41 (m, 2H), 5.69 (dd, J = 9.8, 4.8 Hz, 1H), 5.18 (t, J = 10.6 Hz, 1H), 4.75 (dd, J = 11.5, 4.9 Hz, 1H), 2.42 (d, J = 16 Hz, 1H), 2.89 (d, J = 12 Hz, 1H), 1.27 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 1.09 (s, 2H), 1.05 (s, 9H).

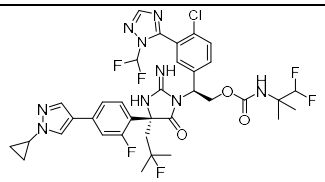
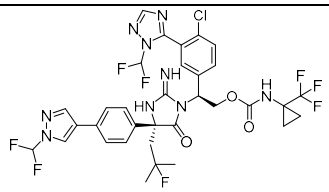
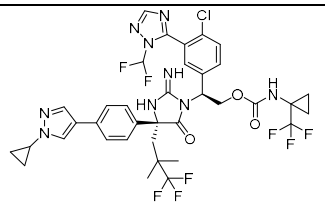
Compd 117		LCMS-ESI+: calculado para $C_{34}H_{33}ClF_5N_9O_3$: 746.2 (M+H+); Encontrado: 746.0 (M+H+).	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 9.00 - 8.80 (m, 2H), 8.37 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 8.16 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.55 (dd, J = 5.9, 2.8 Hz, 4H), 7.47 - 7.03 (m, 3H), 5.68 (dd, J = 9.7, 4.9 Hz, 1H), 5.09 (t, J = 10.6 Hz, 1H), 4.69 (dd, J = 11.5, 4.9 Hz, 1H), 2.52 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 2.19 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 1.27 (s, 2H), 1.08 (s, 3H), 1.01 (s, 9H).
Compd 118		LCMS-ESI+: calculado para $C_{35}H_{32}ClF_5N_{10}O_3$: 771.2 (M+H+); Encontrado: 771.2 (M+H+).	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 9.21 (s, 2H), 8.10 (s, 1H), 7.85 - 7.02 (m, 9H), 5.67 (dd, J = 9.5, 4.8 Hz, 1H), 5.11 (t, J = 10.7 Hz, 1H), 4.70 (dd, J = 11.5, 5.1 Hz, 1H), 2.50 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 2.18 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 1.18 (d, J = 75.4 Hz, 4H), 1.01 (s, 9H).
Compd 119		LCMS-ESI+: calculado para $C_{33}H_{32}ClF_5N_8O_3S$: 751.2 (M+H+); Encontrado: 751.3 (M+H+).	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 9.14 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.76 - 7.02 (m, 8H), 5.73 - 5.58 (m, 1H), 5.10 (t, J = 10.5 Hz, 1H), 4.79 - 4.61 (m, 6H), 2.50 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 2.17 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 1.18 (d, J = 75.3 Hz, 4H), 1.01 (s, 9H).
Compd 120		LCMS-ESI+: calculado para $C_{37}H_{35}ClF_5N_9O_3$: 784.2 (M+H+); Encontrado: 784.3 (M+H+).	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8.87 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.28 - 8.01 (m, 5H), 7.91 - 7.77 (m, 4H), 7.69 - 7.11 (m, 6H), 5.69 (dd, J = 10.0, 4.8 Hz, 1H), 5.13 (t, J = 10.6 Hz, 1H), 4.69 (dd, J = 11.4, 4.8 Hz, 1H), 2.47

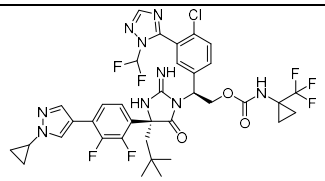
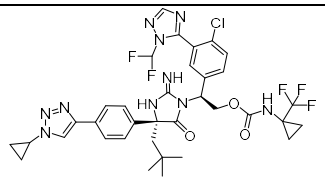
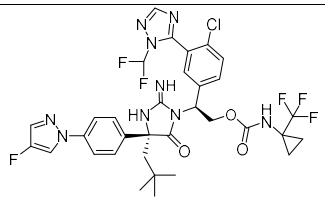
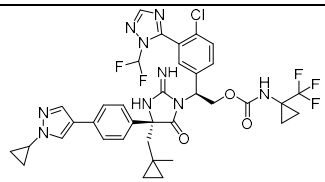
			(d, J = 15.2 Hz, 1H), 2.19 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 1.18 (d, J = 74.9 Hz, 4H), 1.00 (s, 9H).
Compd 121		LCMS-ESI+: calculado para $C_{37}H_{35}ClF_5N_9O_3$: 784.2 (M+H+); Encontrado: 784.3 (M+H+).	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8.69 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.31 - 7.94 (m, 4H), 7.81 - 7.13 (m, 8H), 5.67 (dd, J = 9.6, 4.7 Hz, 1H), 5.22 - 4.99 (m, 1H), 4.71 (dd, J = 11.3, 4.9 Hz, 1H), 2.50 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 2.22 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 1.19 (d, J = 74.6 Hz, 4H), 1.02 (s, 8H).
Compd 122		LCMS-ESI+: calculado para $C_{35}H_{32}ClF_8N_9O_3$: 814.2 (M+H+); Encontrado: 814.3 (M+H+).	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 9.24 (s, 2H), 8.10 (s, 1H), 7.85 - 7.07 (m, 9H), 5.67 (dd, J = 9.7, 4.9 Hz, 1H), 5.11 (t, J = 10.6 Hz, 1H), 4.70 (dd, J = 11.6, 4.9 Hz, 1H), 2.49 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 2.19 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 1.37 - 1.03 (m, 5H), 1.00 (s, 9H).
Compd 123		LCMS-ESI+: calculado para $C_{34}H_{33}F_8N_9O_3$: 768.3 (M+H+); Encontrado: 768.2 (M+H+).	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8.43 (s, 1H), 8.12 (d, J = 35.6 Hz, 3H), 7.74 - 7.19 (m, 9H), 5.65 (dd, J = 9.6, 4.9 Hz, 1H), 5.12 (t, J = 10.6 Hz, 1H), 4.69 (dd, J = 11.5, 4.9 Hz, 1H), 2.45 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 2.15 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 1.39 - 1.20 (m, 2H), 1.08 (s, 2H), 0.99 (s, 9H).9 (s, 9H).

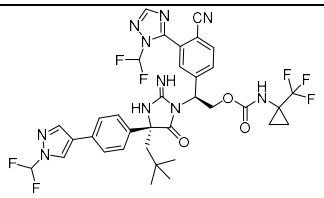
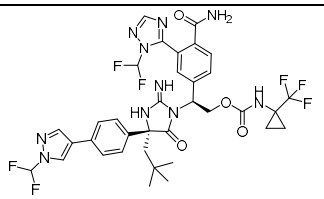
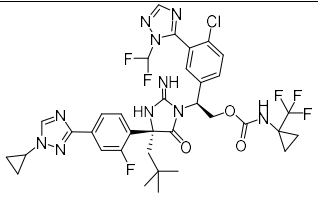
Compd 124		LCMS-ESI+: calculado para $C_{34}H_{36}F_7N_9O_3$: 752.3 (M+H+); Encontrado: 752.3 (M+H+).	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8.43 (s, 1H), 8.08 (s, 2H), 7.70 - 7.20 (m, 9H), 6.13 (t, J = 57.4 Hz, 1H), 5.65 (dd, J = 9.4, 5.2 Hz, 1H), 5.12 - 4.97 (m, 1H), 4.66 (dd, J = 11.5, 5.2 Hz, 1H), 2.44 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 2.18 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 1.32 (s, 6H), 1.00 (s, 9H).
Compd 125		LCMS-ESI+: calculado para $C_{34}H_{36}ClF_4N_9O_3$: 730.3 (M+H+); Encontrado: 730.0 (M+H+).	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8.88 (dd, *J* = 4.9, 0.5 Hz, 2H), 8.42 – 8.33 (m, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.60 – 7.57 (m, 1H), 7.56 (d, *J* = 1.9 Hz, 3H), 7.44-7.16 (t, J=57 Hz, 1H), 7.41 (td, *J* = 4.9, 0.8 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.14 (t, *J* = 57.3 Hz, 1H), 5.68 (dd, *J* = 9.4, 5.1 Hz, 1H), 5.12 – 4.97 (m, 1H), 4.66 (dd, *J* = 11.6, 5.2 Hz, 1H), 2.50 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 2.23 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 1.37 – 1.27 (m, 6H), 1.01 (d, *J* = 0.9 Hz, 9H).
Compd 126		LCMS-ESI+: calc'd for $C_{29}H_{30}BrClF_5N_7O3$: 734.1 (M+H)/ 736.1(M+H+2); Encontrado: 734.1(M+H) / 735.9(M+H+2).	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8.27 (d, *J* = 0.5 Hz, 1H), 7.64 – 7.60 (m, 1H), 7.60 – 7.56 (m, 1H), 7.54 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.41 – 7.36 (m, 2H), 7.54-7.25 (t, J=57 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.09 (t, *J* = 57.3 Hz, 1H), 5.63 (dd, *J* = 8.8, 5.4 Hz, 1H), 5.01 – 4.90 (m, 1H), 4.68 (dd, *J* = 11.6, 5.5 Hz, 1H), 2.86 (dd, *J* = 15.3, 8.8 Hz, 1H), 2.51 (dd, *J* = 26.2, 15.3 Hz, 1H), 1.43 (d, *J* = 22.2 Hz, 3H), 1.32 (d,

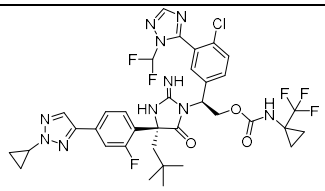
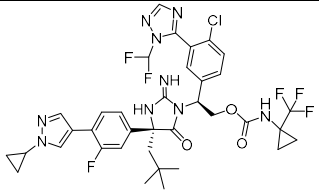
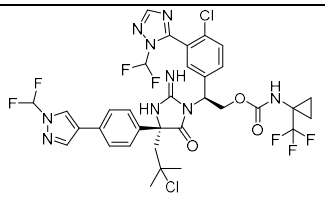
			J = 21.9 Hz, 3H), 1.28 (s, 6H).
Compd 127		LCMS-ESI+: calculado para $C_{33}H_{33}ClF_5N_9O_3$: 734.2 (M+H+); Encontrado: 734.0 (M+H+).	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8.88 (d, *J* = 4.9 Hz, 2H), 8.47 – 8.38 (m, 2H), 8.09 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.60 (q, *J* = 1.0, 0.6 Hz, 3H), 7.48-7.19 (t,J=57 Hz, 1 H), 7.40 (t, *J* = 4.9 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.10 (t, *J* = 57.3 Hz, 1H), 5.68 (dd, *J* = 8.9, 5.3 Hz, 1H), 5.05 – 4.94 (m, 1H), 4.70 (dd, *J* = 11.6, 5.3 Hz, 1H), 2.97 (dd, *J* = 15.4, 8.9 Hz, 1H), 2.63 (dd, *J* = 26.2, 15.4 Hz, 1H), 1.47 (d, *J* = 22.2 Hz, 3H), 1.35 (d, *J* = 21.7 Hz, 3H), 1.29 (s, 6H).
Compd 128		LCMS-ESI+: calculado para $C_{33}H_{35}ClF_5N_9O_3$: 736.2 (M+H+); Encontrado: 736.0 (M+H+).	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8.48 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.74 - 6.96 (m, 8H), 5.66 (dd, J = 9.3, 5.0 Hz, 1H), 5.16 - 4.96 (m, 1H), 4.77 - 4.62 (m, 0H), 3.49 (s, 3H), 2.74 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 2.49 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 1.33 (s, 6H), 1.18 (d, J = 9.0 Hz, 6H).
Compd 129		LCMS-ESI+: calc'd for $C_{33}H_{33}ClF_7N_9O3$: 772.2(M+H); Encontrado 772.0 (M+H).	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8.46 (s, 1H), 8.10 (s, 2H), 7.69 – 7.58 (m, 4H), 7.54 – 7.45 (m, 2H), 7.51-7.22(t, J=57.0 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.09 (t, *J* = 57.3 Hz, 1H), 5.66 (dd, *J* = 8.9, 5.3 Hz, 1H), 5.08 – 4.91 (m, 1H), 4.69 (dd, *J* = 11.7, 5.3 Hz, 1H), 2.92

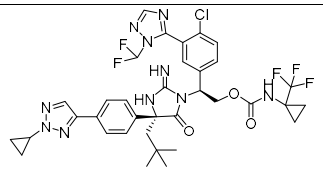
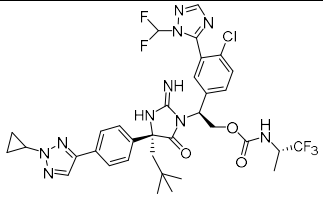
			(dd, *J* = 15.4, 8.9 Hz, 1H), 2.58 (dd, *J* = 26.2, 15.4 Hz, 1H), 1.50-1.42 (d, *J* = 22.2 Hz, 3H), 1.37-1.32 (d, *J* = 21.7 Hz, 3H), 1.31 – 1.25 (S, 6H).
Compd 130		LCMS-ESI+: calculado para $C_{34}H_{35}ClF_7N_9O_3$: 786.2 (M+H+); Encontrado: 786.0 (M+H+).	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8.42 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.89 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.57 - 7.47 (m, 5H), 7.35 - 7.18 (m, 5H), 5.48 (s, 1H), 4.69 (s, 1H), 4.29 (s, 2H), 3.51 (s, 2H), 2.76 (d, J = 15.2 Hz, 2H), 1.51 - 1.13 (m, 12H).
Compd 131		LCMS-ESI+: calculado para $C_{35}H_{34}ClF_6N_9O_3$: 778.2 (M+H+); Encontrado: 778.1 (M+H+).	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8.15 - 7.95 (m, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.63 - 7.13 (m, 8H), 5.65 (dd, J = 9.2, 5.1 Hz, 1H), 5.05 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 4.69 (dd, J = 11.5, 5.2 Hz, 1H), 3.70 (tt, J = 7.4, 3.8 Hz, 1H), 2.90 (dd, J = 15.4, 8.7 Hz, 1H), 2.54 (dd, J = 25.8, 15.4 Hz, 1H), 1.43 (d, J = 22.2 Hz, 3H), 1.35 (d, J = 21.6 Hz, 3H), 1.28 - 0.99 (m, 7H).
Compd 132		LCMS-ESI+: calculado para $C_{33}H_{32}ClF_6N_9O_3$: 752.2 (M+H+); Encontrado: 752.1 (M+H+).	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8.88 (d, *J* = 4.9 Hz, 2H), 8.28 (dd, *J* = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 8.23 (d, *J* = 0.4 Hz, 1H), 8.14 (dd, *J* = 14.0, 1.7 Hz, 1H), 7.78 – 7.67 (m, 2H), 7.62 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.58-7.30(t, J=57Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.42 (t, *J* = 4.9 Hz, 1H), 6.10 (t, *J* = 57.3 Hz, 1H), 5.69 (dd, *J* = 8.2, 5.8 Hz, 1H), 4.97 (dd, *J*

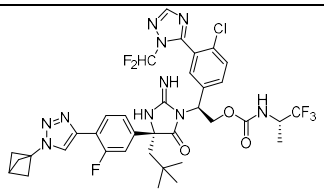
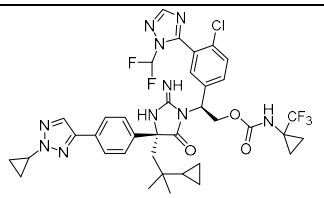
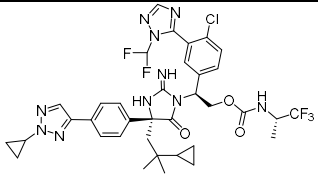
			= 11.6, 8.3 Hz, 1H), 4.76 (dd, *J* = 11.5, 5.7 Hz, 1H), 2.96 – 2.79 (m, 2H), 1.53 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 1.47 (d, *J* = 2.9 Hz, 3H), 1.30 (dd, *J* = 3.2, 1.6 Hz, 6H).
Compd 133		LCMS-ESI+: calculado para $C_{35}H_{36}ClF_6N_9O_3$: 780.2 (M+H+); Encontrado: 780.1 (M+H+).	
Compd 134		LCMS-ESI+: calculado para $C_{33}H_{30}ClF_8N_9O_3$: 788.2 (M+H+); Encontrado: 788.0 (M+H+).	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8.45 (s, 1H), 8.23 - 7.96 (m, 2H), 7.72 - 7.10 (m, 9H), 5.66 (dd, J = 9.2, 5.2 Hz, 1H), 5.05 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 4.69 (dd, J = 11.5, 5.1 Hz, 1H), 2.91 (dd, J = 15.4, 8.6 Hz, 1H), 2.55 (dd, J = 25.7, 15.4 Hz, 1H), 1.44 (d, J = 22.2 Hz, 3H), 1.35 (d, J = 21.6 Hz, 3H), 1.24 (q, J = 5.8, 5.2 Hz, 2H), 1.05 (s, 2H).
Compd 135		LCMS-ESI+: calculado para $C_{36}H_{34}ClF_8N_9O_3$: 828.2 (M+H+); Encontrado: 828.0 (M+H+).	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8.03 (d, J = 39.0 Hz, 2H), 7.83 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.61 - 7.21 (m, 8H), 5.67 (dd, J = 9.6, 4.8 Hz, 1H), 5.23 - 4.99 (m, 1H), 4.69 (dd, J = 11.7, 4.9 Hz, 1H), 3.71 (tt, J = 7.4, 3.9 Hz, 1H), 2.74 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 2.45 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 1.24 - 0.99 (m, 10H).

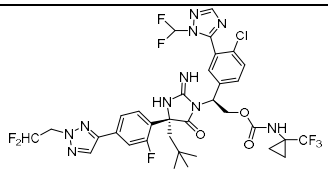
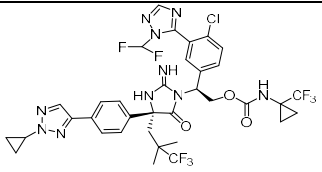
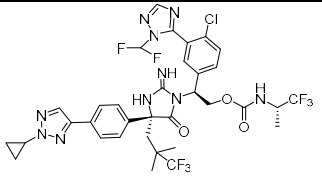
Compd 136		LCMS-ESI+: calculado para $C_{36}H_{35}ClF_7N_9O_3$: 810.2 (M+H+); Encontrado: 810.0 (M+H+).	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8.20 - 8.05 (m, 3H), 7.88 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 7.76 - 7.35 (m, 5H), 7.12 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 5.69 (dd, J = 9.6, 4.8 Hz, 1H), 5.13 (dd, J = 11.5, 9.8 Hz, 1H), 4.73 (dd, J = 11.6, 4.8 Hz, 1H), 3.73 (tt, J = 7.4, 3.9 Hz, 1H), 2.38 (q, J = 15.2 Hz, 2H), 1.30 - 1.23 (m, 2H), 1.17 - 1.04 (m, 6H), 1.02 (s, 9H).
Compd 137		LCMS-ESI+: calculado para $C_{35}H_{36}ClF_5N_{10}O_3$: 775.2 (M+H+); Encontrado: 775.0 (M+H+).	
Compd 138		LCMS-ESI+: calculado para $C_{33}H_{32}ClF_5N_{10}O_3$: 752.2 (M+H+); Encontrado: 752.0 (M+H+).	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8.33 – 8.27 (m, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.70 – 7.68 (m, 2H), 7.62 – 7.50 (m, 4H), 7.48-7.19 (t, *J* = 57.2 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 5.67 (dd, *J* = 9.7, 4.9 Hz, 1H), 5.13 – 5.03 (m, 1H), 4.69 (dd, *J* = 11.5, 5.0 Hz, 1H), 2.48 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 2.15 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 1.36 – 1.18 (m, 2H), 1.08 (s, 2H), 1.00 (s, 9H).
Compd 139		LCMS-ESI+: calculado para $C_{36}H_{35}ClF_5N_9O_3$: 776.2 (M+H+); Encontrado: 772.1 (M+H+).	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8.20 - 7.99 (m, 2H), 7.87 - 7.18 (m, 9H), 5.69 (dd, J = 9.4, 4.9 Hz, 1H), 5.22 - 4.99 (m, 1H), 4.73 (dd, J = 11.7, 4.9 Hz, 1H), 3.70 (tt, J = 7.3, 3.8 Hz, 1H), 2.30 (d, J = 3.7 Hz, 2H), 1.24 (d, J = 6.3 Hz, 1H),

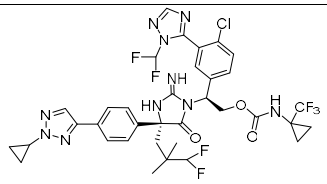
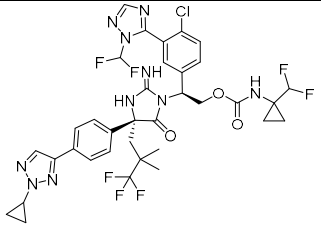
			1.17 - 1.03 (m, 4H), 1.01 (s, 3H), 0.42 (dd, J = 57.5, 20.9 Hz, 4H).
Compd 140		LCMS-ESI+: calculado para $C_{35}H_{33}F_7N_{10}O_3$: 775.3 (M+H+); Encontrado: 775.0 (M+H+).	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8.44 (s, 1H), 8.20 - 7.88 (m, 3H), 7.75 - 7.17 (m, 8H), 5.75 (dd, J = 9.4, 5.2 Hz, 1H), 5.08 (t, J = 10.5 Hz, 1H), 2.48 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 2.16 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 1.42 - 1.04 (m, 4H), 1.00 (s, 9H).
Compd 141		LCMS-ESI+: calculado para $C_{35}H_{35}F_7N_{10}O_4$: 793.3 (M+H+); Encontrado: 793.0 (M+H+).	1H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8.45 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.95 - 6.88 (m, 10H), 5.72 (dd, J = 9.8, 4.9 Hz, 1H), 5.11 (t, J = 10.7 Hz, 1H), 4.78 - 4.64 (m, 1H), 2.48 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 2.16 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 1.34 - 1.08 (m, 4H), 1.00 (s, 9H).
Compd 142		LCMS-ESI+: calculado para $C_{35}H_{35}ClF_6N_{10}O_3$: 793.2 (M+H+); Encontrado: 793.1 (M+H+).	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8.56 (d, *J* = 0.6 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.79 (dd, *J* = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 7.74 – 7.65 (m, 3H), 7.57-7.28(t, J=57.2 Hz, 1H), 7.52 – 7.43 (m, 2H), 5.68 (dd, *J* = 9.6, 4.8 Hz, 1H), 5.20 – 5.09 (m, 1H), 4.73 (dd, *J* = 11.6, 4.9 Hz, 1H), 3.81 (tt, *J* = 7.3, 3.8 Hz, 1H), 2.48 – 2.30 (m, 2H), 1.31 – 1.25 (m, 2H), 1.25 – 1.18 (m, 2H), 1.18 – 1.11 (m, 2H), 1.08 (m, 2H), 1.03 (s, 9H).

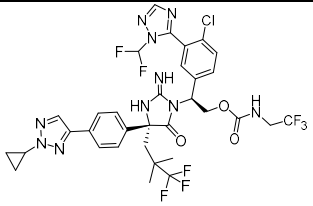
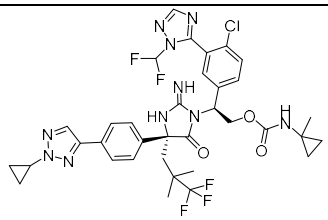
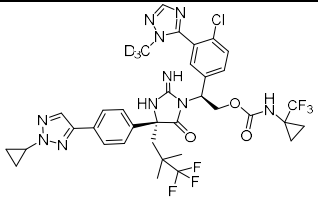
Compd 143		LCMS-ESI+: calculado para $C_{35}H_{35}ClF_6N_{10}O_3$: 793.2 (M+H+); Encontrado: 793.1 (M+H+).	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8.18 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.72 (dd, *J* = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.59 – 7.52 (m, 2H), 7.56-7.28 (t, J = 57 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.44-7.36 (m, 1H), 5.67 (dd, *J* = 9.5, 4.9 Hz, 1H), 5.14 (dd, *J* = 11.5, 9.5 Hz, 1H), 4.11 (tt, *J* = 7.5, 3.8 Hz, 1H), 2.43 – 2.28 (m, 2H), 1.37 – 1.31 (m, 2H), 1.27 (dt, *J* = 7.7, 3.8 Hz, 2H), 1.15 (td, *J* = 7.7, 5.4 Hz, 2H), 1.11 – 1.06 (m, 2H), 1.03 (s, 9H).
Compd 144		LCMS-ESI+: calculado para $C_{36}H_{36}ClF_6N_9O_3$: 792.2 (M+H+); Encontrado: 792.3 (M+H+).	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8.10 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.88 (dd, *J* = 1.6, 0.8 Hz, 1H), 7.65 – 7.55 (m, 3H), 7.49-7.20 (t, J=57 Hz, 1H), 7.27 – 7.20 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 5.67 (dd, *J* = 9.7, 4.9 Hz, 1H), 5.15 – 5.04 (m, 1H), 4.69 (dd, *J* = 11.6, 4.9 Hz, 1H), 3.73 (tt, *J* = 7.3, 3.9 Hz, 1H), 2.43 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 2.14 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 1.30 – 1.25 (m, 2H), 1.20 – 1.13 (m, 2H), 1.13 – 1.09 (m, 2H), 1.09 – 1.05 (m, 2H), 0.99 (s, 9H).
Compd 145		LCMS-ESI+: calculado para $C_{33}H_{30}Cl_2F_7N_9O_3$: 804.2 (M+H+); Encontrado: 804.2 (M+H+).	1H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8.40 (s, 1H), 8.05 (m, 2H), 7.60 - 7.03 (m, 9H), 5.47 (s, 1H), 5.00 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 4.76 - 4.61 (m, 1H), 3.13 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 2.93 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 1.61 (d, J = 6.3

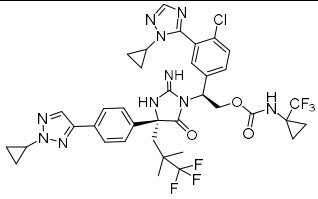
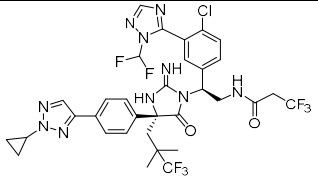
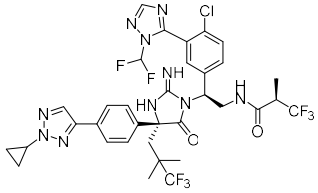
			Hz, 6H), 1.13 (d, J = 69.0 Hz, 4H).
Compd 146		LCMS-ESI+: calculado para $C_{35}H_{36}ClF_5N_{10}O_3$: 775.3 (M+H+); Encontrado: 775.4 (M+H+).	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8.00 (m, 2H), 7.77 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.62 – 7.42 (m, 4H), 7.32 (t, J = 57.2 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.66 (dd, J = 9.5, 5.0 Hz, 1H), 5.15 – 4.99 (m, 1H), 4.69 (dd, J = 11.5, 5.0 Hz, 1H), 4.12 (tt, J = 7.5, 3.8 Hz, 1H), 2.48 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 2.15 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 1.36 (tdd, J = 5.2, 4.4, 2.1 Hz, 2H), 1.28 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 1.19 – 1.12 (m, 2H), 1.08 (s, 2H), 1.00 (s, 9H).
Compd 147		LCMS-ESI+: calculado para $C_{34}H_{37}ClF_5N_{10}O_3$: 763.3 (M+H+); Encontrado: 763.4 (M+H+).	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8.01 (m, 2H), 7.88 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.83 - 7.70 (m, 2H), 7.63 - 7.51 (m, 2H), 7.53 - 7.44 (m, 2H), 7.27 (d, J = 57.2 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 5.74 (dd, J = 9.7, 4.9 Hz, 1H), 5.11 (dd, J = 11.6, 9.7 Hz, 1H), 4.73 (dd, J = 11.6, 5.0 Hz, 1H), 4.31 (q, J = 7.5 Hz, 1H), 4.12 (dt, J = 7.5, 3.7 Hz, 1H), 2.48 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 2.17 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 1.39 - 1.31 (m, 2H), 1.29 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.16 (tdd, J = 8.1, 5.1, 0.8 Hz, 2H), 1.01 (s, 9H).

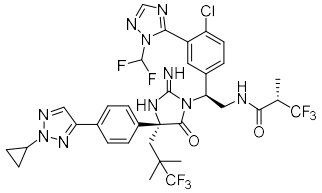
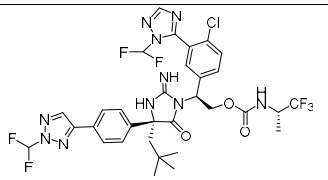
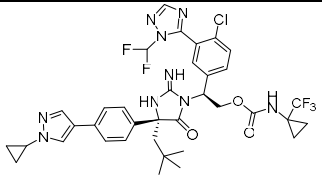
Compd 148		LCMS-ESI+: calculado para $C_{36}H_{37}ClF_6N_{10}O_3$: 807.3 (M+H+); Encontrado: 807.4 (M+H+).	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8.29 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 8.09 (dd, *J* = 8.6, 7.8 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.65 – 7.54 (m, 2H),7.50-7.20(t, J=57 Hz, 1H), 7.37-7.32(m, 2H), 7.17 (t, *J* = 1.2 Hz, 1H), 5.75 (dd, *J* = 9.6, 5.0 Hz, 1H), 5.15 – 5.05 (m, 1H), 4.78 – 4.71 (m, 1H), 4.38 – 4.25 (m, 1H), 2.76 (s, 1H), 2.49 (s, 6H), 2.47(d, J=15.2 Hz, 1H), 2.17 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 1.29 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.01 (s, 9H).
Compd 149		LCMS-ESI+: calculado para $C_{37}H_{38}ClF_5N_{10}O_3$: 801.3 (M+H+); Encontrado: 801.4 (M+H+).	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8.00 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.56 – 7.49 (m, 4H), 7.26 (t, J = 57 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 5.49 (s, 1H), 5.02 (dd, *J* = 11.2, 8.8 Hz, 1H), 4.66 (dd, *J* = 11.1, 5.8 Hz, 1H), 4.10 (tt, *J* = 7.5, 3.8 Hz, 1H), 2.37 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H), 2.06 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H), 1.39 – 1.32 (m, 2H), 1.21 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 1.18 – 1.10 (m, 2H), 1.03 (d, *J* = 2.5 Hz, 2H), 0.80 (s, 3H), 0.77 (s, 3H), 0.76-0.69 (m, 1H), 0.30 – 0.13 (m, 4H).
Compd 150		LCMS-ESI+: calculado para $C_{36}H_{38}ClF_5N_{10}O_3$: 789.3 (M+H+); Encontrado: 789.5 (M+H+).	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8.00 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.56 – 7.48 (m, 4H), 7.42 - 7.14 (t, J=57 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 5.57 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 5.08 (dd, *J* = 11.3, 8.9 Hz, 1H), 4.70 (dd, *J* = 11.4, 5.6 Hz,

			1H), 4.28 (p, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.10 (tt, *J* = 7.5, 3.8 Hz, 1H), 2.45 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 2.14 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 1.40 – 1.32 (m, 2H), 1.27 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.19 – 1.11 (m, 2H), 0.82 (s, 3H), 0.81(s, 3H), 0.76-0.69(m, 1H), 0.37 – 0.16 (m, 4H).
Compd 151		LCMS-ESI+: calculado para $C_{34}H_{34}ClF_8N_{10}O_3$: 817.2 (M+H+); Encontrado: 817.9 (M+H+).	1H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8.16 (d, J = 2.1 Hz, 3H), 7.81 - 7.52 (m, 5H), 7.51 - 7.22 (m, 3H), 6.36 (tt, J = 54.8, 4.0 Hz, 1H), 5.69 (dd, J = 9.6, 4.8 Hz, 1H), 5.23 - 5.07 (m, 1H), 4.91 (td, J = 13.8, 4.0 Hz, 2H), 4.74 (dd8, J = 11.5, 4.9 Hz, 1H), 2.53 - 2.21 (m, 2H), 1.26 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 1.03 (s, 11H).
Compd 152		LCMS-ESI+: calculado para $C_{35}H_{33}ClF_8N_{10}O_3$: 829.2 (M+H+); Encontrado: 829.2 (M+H+).	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8.00 (m, 2H), 7.92 - 6.96 (m, 9H), 5.68 (dd, J = 9.6, 4.8 Hz, 1H), 5.23 - 5.04 (m, 1H), 4.69 (dd, J = 11.8, 4.8 Hz, 1H), 4.12 (tt, J = 7.5, 3.8 Hz, 1H), 2.77 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 2.47 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 1.46 - 1.00 (m, 14H).
Compd 153		LCMS-ESI+: calculado para $C_{34}H_{33}ClF_8N_{10}O_3$, 817.2(M+H); Encontrado, 817.2(M+H).	1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8.00 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 7.87 - 7.78 (m, 2H), 7.63 - 7.42 (m, 5H), 7.34 - 7.04 (m, 2H), 5.75 (dd, *J* = 9.6, 5.0 Hz, 1H), 5.10 (dd, *J* = 11.7, 9.7 Hz, 1H), 4.75 (dd, *J* = 11.8, 5.1 Hz, 1H), 4.31 (hept, *J* = 7.7, 7.1 Hz, 1H), 4.12 (tt, *J* = 7.5, 3.8 Hz, 1H), 2.75 (d,

			J = 15.5 Hz, 1H), 2.47 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 1.42 - 1.08 (m, 14H).
Compd 154		LCMS-ESI+: calculado para $C_{35}H_{34}ClF_7N_{10}O_3$, 811.2(M+H); Encontrado 811.4(M+H).	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 7.99 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.55 – 7.51 (m, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.29 (t, *J* = 57 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.86-5.58 (m, 1H), 5.53 (s, 1H), 5.13 – 4.99 (m, 1H), 4.65 (dd, *J* = 11.3, 5.2 Hz, 1H), 4.18 – 4.02 (m, 1H), 2.50 – 2.20 (m, 2H), 1.37-1.32 (m, 2H), 1.26 – 1.22 (m, 2H), 1.19 – 1.03 (m, 4H), 1.01 (s, 3H), 0.98 (s, 3H).
Compd 155		LCMS-ESI+: calculado para $C_{35}H_{34}ClF_7N_{10}O_3$: 811.2 (M+H+); Encontrado: 811.4 (M+H+).	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8.00 (m, 2H), 7.84 – 7.75 (m, 2H), 7.61 – 7.47 (m, 4H), 7.32 (t, *J* = 57.2 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 5.77 (t, *J* = 56.7 Hz, 1H) 5.68 – 5.60 (m, 1H), 5.09 (dd, *J* = 11.6, 9.6 Hz, 1H), 4.69 (dd, *J* = 11.6, 4.9 Hz, 1H), 4.12 (tt, *J* = 7.5, 3.8 Hz, 1H), 2.74 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 2.45 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 1.39 – 1.32 (m, 2H), 1.19 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.18-1.13 (m, 2H), 1.09 – 1.04 (m, 2H), 0.95-0.85 (m, 2H).

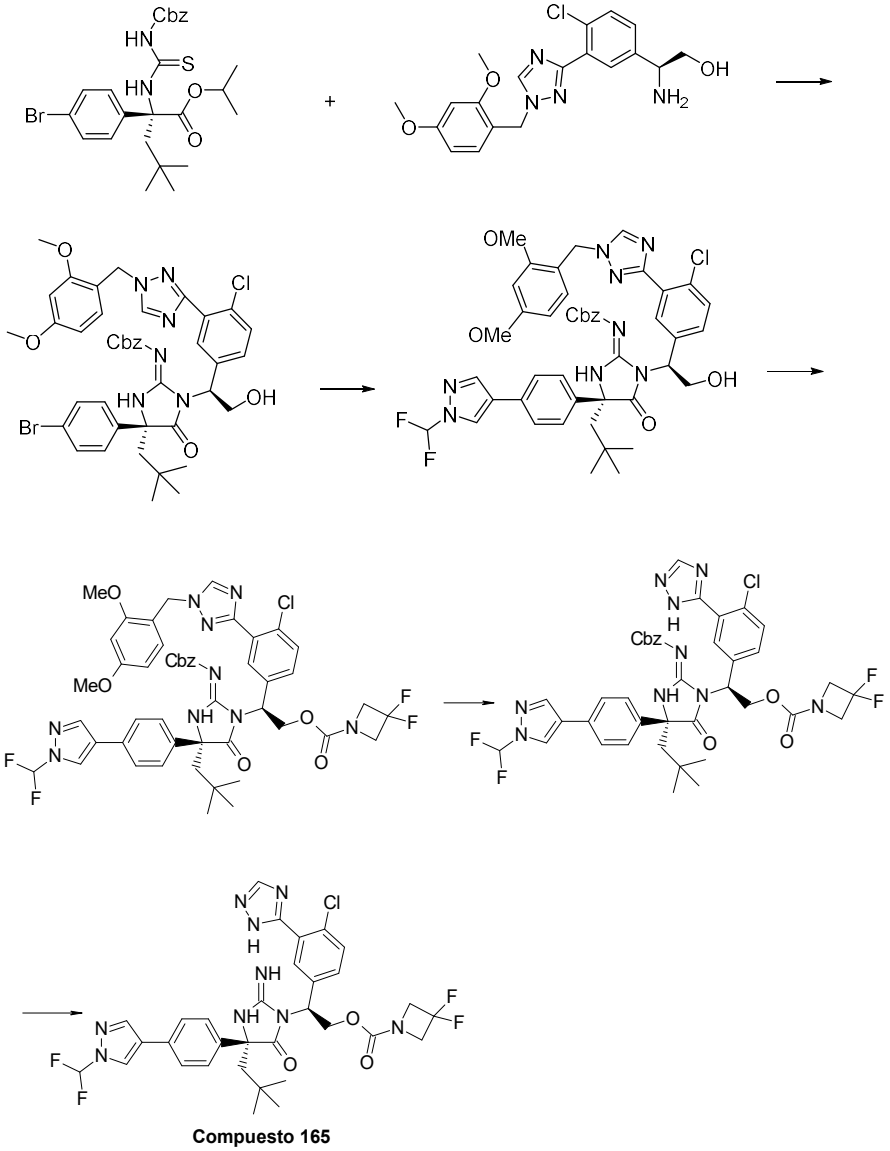
Compd 156		LCMS-ESI+: calculado para $C_{33}H_{31}ClF_8N_{10}O_3$, 803.2 (M+H); Encontrado 803.3 (M+H).	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8.00 (m, 2H), 7.81 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.60 – 7.52 (m, 2H), 7.50 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.32 (t, J = 57.2 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.69 (dd, J = 9.6, 4.8 Hz, 1H), 5.15 (dd, J = 11.7, 9.7 Hz, 1H), 4.75 (dd, J = 11.7, 4.9 Hz, 1H), 4.12 (tt, J = 7.5, 3.8 Hz, 1H), 3.88 – 3.71 (m, 2H), 2.75 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 2.45 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 1.39 – 1.33 (m, 2H), 1.19 (s, 6H), 1.16 (ddd, J = 7.3, 2.6, 0.9 Hz, 2H).
Compd 157		LCMS-ESI+: calculado para $C_{35}H_{36}ClF_5N_{10}O_3$, 775.3(M+H); Encontrado 775.6 (M+H).	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8.005 (s, 1H), 7.995 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.77(s, 1H), 7.61 – 7.37 (m, 4H), 7.46-7.17 (t-, J=57 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.59 (dd, J = 9.4, 5.0 Hz, 1H), 5.09 – 4.98 (m, 1H), 4.64 (dd, J = 11.6, 5.0 Hz, 1H), 4.11 (tt, J = 7.6, 3.8 Hz, 1H), 2.71 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 2.41 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 1.40 – 1.32 (m, 2H), 1.31 (s, 3H), 1.21 – 1.09 (m, 8H), 0.68 (s, 2H), 0.58 (d, J = 5.3 Hz, 2H).
Compd 158		LCMS-ESI+: calculado para $C_{35}H_{32}D_3ClF_6N_{10}O_3$, 796.3 (M+H); Encontrado 796.3 (M+H).	1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8.01 (s, 1H), 7.92 - 7.71 (m, 3H), 7.65 - 7.42 (m, 4H), 7.07 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.67 (dd, J = 9.6, 4.7 Hz, 1H), 5.12 (t, J = 10.6 Hz, 1H), 4.71 (dd, J = 11.7, 4.7 Hz, 1H), 4.12 (tt, J = 7.5, 3.8 Hz, 1H), 2.78 (d, J =

			15.5 Hz, 1H), 2.47 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 1.45 - 1.00 (m, 15H).
Compd 159		LCMS-ESI+: calculado para $C_{37}H_{37}ClF_6N_{10}O_3$, 819.3(M+H); Encontrado 819.4(M+H).	1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8.02 (s, 1H), 7.88 - 7.74 (m, 3H), 7.62 - 7.43 (m, 4H), 5.66 (dd, J = 9.5, 4.8 Hz, 1H), 5.18 - 5.05 (m, 1H), 4.71 (dd, J = 11.6, 4.8 Hz, 1H), 4.12 (tt, J = 7.6, 3.9 Hz, 1H), 2.79 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 2.47 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 1.40 - 1.00 (m, 18H).
Compd 160		LCMS-ESI+: calculado para $C_{33}H_{31}ClF_8N_{10}O_2$, 787.2(M+H); Encontrado 787.3(M+H).	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8.04 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.60 – 7.50 (m, 4H), 7.32 (t, J = 57.2 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.55 (s, 1H), 4.30 (dd, J = 14.1, 9.1 Hz, 1H), 4.18 – 4.06 (m, 1H), 3.98 (dd, J = 14.0, 6.0 Hz, 1H), 3.17 – 2.91 (m, 2H), 2.76 – 2.47 (m, 2H), 1.39 – 1.32 (m, 2H), 1.17 (s, 3H), 1.16 – 1.11 (m, 2H), 1.08 (s, 3H).
Compd 161		LCMS-ESI+: calculado para $C_{34}H_{33}ClF_8N_{10}O_2$, 801.2(M+H); Encontrado 801.5(M+H).	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8.01 (m, 2H), 7.82 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.57 – 7.52 (m, 4H), 7.32 (t, J = 57.2 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.62 (dd, J = 9.2, 5.6 Hz, 1H), 4.29 (dd, J = 14.0, 9.4 Hz, 1H), 4.12 (tt, J = 7.5, 3.8 Hz, 1H), 4.01 (dd, J = 14.0, 5.7 Hz, 1H), 3.26 – 3.08 (m, 1H), 2.66 (s, 2H), 1.39 – 1.32 (m, 2H), 1.29 (d, J = 7.1

			Hz, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.17 – 1.11 (m, 2H), 1.03 (s, 3H).
Compd 162		LCMS-ESI+: calculado para $C_{34}H_{33}ClF_8N_{10}O_2$, 801.2(M+H); Encontrado 801.6(M+H).	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8.04 (d, J = 0.4 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.81 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.53 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.45 – 7.16 (t, J = 57 Hz, 1H) 7.19 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.49 (dd, J = 8.6, 5.8 Hz, 1H), 4.39 (dd, J = 14.1, 8.6 Hz, 1H), 4.11 (tt, J = 7.5, 3.8 Hz, 1H), 3.96 (dd, J = 14.0, 5.8 Hz, 1H), 3.21 – 3.06 (m, 1H), 2.77 – 2.54 (m, 2H), 1.39 – 1.31 (m, 2H), 1.27 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.21 – 1.10 (m, 2H), 1.04 (s, 3H).
Compd 163		LCMS-ESI+: calculado para $C_{32}H_{32}ClF_7N_{10}O_3$, 773.2 (M+H); Encontrado 772.2 (M).	1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8.45 (s, 1H), 8.06 (d, J = 36.3 Hz, 2H), 7.75 - 7.05 (m, 10H), 5.73 (dd, J = 9.6, 5.0 Hz, 1H), 5.10 (dd, J = 11.6, 9.7 Hz, 1H), 4.74 (dd, J = 11.6, 5.1 Hz, 1H), 4.30 (p, J = 7.2 Hz, 1H), 2.46 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 2.16 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 1.29 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.01 (s, 9H).
Compd 164		LCMS-ESI+: calculado para $C_{36}H_{37}ClF_5N_9O_3$, 774.3(M+H); Encontrado 774.3(M+H).	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8.06 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.82 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.61 – 7.48 (m, 4H), 7.47-7.19 (t, J= 57Hz, 1H), 7.39-7.35 (m, 2H), 7.12 (s, 1H), 5.66 (dd, J = 9.6, 5.0 Hz, 1H), 5.09 (t, J =

			10.6 Hz, 1H), 4.69 (dd, *J* = 11.5, 5.0 Hz, 1H), 3.76 – 3.66 (m, 1H), 2.47 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 2.14 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 1.30-1.25 (m, 2H), 1.18 – 1.12 (m, 2H), 1.11 – 1.05 (m, 4H), 1.00 (s, 9H).

Ejemplo 48: Preparación del Compuesto 165



Compuesto 165

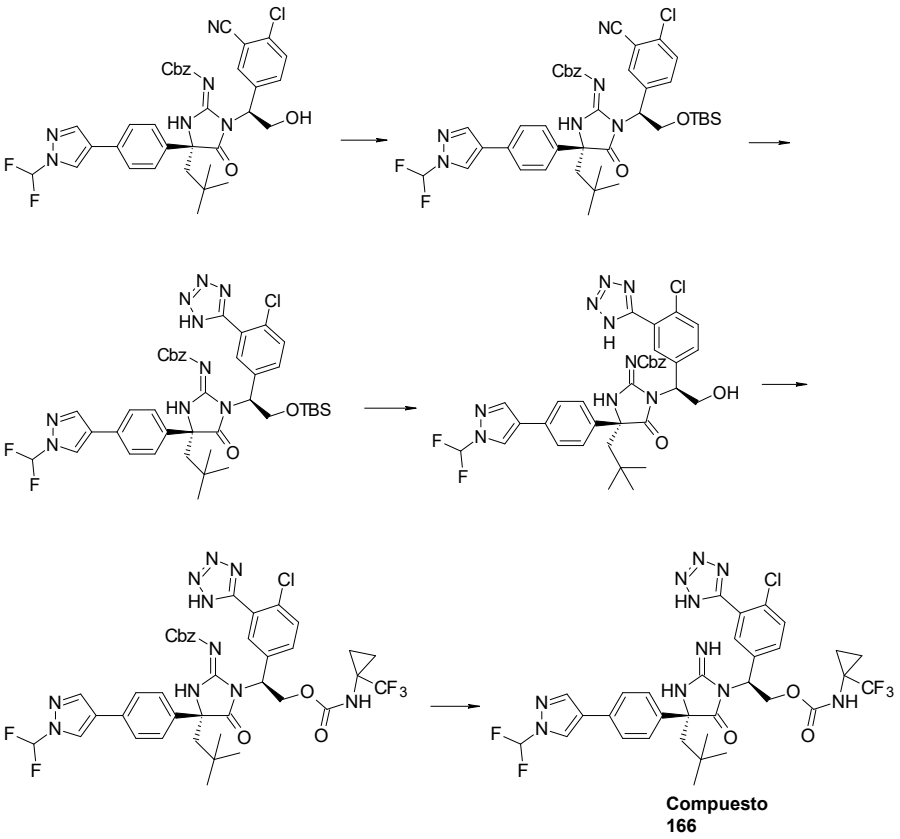
Preparación de **3,3-difluoroazetidina-1-carboxilato de (*S*)-2-((*R*)-2-(((benciloxi) carbonil)imino)-4-(4-(1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-4-neopentil-5-**

oxoimidazolidin-1-il)-2-(4-cloro-3-(1-(2,4-dimetoxibencil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)fenil)etilo: 3,3-difluoroazetidina-1-carboxilato de (*S*)-2-((*R*)-2-(((benciloxi) carbonil)imino)-4-(4-(1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-4-neopentil-5-oxoimidazolidin-1-il)-2-(4-cloro-3-(1-(2,4-dimetoxibencil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)fenil)etil fue preparado siguiendo el procedimiento de preparación de ((*R*)-1-((*S*)-1-(4-cloro-3-(3-metilpiridin-2-il)fenil)-2-((ciclopropilcarbamoil)oxi)etil)-4-(4-(1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-fluorofenil)-4-neopentil-5-oxoimidazolidin-2-ilidina)carbamato de bencilo descrito en el **Ejemplo 12**, excepto que hidrocloruro de (*S*)-2-amino-2-(4-cloro-3-(1-(2,4-dimetoxibencil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)fenil)etan-1-ol fue usado en lugar de (*S*)-2-amino-2-(4-cloro-3-(3-metilpiridin-2-il)fenil)etan-1-ol y 3,3-difluoroazetidina fue usada en lugar de ciclopropilamina.

Preparación de **3,3-difluoroazetidina-1-carboxilato de (*S*)-2-((*R*)-2-(((benciloxi) carbonil)imino)-4-(4-(1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-4-neopentil-5-oxoimidazolidin-1-il)-2-(4-cloro-3-(1*H*-1,2,4-triazol-5-il)fenil)etil**: Una mezcla de 3,3-difluoroazetidina-1-carboxilato de (*S*)-2-((*R*)-2-(((benciloxi)carbonil)imino)-4-(4-(1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-4-neopentil-5-oxoimidazolidin-1-il)-2-(4-cloro-3-(1-(2,4-dimetoxibencil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)fenil)etil (129 mg, 0,13 mmol) y dihidrato de sulfato de amonio cérico (1650 mg, 2,62 mmol) en agua (5 mL) y acetonitrilo (5 mL) fue calentada a 60 °C por 3 h. La mezcla de reacción se enfrío a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente de AcOEt/ hexanos 0-100%) para dar el producto

Preparación del **Compuesto 165**: Una mezcla de 3,3-difluoroazetidina-1-carboxilato de (*S*)-2-((*R*)-2-(((benciloxi)carbonil)imino)-4-(4-(1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-4-neopentil-5-oxoimidazolidin-1-il)-2-(4-cloro-3-(1*H*-1,2,4-triazol-5-il)fenil)etil en DCM (0,5 mL) y TFA (1 mL) fue calentada a 40 °C por 16 h. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo/agua, ambos con TFA al 0,1%) para dar el producto.

Ejemplo 49: Preparación del Compuesto 166



Preparación de **((*R*)-1-((*S*)-2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-1-(4-cloro-3-cianofenil)etil)-4-(4-(1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-4-neopentil-5-oxoimidazolidin-2-ilidina) carbamato de bencilo**: A una solución de ((*R*)-1-((*S*)-1-(4-cloro-3-cianofenil)-2-hydroxietil)-4-(4-(1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-4-neopentil-5-oxoimidazolidin-2-ilidina)carbamato de bencilo (110 mg, 0,16 mmol) en DCM (3,0 mL) se añadió imidazol (33 mg, 0,49 mmol) y cloruro de *tert*-butildimetilsilil (49 mg, 0,33 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se trató con una solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente de AcOEt/ hexanos al 0-100%) para dar el producto.

Preparación de **((*R*)-1-((*S*)-2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-1-(4-cloro-3-(1*H*-tetrazol-5-il)fenil)etil)-4-(4-(1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-4-neopentil-5-oxoimidazolidin-2-ilidina)carbamato de bencilo**: Una mezcla de ((*R*)-1-((*S*)-2-((*tert*-

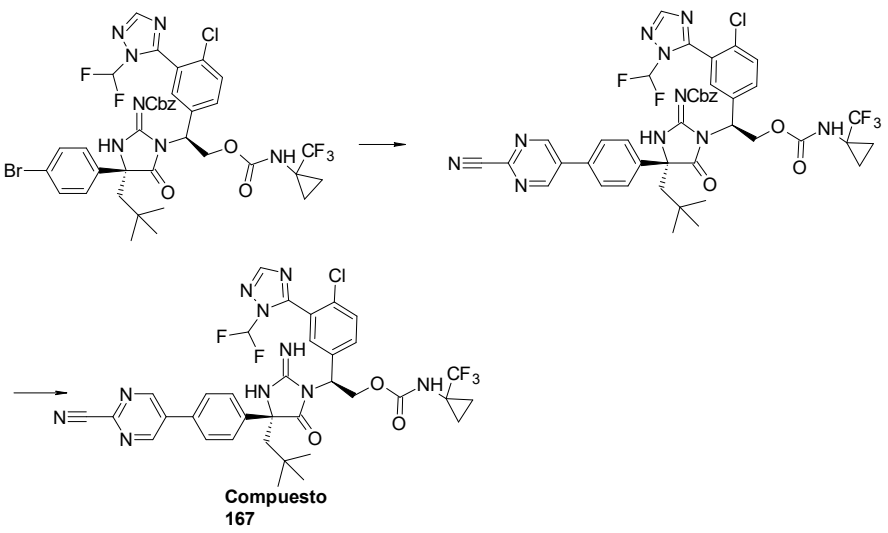
butildimetilsilil)oxi)-1-(4-cloro-3-cianofenil)etil)-4-(4-(1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-4-neopentil-5-oxoimidazolidin-2-ilidina)carbamato de bencilo (30 mg, 0,038 mmol), azidotrimetilsilano (0,05 mL, 0,38 mmol) y óxido de *di*-n-butilestaño (3,8 mg, 0,015 mmol) en tolueno (1,0 mL) fue calentada a 90 °C por 1 h. Luego, a la mezcla se le añadió azidotrimetilsilano (0,05 ml, 0,38 mmol) y óxido de di-n-butilestaño (3,8 mg, 0,015 mmol) y la reacción se agitó a 90ºC durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente de AcOEt / hexanos al 0-100%) para dar el producto.

Preparación de **((*R*)-1-((*S*)-1-(4-cloro-3-(1*H*-tetrazol-5-il)fenil)-2-hidroxietil)-4-(4-(1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-4-neopentil-5-oxoimidazolidin-2-ilidina) carbamato de bencilo**: Una mezcla de ((*R*)-1-((*S*)-2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-1-(4-cloro-3-(1*H*-tetrazol-5-il)fenil)etil)-4-(4-(1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-4-neopentil-5-oxoimidazolidin-2-ilidina)carbamato de bencilo (18 mg, 0,022 mmol), fluoruro de tetrabutilamonio en THF (1,0M, 0,04 mL) y ácido acético (0,007 mL, 0,13 mmol) en THF (1,0 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo/agua, ambos con TFA al 0,1%) para dar el producto.

Preparación de **((*R*)-1-((*S*)-1-(4-cloro-3-(1*H*-tetrazol-5-il)fenil)-2-(((1-(trifluorometil) ciclopropil)carbamoil)oxi)etil)-4-(4-(1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-4-neopentil-5-oxoimidazolidin-2-ilidina)carbamato de bencilo**: Una mezcla de ((*R*)-1-((*S*)-1-(4-cloro-3-(1*H*-tetrazol-5-il)fenil)-2-hydroxietil)-4-(4-(1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-4-neopentil-5-oxoimidazolidin-2-ilidina)carbamato de bencilo (7 mg, 0,0097 mmol), 1-isocianato-1-(trifluorometil)ciclopropano en tolueno (1,13 M, 0,086 mL) y CuCl (0,96 mg, 0,0097 mmol) en DCM (0,5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente de AcOEt / hexanos al 0-100%) para dar el producto.

Preparación del **Compuesto 166**: Una solución de ((*R*)-1-((*S*)-1-(4-cloro-3-(1*H*-tetrazol-5-il)fenil)-2-(((1-(trifluorometil)ciclopropil)carbamoil)oxi)etil)-4-(4-(1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-4-neopentil-5-oxoimidazolidin-2-ilidina)carbamato de bencilo (8 mg, 0,0092 mmol) en TFA (1,0 mL) se agitó a 60ºC durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo / agua, ambos con 0,1% de TFA) para dar el producto.

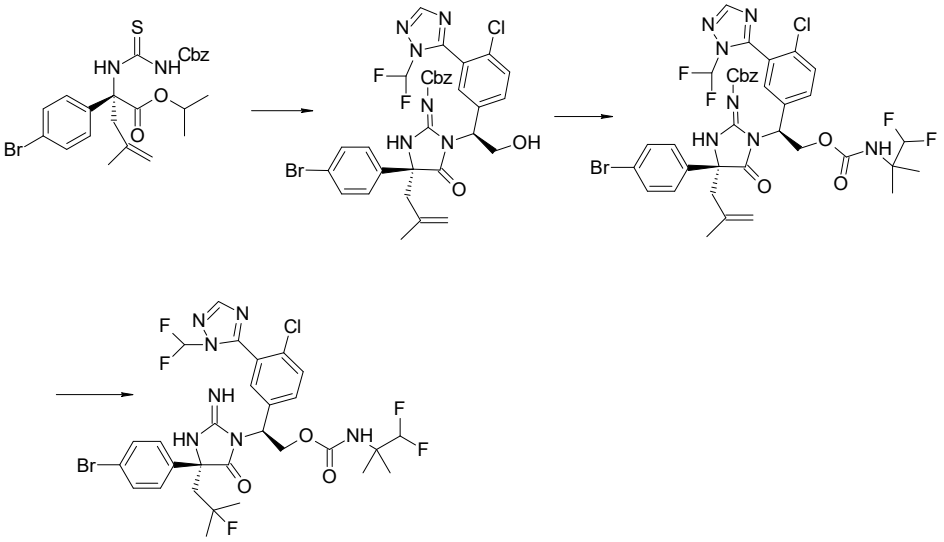
Ejemplo 50: Preparación del Compuesto 167



Preparación del **Compuesto 167**: Una solución de ((*R*)-4-(4-bromofenil)-1-((*S*)-1-(4-cloro-3-(1-(difluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)fenil)-2-(((1-(trifluorometil)ciclopropil) carbamoil) oxi)etil)-4-neopentil-5-oxoimidazolidin-2-ilidina)carbamato de bencilo (0,03 g, 0,034 mmol) en dioxano (4 mL) y agua (0,6 mL) se añadió éster pinacol del ácido 2-cianopirimidina-5-borónico (0,04 g, 0,017 mol), tetrakis (trifenilfosfina) de paladio(0) (6 mg, 0,0017 mol) y carbonato de potasio (11 mg, 0,017 mmol) se agitó a 85 °C por 1 h. La mezcla de reacción se trató con una solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío. La mezcla cruda se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (AcOEt / hexanos) para dar el producto (1-(trifluorometil)ciclopropil)carbamato de (*S*)-2-((*R*)-2-(((benciloxi)carbonil)imino)-4-(4-(2-cianopirimidin-5-il)fenil)-4-neopentil-5-oxoimidazolidin-1-il)-2-(4-cloro-3-(1-(difluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)fenil)etil.

Luego, este compuesto se disolvió en diclorometano (1 ml) y ácido trifluoroacético (3 ml). La mezcla se calentó a 60ºC durante 2 h. La mezcla se concentró y se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo /agua, ambos conteniendo TFA al 0,1%) para dar el producto.

Ejemplo 51: Preparación del Compuesto 168



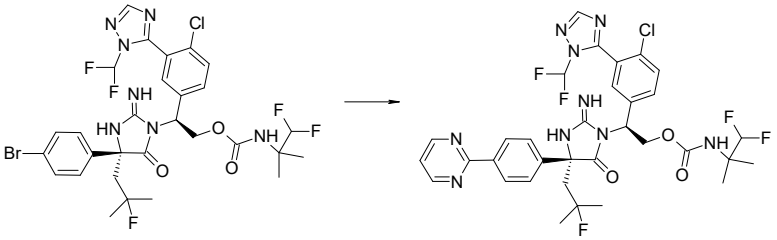
Compuesto 168

Preparación de **(1,1-difluoro-2-metilpropan-2-il)carbamato de (*S*)-2-((*R*)-2-(((benciloxi) carbonil)imino)-4-(4-bromofenil)-4-(2-metilallil)-5-oxoimidazolidin-1-il)-2-(4-cloro-3-(1-(difluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)fenil)etil**: (1,1-difluoro-2-metilpropan-2-il)carbamato de (*S*)-2-((*R*)-2-(((benciloxi)carbonil)imino)-4-(4-bromofenil)-4-(2-metilalil)-5-oxoimidazo lidin-1-il)-2-(4-cloro-3-(1-(difluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)fenil)etil fue preparado siguiendo el procedimiento para preparar ((*R*)-1-((*S*)-1-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-(((1-(trifluorometil)ciclopropil)carbamoil) oxi)etil)-4-(4-(1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-4-neopentil-5-oxoimidazolidin-2-ilidina)carbamato de bencilo descrito en el **Ejemplo 20**, excepto que (*S*)-2-amino-2-(3-(1-(difluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)-4-fluorofenil)etan-1-ol fue usado en lugar de (*S*)-2-amino-2-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)etan-1-ol y 1,1-difluoro-2-isocianato-2-metilpropano fue usado en lugar de1-isocianato-1-(trifluorometil)ciclopropano.

Preparación del **Compuesto 168**: (1,1-difluoro-2-metilpropan-2-il)carbamato de (*S*)-2-((*R*)-2-(((benciloxi)carbonil)imino)-4-(4-bromofenil)-4-(2-metilalil)-5-oxoimidazolidin-1-il)-2-(4-cloro-3-(1-(difluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)fenil)etil (200 mg, 0,23 mol) se trató con HF-urea (70%, 8 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La mezcla de reacción se añadió a una botella con solución saturada de $NaHCO_3$ y DCM en un baño de hielo. Las dos fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron (sobre Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El

residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH al 0-10% en (3/1) DCM/hexanos) para dar el producto.

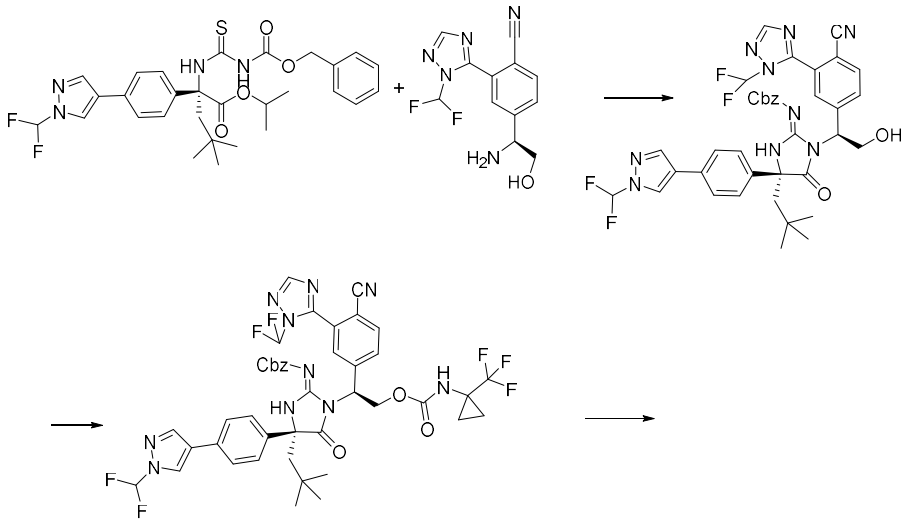
Ejemplo 52: Preparación del Compuesto 169

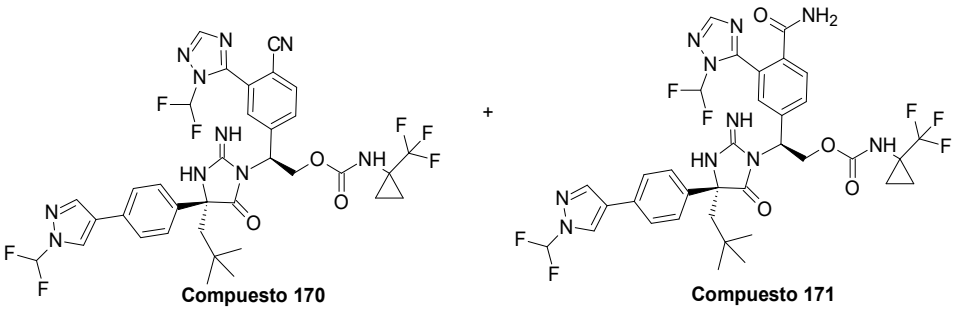


Compuesto 169

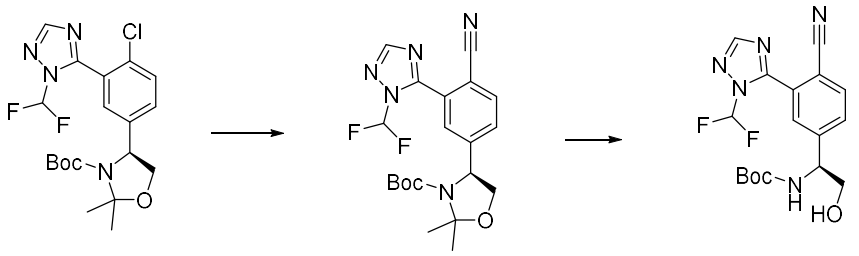
Preparación del **Compuesto 169**: A una solución purgada de argón de (1,1-difluoro-2-metilpropan-2-il)carbamato de (*S*)-2-((*R*)-4-(4-bromofenil)-4-(2-fluoro-2-metilpropil)-2-imino-5-oxoimidazolidin-1-il)-2-(4-cloro-3-(1-(difluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)fenil)etil (95 mg, 0,13 mmol) en dioxano (3,0 mL) se añadió 2-(tributilestannil) pirimidina (75 mg, 0,19 mmol) y $Pd(t\text{-}Bu_3P)_2$ (17 mg, 0,033 mmol). La mezcla de reacción se burbujeó con argón durante 2 min, y se agitó a 90ºC durante 20 min. La mezcla de reacción se trató con solución acuosa de KF y AcOEt. La fase orgánica se separó y se concentró. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo/ H_2O, ambos con 0,1% de TFA) para dar el producto.

Ejemplo 53: Preparación del Compuesto 170 y Compuesto 171





Compuesto 170 + Compuesto 171



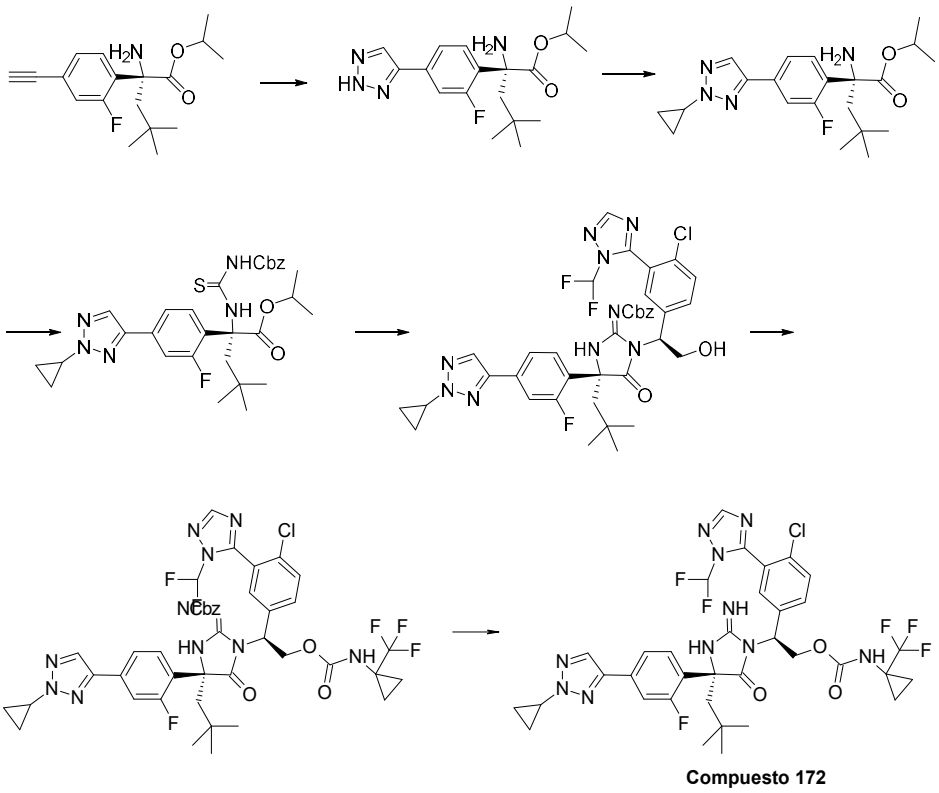
Compuesto 170 y **Compuesto 171** fueron preparados siguiendo el procedimiento para preparar el **Compuesto 20**, excepto que (*S*)-4-(1-amino-2-hidroxietil)-2-(1-(difluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)benzonitrilo fue usado en lugar de hidrocloruro de (*S*)-2-amino-2-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)etan-1-ol. Para la desprotección final de Cbz, TFA puro se usó en lugar de tribromuro de boro y la mezcla de reacción se calentó a 60 ° C durante 2 h. Los dos productos fueron separados por HPLC.

Preparación de **(*S*)-4-(4-ciano-3-(1-(difluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)fenil)-2,2-dimetiloxazolidine-3-carboxilato de *tert*-butilo**: Una mezcla de (*S*)-4-(4-cloro-3-(1-(difluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)fenil)-2,2-dimetiloxazolidina-3-carboxilato de *tert*-butilo (0,3 g, 0,7 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2', 6'-dimetoxibifenil (61 mg, 0,14 mmol), tris(dibencilidenacetona) de dipaladio (0) (256 mg, 0,28 mmol), cianuro de zinc (493 mg, 4,21 mmol) y carbonato de potasio (290 mg, 2,1 mmol) en DMF (1 mL) se lavó con argón durante 15 minutos y luego se calentó a 120 ° C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se filtró a través de Celita. La torta de filtrado se lavó con acetato de etilo. El filtrado y el lavado se combinaron, se concentraron y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de AcOEt / hexanos al 0-100%) para dar el producto.

Preparación de **(*S*)-(1-(4-ciano-3-(1-(difluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)fenil)-2-hydroxietil)carbamato de *tert*-butilo**: Una solución (*S*)-4-(4-ciano-3-(1-(difluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)fenil)-2,2-dimetiloxazolidin-3-carboxilato de *tert*-

butilo (41,3 mg, 0,098 mmol) en ácido trifluoroacético /agua (3: 1, 4 ml) agitado a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se concentró a sequedad. El material crudo se usó directamente en la siguiente reacción sin purificación adicional.

Ejemplo 54: Preparación del Compuesto 172



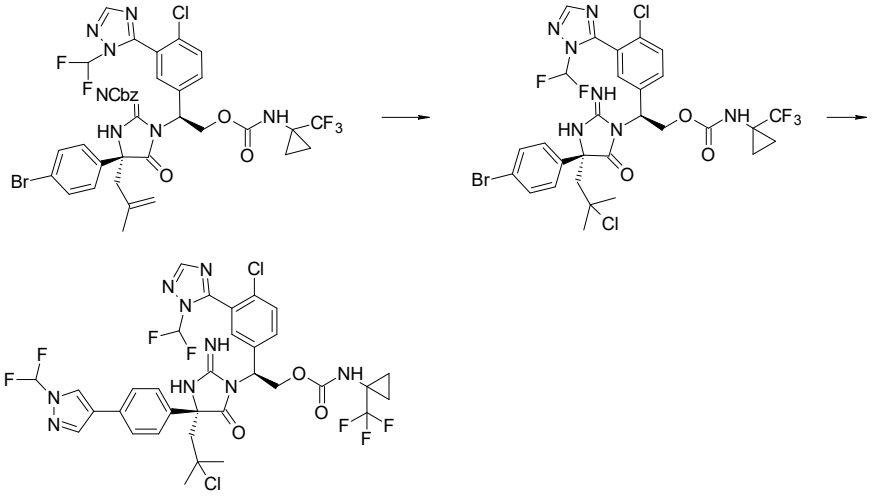
Preparación de **(*R*)-2-amino-2-(2-fluoro-4-(1*H*-1,2,3-triazol-4-il)fenil)-4,4-dimetilpentanoato de isopropilo**: A una solución de (*R*)-2-amino-2-(4-etinil-2-fluorofenil)-4,4-dimetilpentanoato de isopropilo (320 mg, 1,05 mmol) en THF (4 mL) se añadió azidotrimetilsilano (0,2 mL, 1,45 mmol) y tiofeno-2-carboxilato de cobre(I) (41 mg, 0,16 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Adicional azidotrimetilsilano (0,2 mL, 1,45 mmol) y tiofeno-2-carboxilato de cobre(I) (41 mg, 0,16 mmol) se añadieron y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante otros 30 minutos. Se agregaron azidotrimetilsilano adicional (0,8 ml, 5,8 mmol) y tiofeno-2-carboxilato de cobre(I) (41 mg, 0,16 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó luego con AcOEt y $NaHCO_3$ acuoso saturado. Las dos fases se separaron y la fase acuosa se extrajo adicionalmente con AcOEt. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera y se concentró. El residuo

se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente de AcOEt/ hexanos al 0-100%) para dar el producto.

Preparación de **(*R*)-2-amino-2-(4-(1-ciclopropil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-2-fluorofenil)-4,4-dimetilpentanoato de isopropilo:** Una mezcla de (*R*)-2-amino-2-(2-fluoro-4-(1*H*-1,2,3-triazol-4-il)fenil)-4,4-dimetilpentanoato de isopropilo (116 mg, 0,33 mmol), ácido ciclopropilboronico (85%, 376 mg, 3,72 mmol), acetato cúprico (181 mg, 1,0 mmol), *N*,*N*-diisopropiletilamina (0,70 mL, 4,0 mmol) y piridina (0,32 mL, 4,0 mmol) se calentó a 100ºC durante 6 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de una capa de Celita. El filtrado se diluyó con AcOEt, se lavó con una solución de cloruro de litio al 3% y luego con cloruro de amonio acuoso saturado. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (AcOEt/ hexanos) para dar el producto (20 mg, 15%).

Compuesto 172 luego se preparó siguiendo el procedimiento para preparar el **Ejemplo 20**, excepto que (*R*)-2-amino-2-(4-(1-ciclopropil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-2-fluorofenil)-4,4-dimetilpentanoato de isopropilo fue usado en lugar de (*R*)-2-(3-((benciloxi)carbonil)tioureido)-2-(4-(1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-4,4-dimetilpentanoato de isopropilo y (*S*)-2-amino-2-(3-(1-(difluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)-4-fluorofenil)etan-1-ol fue usado en lugar de(*S*)-2-amino-2-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)etan-1-ol.

Ejemplo 55: Preparación del Compuesto 173



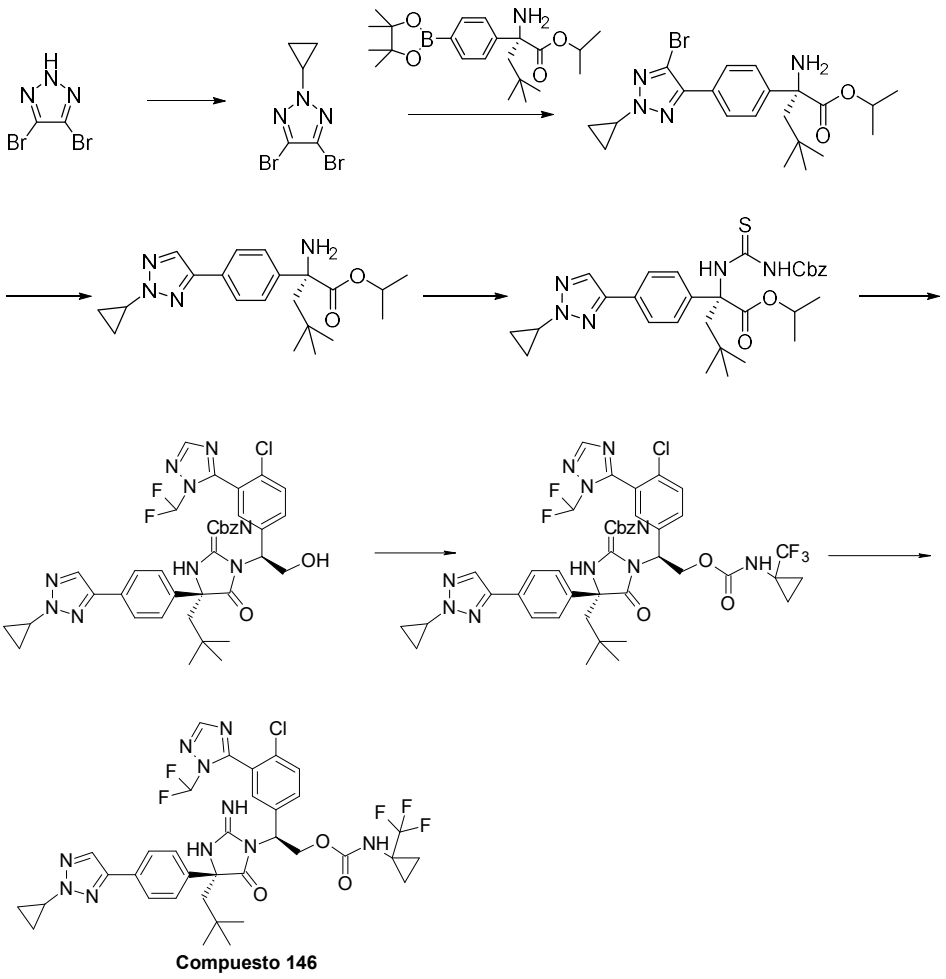
Compuesto 173

Preparación de **(1-(trifluorometil)ciclopropil)carbamato de (*S*)-2-((*R*)-4-(4-bromofenil)-4-(2-cloro-2-metilpropil)-2-imino-5-oxoimidazolidin-1-il)-2-(4-cloro-3-(1-(difluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)fenil)etil**: Una solución de ((*R*)-4-(4-bromofenil)-1-((*S*)-1-(4-cloro-3-(1-(difluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)fenil)-2-(((1-(trifluorometil)ciclopropil)carbamoil)oxi) etil)-4-(2-metilalil)-5-oxoimidazolidin-2-ilidina)carbamato de bencilo (100 mg, 0,12 mmol) y metanol (0,047 mL, 0,15 mol) en DCM (2 mL) se enfrió bajo nitrógeno en un baño de hielo. Se añadió gota a gota tetracloruro de titanio en DCM (1,0 M, 0,063 ml) a la solución olefínica enfriada y la reacción se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se pasó por una columna de alúmina de 2 cm x 3 cm, eluyendo con diclorometano, y el disolvente se eliminó para dar el producto.

Preparación del **Compuesto 173**: A una solución de (1-(trifluorometil)ciclopropil)carbamato de (*S*)-2-((*R*)-4-(4-bromofenil)-4-(2-cloro-2-metilpropil)-2-imino-5-oxoimidazolidin-1-il)-2-(4-cloro-3-(1-(difluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)fenil)etil (10 mg, 0,013 mmol) en dioxano (1 mL) y agua (0,15 mL) se añadieron 1-(difluorometil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (16 mg, 0,065 mmol), tetrakis (trifenilfosfina) de paladio(0) (3,7 mg, 0,0033 mmol) y carbonato de potasio (9 mg, 0,065 mol). La mezcla de reacción se agitó a 85ºC durante 1 h. La mezcla de reacción se trató con una solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío.

La mezcla cruda se purificó por columna de gel de sílice (gradiente de 0-10% de DCM / hexanos (2: 1) y metanol) para dar el producto.

Ejemplo 56: Preparación del Compuesto 146



Compuesto 146

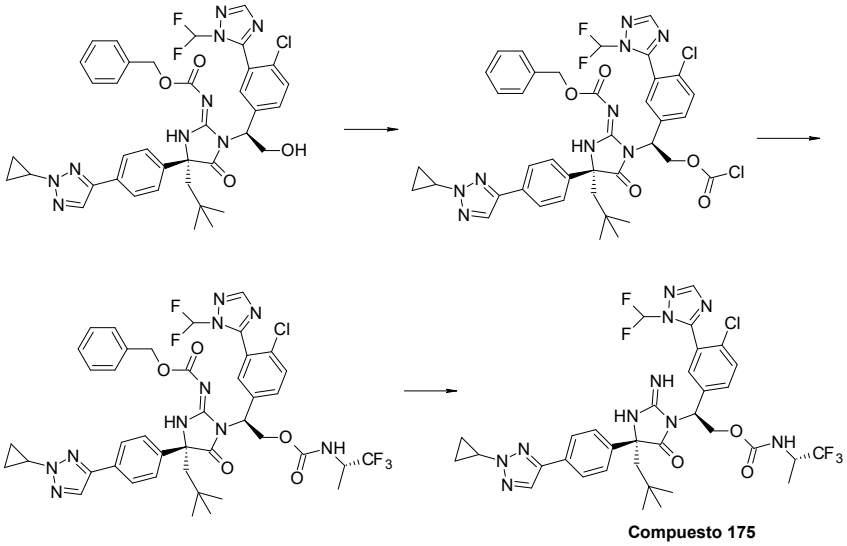
Preparación de **4,5-dibromo-2-ciclopropil-2*H*-1,2,3-triazol**: Una mezcla de 4,5-dibromo-2*H*-1,2,3-triazol (95%, 10 g, 42 mmol), ácido ciclopropilboronico (7,2 g, 84 mmol), acetato cúprico (anhidro , 7,6 g, 42 mmol), 2,2'-bipiridil (6,6 g, 42 mmol), carbonato de sodio (8,9 g, 84 mmol) en DCE (15 mL) se agitó a 75ºC durante la noche. Luego la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de isopropilo y se lavó secuencialmente con una solución saturada de cloruro de amonio, una solución de HCl 1 M y una solución saturada de $NaHCO_3$. La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con un gradiente de AcOEt / hexanos al 0-100%, para dar el producto.

Preparación de **(*R*)-2-amino-2-(4-(5-bromo-2-ciclopropil-2*H*-1,2,3-triazol-4-il)fenil)-4,4-dimetilpentanoato de isopropilo**: A una solución de 4,5-dibromo-2-ciclopropil-2*H*-1,2,3-triazol (433 mg, 1,63 mmol) y (*R*)-2-amino-2-(3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-4,4-dimetilpentanoato de isopropilo (300 mg, 0,77 mmol) en dioxano (2 mL) y agua (0,35 mL) se añadieron $Pd(PPh_3)_4$ (178 mg, 0,15 mmol), K_2CO_3 (200 mg, 1,45 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90ºC durante 1 h. La mezcla de reacción se trató con una solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente de AcOEt / hexanos al 0-100%) para dar el producto.

Preparación de **(*R*)-2-amino-2-(4-(2-ciclopropil-2*H*-1,2,3-triazol-4-il)fenil)-4,4-dimetilpentanoato de isopropilo**: La mezcla de reacción de (*R*)-2-amino-2-(4-(5-bromo-2-ciclopropil-2*H*-1,2,3-triazol-4-il)fenil)-4,4-dimetilpentanoato de isopropilo (70%, 450 mg, 0,7 mmol) y Pd/C (5%, 275 mg) en etanol (5 mL) y alcohol isopropílico (5 mL) se agitó a temperatura ambiente con un globo de hidrógeno durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celita. El filtrado se concentró y se usó directamente en la siguiente reacción.

Compuesto 146 fue preparado siguiendo el procedimiento de preparación del **Ejemplo 44**, excepto que (*S*)-2-amino-2-(4-cloro-3-(1-(difluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)fenil)etan-1-ol fue usado en lugar de hidrocloruro de (*S*)-2-amino-2-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)etan-1-ol y isocianato-1-(trifluorometil)ciclopropano fue usado en lugar de1-isocianato-1-metilciclopropano.

Ejemplo 57: Preparación del Compuesto 175

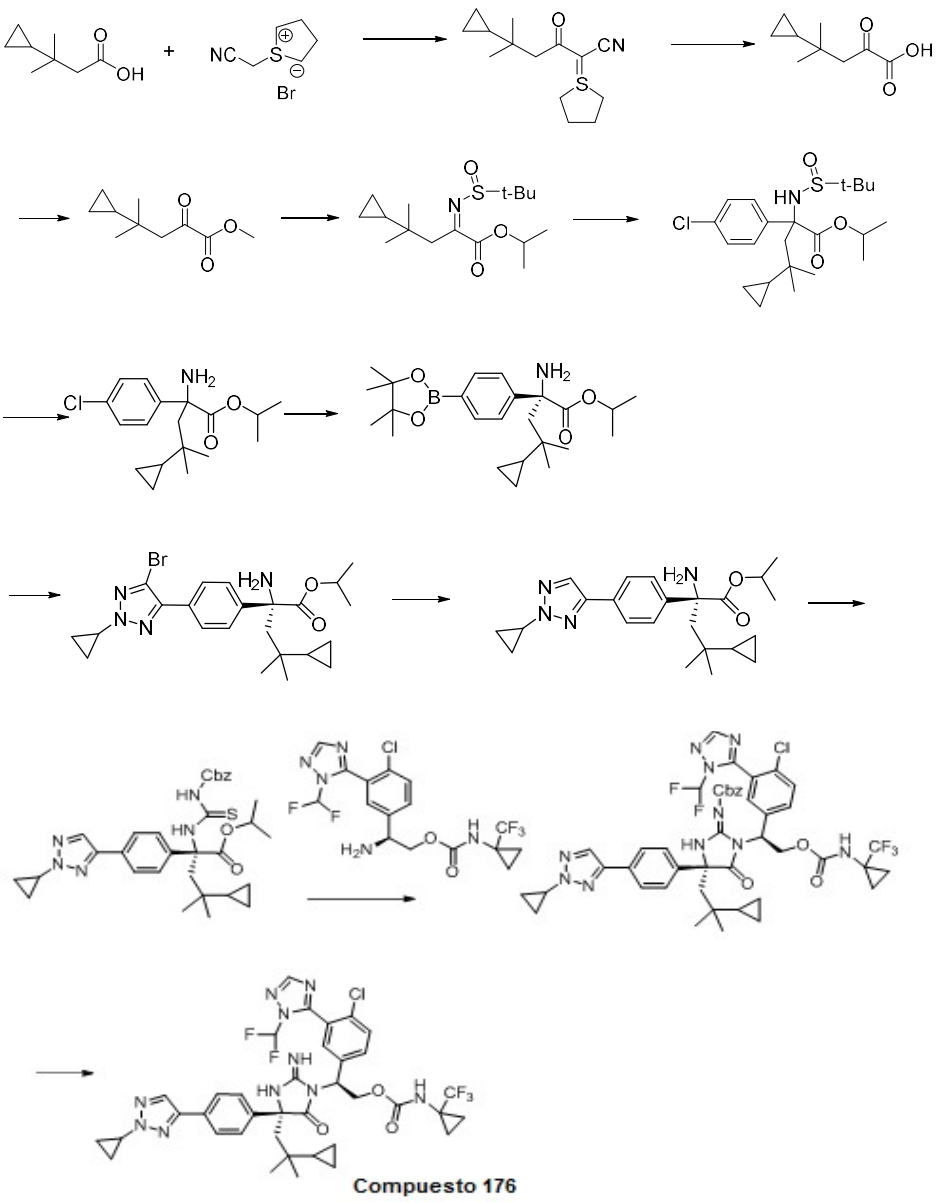


Preparación de **((*R*)-1-((*S*)-1-(4-cloro-3-(1-(difluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)fenil)-2-((((*S*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)carbamoil)oxi)etil)-4-(4-(2-ciclopropil-2*H*-1,2,3-triazol-4-il)fenil)-4-neopentil-5-oxoimidazolidin-2-ilidina)carbamato de bencilo** : A una solución de ((*R*)-1-((*S*)-1-(4-cloro-3-(1-(difluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)fenil)-2-hydroxietil)-4-(4-(2-ciclopropil-2*H*-1,2,3-triazol-4-il)fenil)-4-neopentil-5-oxoimidazolidin-2-ilidina)carbamato de bencilo (54 mg, 0,071 mmol) en DCM (3 mL) se añadió 2,6-*di*-*tert*-butil-4-metilpiridina (0,06 mL, 0,43 mmol) y trifosgeno (12,7 mg, 0,043 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Luego se añadieron a la mezcla *N*,*N*-diisopropiletilamina (0,04 mL, 0,21 mmol) y (S)-1,1,1-trifluoro-2-propilamina (0,04 g, 0,35 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con AcOEt y se lavó con una solución saturada de cloruro de amonio. La fase orgánica se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente de AcOEt / hexanos al 0-100%) para dar el producto.

Preparación del **Compuesto 175**: Una solución de ((*R*)-1-((*S*)-1-(4-cloro-3-(1-(difluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)fenil)-2-((((*S*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)carbamoil)oxi)etil)-4-(4-(2-ciclopropil-2*H*-1,2,3-triazol-4-il)fenil)-4-neopentil-5-oxoimidazolidin-2-ilidina)carbamato de bencilo (58 mg, 0,064 mmol) en TFA (2 mL) se agitó a 45ºC durante la noche. La mezcla de reacción luego se concentró y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo/agua, ambos conteniendo TFA al 0,1%)

para dar el producto.

Ejemplo 58: Preparación del Compuesto 176



Preparación de **5-ciclopropil-5-metil-3-oxo-2-(tetrahidro-1-tiofen-1-ilidina) hexanonitrilo**: Ácido 3-Ciclopropil-3-metilbutanoico (3,0 g, 0,021 mol) y hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HATU) (10,3 g, 0,032 mol) se suspendieron en CH_2Cl_2 (3 mL). Luego *N*,*N*-diisopropiletilamina

(11 mL, 0,063 mol) y bromuro de cianosulfonio (6,59 g, 0,032 mol) se añadieron para dar una suspensión amarilla. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y luego se vertió en NH_4Cl acuoso saturado. Después de separar las fases, la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (AcOEt / hexanos) para dar el producto.

Preparación de **ácido 4-ciclopropil-4-metil-2-oxopentanoico**: 5-ciclopropil-5-metil-3-oxo-2-(tetrahidro-1-tiofen-1-ilidina)hexanonitrilo (5,3 g, 21 mmol) fue disuelto en THF (80 mL) y H_2O (40 mL). Oxone (26 g, 42 mmol) se añadió y la suspensión blanca se agitó vigorosamente durante 30 min. La mezcla de reacción se vertió entonces en agua y dietil éter. Después de separar las fases, la fase acuosa se extrajo con 2 x 180 ml de dietil éter. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. No se eliminó todo el solvente. Este material se llevó al siguiente paso sin purificación adicional.

Preparación de **4-ciclopropil-4-metil-2-oxopentanoato de metilo** : A una solución de ácido 4-ciclopropil-4-metil-2-oxopentanoico (2,0 g, 12 mmol) en DCM (3,0 mL) fue añadido trietilamina (1,64 mL, 12 mmol) y la solución se enfrió a 0 ºC. A esta solución se le añadió etilCloroformoato (0,91 ml, 12 mmol) y se agitó durante 30 min. Después de este período, la mezcla de reacción se repartió entre agua y dietil éter. Se tomó la fase de dietil éter y la fase acuosa se extrajo con dietil éter. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (pentanos/éter dietílico) para dar el producto.

Preparación de **2-((*tert*-butilsulfinil)imino)-4-ciclopropil-4-metilpentanoato de isopropilo**: A una solución de 4-ciclopropil-4-metil-2-oxopentanoato de metilo (1,95 g, 11 mmol) en hexanos (70 mL) se añadieron (*R*)-2-metilpropano-2-sulfinamida (1,92 g, 16 mmol) y $Ti(O\text{-}iPr)_4$ (4,51 g, 16 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se cargó con un sólido y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0 - 100% de AcOEt / hexanos) para dar el producto (1,1 g, 33%).

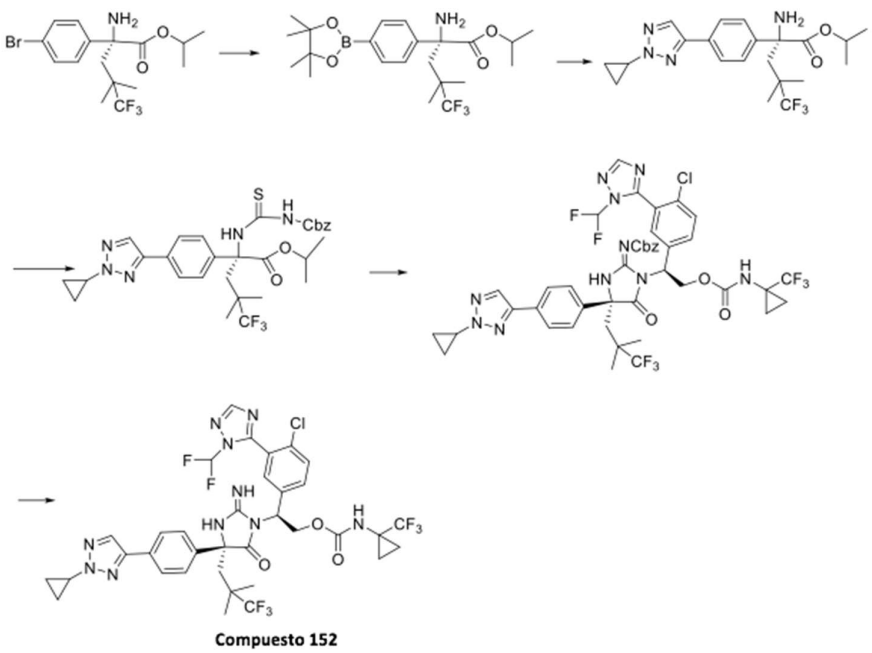
Preparación de **2-((*tert*-butilsulfinil)amino)-2-(4-clorofenil)-4-ciclopropil-4-metilpentanoato de isopropilo**: Una solución de 2-((tert-butilsulfinil)imino)-4-ciclopropil-4-metilpentanoato de isopropilo (1,1 g, 3,49 mmol) en THF (20 mL) y DCM (10 mL) se enfrió a -78 ° C bajo argón. Luego, bromuro de (4-clorofenil)magnesio (1M, 5,23 mL) se añadió gota a gota. La mezcla de reacción se agitó entonces a la misma temperatura durante 1 h. A -78 ° C, se añadió NH_4Cl acuoso saturado para terminar la reacción. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se lavó con salmuera, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente de AcOEt / hexanos al 0-100%) para dar el producto.

Preparación de **2-amino-2-(4-clorofenil)-4-ciclopropil-4-metilpentanoato de isopropilo**: La solución de 2-((*tert*-butilsulfinil)amino)-2-(4-clorofenil)-4-ciclopropil-4-metilpentanoato de isopropilo (0,73 g, 1,73 mmol) en HCl en dioxano (4M, 10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. Luego la mezcla de reacción se concentró a sequedad. El residuo se repartió entre AcOEt y $NaHCO_3$ acuoso saturado. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El residuo se procesó inmediatamente en el siguiente paso.

Preparación de **(*R*)-2-amino-4-ciclopropil-4-metil-2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pentanoato de isopropilo**: Una mezcla de 2-amino-2-(4-clorofenil)-4-ciclopropil-4-metilpentanoato de isopropilo (280 mg, 0,86 mmol), bis (pinacolato) diboron (439 mg, 1,73 mmol), acetato de potasio (255 mg, 2,59 mmol) y pre-cat SPhos palladaciclo (125 mg, 0,17 mmol) en dioxano (3,0 mL) se roció con argón durante 5 min y se calentó a 100 ° C durante 2 h. La mezcla de reacción se trató con cloruro de amonio acuoso saturado y se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío. Luego, la mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0 - 70% de AcOEt / hexanos) para dar el producto.

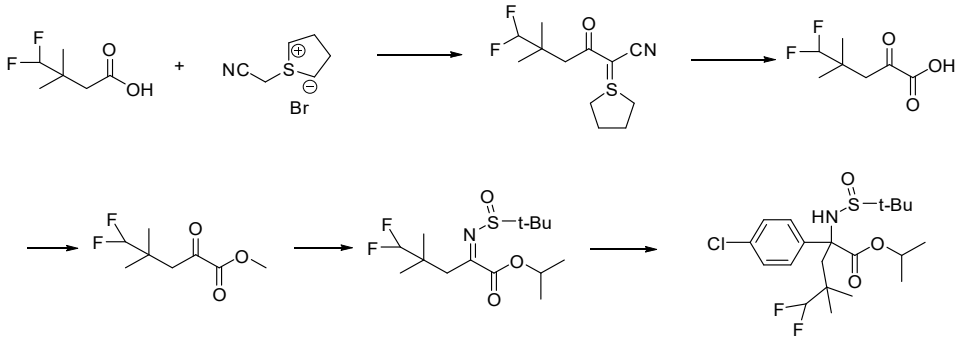
Compuesto 176 luego se preparó siguiendo el procedimiento para preparar el Compuesto 175, excepto que (1-(trifluorometil)ciclopropil)carbamato de (*S*)-2-amino-2-(4-cloro-3-(1-(difluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)fenil)etil fue usado en lugar de(*S*)-2-amino-2-(4-cloro-3-(1-(difluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)fenil)etan-1-ol.

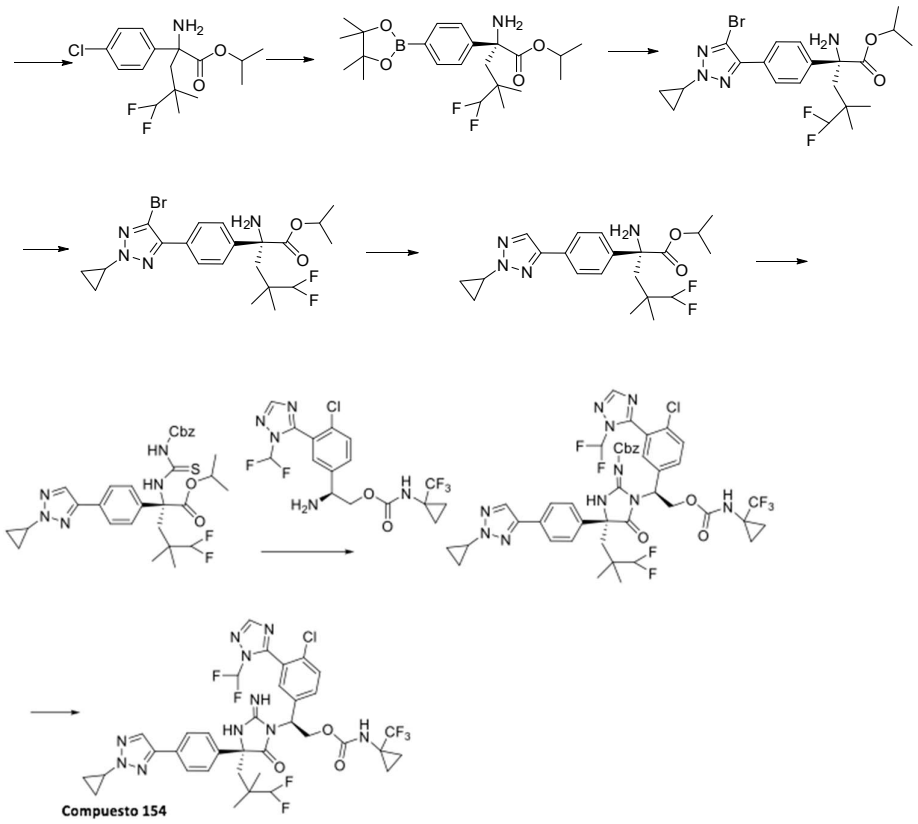
Ejemplo 59: Preparación del Compuesto 152



El **Compuesto 152** se preparó siguiendo un procedimiento similar al de la preparación de (*R*)-2-amino-2-(4-(2-ciclopropil-2*H*-1,2,3-triazol-4-il)fenil)-4,4-dimetilpentanoato de isopropilo (**Compuesto 147**), excepto que se usó (*R*)-2-amino-2-(4-bromofenil)-5,5,5-trifluoro-4,4-dimetilpentanoato de isopropilo en lugar de (*R*)-2-amino-2-(4-bromofenil)-4,4-dimetilpentanoato de isopropilo.

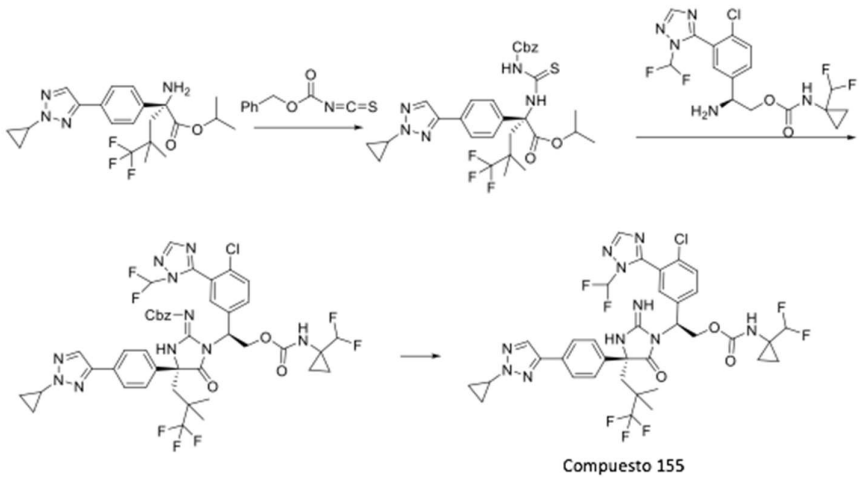
Ejemplo 60: Preparación del Compuesto 154





El **Compuesto 154** se preparó de manera similar a la preparación del **Compuesto 149**, excepto que se usó ácido 4,4-difluoro-3,3-dimetilbutoico como material de partida en lugar de ácido 3-ciclopropil-3-metilbutoico.

Ejemplo 61: Preparación del Compuesto 155

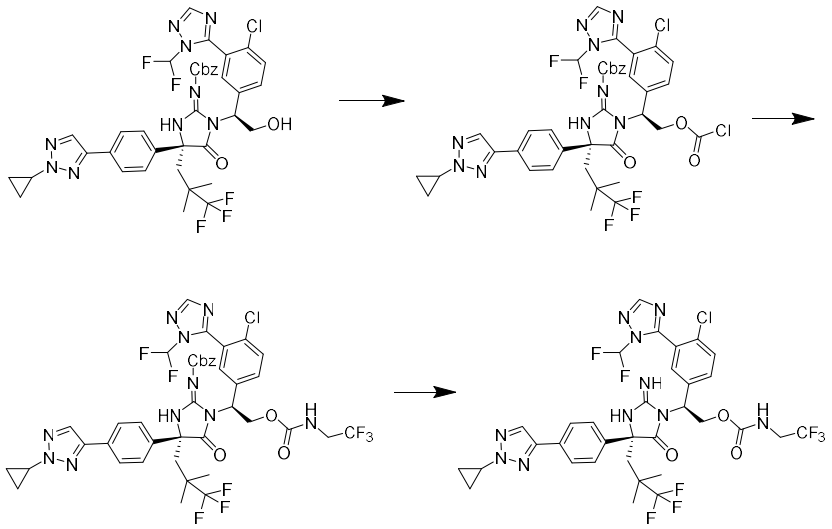


Preparación de **(*R*)-2-(3-((benciloxi)carbonil)tioureido)-2-(4-(2-ciclopropil-**2*H*-**1,2,3-triazol-4-il)fenil)-5,5,5-trifluoro-4,4-dimetilpentanoato de isopropilo**: A una solución bifásica suavemente agitada de (*R*)-2-amino-2-(4-(2-ciclopropil-2*H*-1,2,3-triazol-4-)il)fenil)-5,5,5-trifluoro-4,4-dimetilpentanoato de isopropilo (1600 mg, 3,8 mmol) en EtOAc (10 mL) y $NaHCO_3$ saturado acuoso, se añadió (15 mL) de carbonisotiocianatidato de O-bencilo (1240 mg, 6,4 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante 90 min. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera. La mezcla cruda se purificó mediante cromatografía en columna de SiO_2 (oro ISCO, columna; EtOAc al 0-100%/hexanos) para proporcionar el producto (98%).

Preparación de **(1-(difluorometil)ciclopropil)carbamato de (1-(difluorometil) ciclopropil)carbamato de (*S*)-2-((*R*)-2-(((benciloxi) carbonil)imino)-4-(4-(2-ciclopropil-**2*H*-**1,2,3-triazol-4-il)fenilo)-5-oxo-4-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil) imidazolidin-1-il)-2-(4-cloro-3-(1-(difluorometil)-**1*H*-**1,2,4-triazol-5-il)fenil)etilo**: A una solución de (1-(difluorometil)ciclopropil)carbamato de (*S*)-2-amino-2-(4-cloro-3-(1-(difluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)fenil)etilo (460 mg, 1,1 mmol) e (*R*)-2-amino-2-(4-(2)-ciclopropil-2*H*-1,2,3-triazol-4-il)fenil)-5,5,5-trifluoro-4,4-dimetilpentanoato de etilo (566 mg, 0,89 mmol) en DMF seco (5 mL) se agregaron DIEA (1 mL, 5,5 mmol) y EDCI (513 mg, 2,7 mmol) secuencialmente a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó luego a temperatura ambiente durante 2 h y luego se calentó a 50ºC durante 17 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con una solución acuosa de $NaHCO_3$ y luego con salmuera, y se concentró. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice con 0-100% de EtOAc/hexanos para dar el producto (95%).

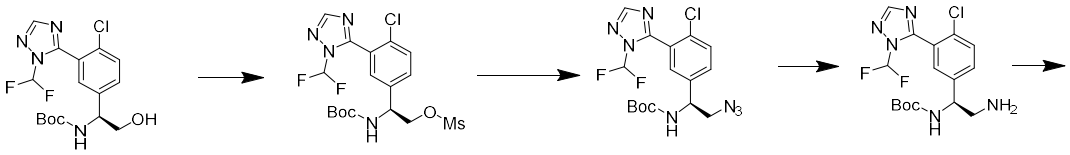
Preparación del **Compuesto 155**: (1-(difluorometil)ciclopropil)carbamato de (*S*)-2-((*R*)-2-(((benciloxi)carbonil)imino)-4-(4-(2-ciclopropil-2*H*-1,2,3-triazol-4-il)fenil)-5-oxo-4-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)imidazolidin-1-il)-2-(4-cloro-3-(1-(difluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)fenil)etillo (809 mg, 0,86 mmol) se disolvió en TFA (36 mL) y se calentó a 80ºC durante 1 hora. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró a sequedad. El residuo se purificó en columna de gel de sílice eluyendo con 0-100% de EtOAc/hexanos para proporcionar el producto (76%).

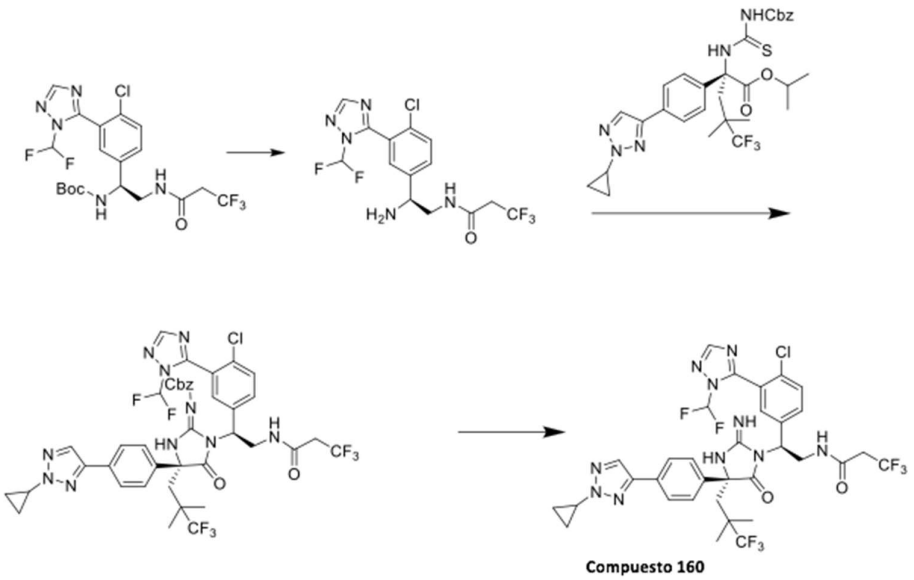
Ejemplo 62: Preparación del Compuesto 156



El **Compuesto 156** se preparó a partir de ((*R*)-1-((*S*)-1-(4-cloro-3-(1-(difluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)fenilo)-2-hidroxietil)-4-(4-(2-ciclopropil-2*H*-1,2,3-triazol-4-il)fenil)-5-oxo-4-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)imidazolidin-2-ilideno)carbamato de bencilo, siguiendo el procedimiento para preparar el **Compuesto 147**, excepto que se utilizó trifluoroetilamina para formar carbamato en lugar de (*S*)-1,1,1-trifluoropropan-2-amina.

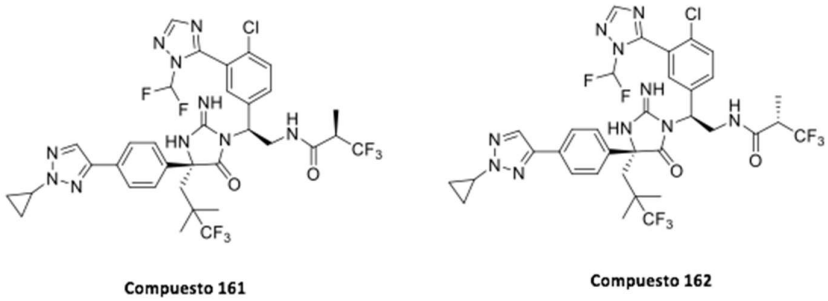
Ejemplo 63: Preparación del Compuesto 160





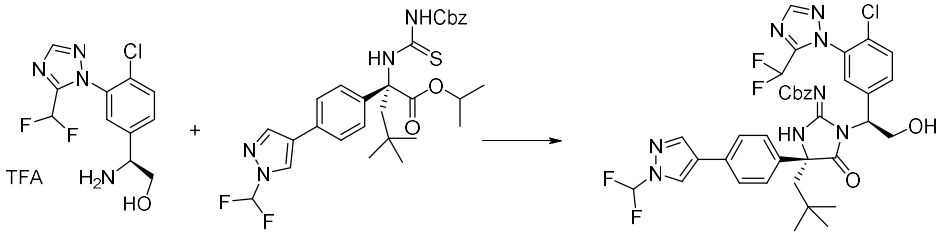
El **Compuesto 160** se preparó siguiendo el procedimiento para preparar el **Compuesto 383**, excepto que el (*S*)-(1-(4-cloro-3-(1-(difluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol-5)il)fenil)-2-hidroxietil)carbamato de *terc*-butilo se utilizó como material de partida en lugar de (*S*)-(2-amino-1-(4-cloro-3-(5-(difluorometil)-1*H*-1,2),4-triazol-1-il)fenil)etil)carbamato de *terc*-butilo.

Ejemplo 64: Preparación del Compuesto 161 y el Compuesto 162



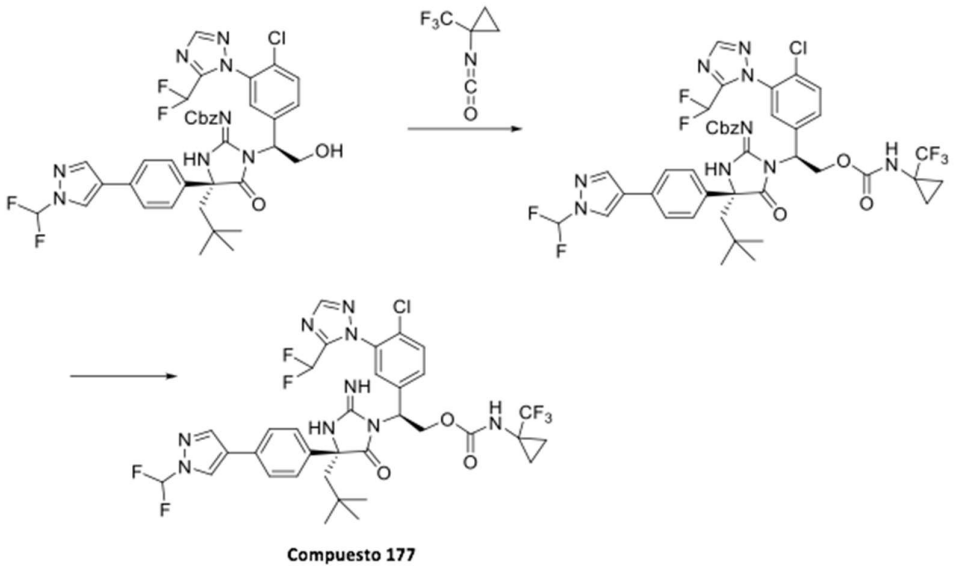
El **Compuesto 161** y el **Compuesto 162** se prepararon siguiendo el procedimiento para preparar el **Compuesto 160**, excepto que se usó ácido 3,3,3-trifluoro-2-metilpropanoico para formar la amida en lugar de ácido 3,3,3-trifluoropropanoico. Los dos estereoisómeros se separaron por HPLC quiral.

Preparación del ((*R*)-1-((*S*)-1-(4-cloro-3-(5-(difluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-2-hidroxietil)-4-(4-(1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-4-neopentil-5-oxoimidazolidin-2-ilideno)carbamato de bencilo

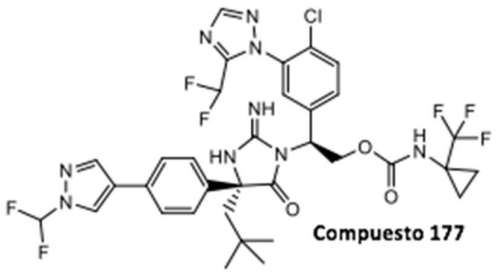


Preparación del **((*R*)-1-((*S*)-1-(4-cloro-3-(5-(difluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-2-hidroxietil)-4-(4-(1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-4-neopentil-5-oxoimidazolidin-2-ilideno)carbamato de bencilo**: A una solución de sal TFA de (*S*)-2-de amino-2-(4-cloro-3-(5-(difluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)fenil)etan-1-ol (50 mg, 0,17 mmol), (*R*)-2-(3-((benciloxi) carbonil) tioureido)-2-(4-(1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-4,4-dimetilpentanoato de isopropilo (99 mg, 0,17 mmol) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (100 mg, 0,52 mmol) en DMF (1,7 mL), se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,15 mL, 0,87 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 65°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se trató con NH_4Cl acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con LiCl acuoso al 10% y luego con salmuera, se secaron (sobre Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. La mezcla cruda se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con EtOAc al 0-100%/hexanos) para proporcionar el producto. LCMS-ESI + (m/z): [M+H]+ calculada para $C_{37}H_{35}ClF_4N_8O_4$: 767,2; encontrada: 767,3. 1H-RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 9,52 (s, 1H), 8,04 (m, 2H), 7,92 (s, 1H), 7,66 – 6,97 (m, 12H), 6,62 (t, *J* = 52,6 Hz, 1H), 5,44 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 5,38 – 5,11 (m, 2H), 4,35 – 4,05 (m, 3H), 2,29 – 2,09 (m, 2H), 0,86 (s, 9H).

Ejemplo 65: Preparación del Compuesto 177

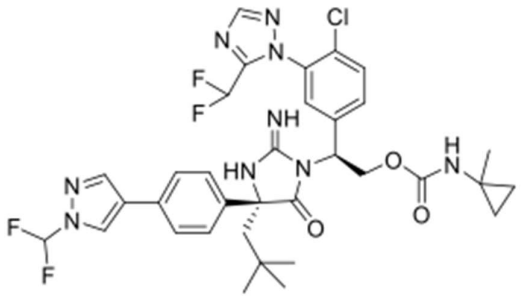


Preparación del **((*R*)-1-((*S*)-1-(4-cloro-3-(5-(difluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-2-(((1-(trifluorometil)ciclopropil)carbamoil)oxi)etil)-4-(4-(1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-4-neopentil-5-oxoimidazolidin-2-ilideno)carbamato de bencilo: a una solución de ((*R*)-1-((*S*)-1-(4-cloro-3-(5-(difluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-ilo))fenil)-2-hidroxietil)-4-(4-(1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-4-neopentil-5-oxoimidazolidin-2-ilideno) carbamato de bencilo** (13 mg, 0,02 mmol) en CH_2Cl_2 (0,20 mL) se agregaron 1-isocianato-1-(trifluorometil)ciclopropano (0,63 M, 0,16 mL en tolueno) y *terc*-butóxido de titanio (IV) (5,8 mg, 0,02 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante 2 h. Después, la mezcla de reacción se purificó directamente mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con EtOAc al 0-100%/hexanos) para proporcionar el producto (15 mg, 96%).



Preparación del **Compuesto 177**: Una solución de ((*R*)-1-((*S*)-1-(4-cloro-3-(5-difluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-2-(((1-(trifluorometil)ciclopropil)carbamoil) oxi)etil)-4-(4-(1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-4-neopentil-5-oxoimidazolidin-2-ilideno)carbamato de bencilo (15 mg, 0,016 mmol) en TFA (0,2 mL) se calentó a 60°C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con tolueno y se concentró al vacío. Esta secuencia se repitió dos veces, luego la mezcla cruda se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH al 0-10% en 3:1, CH_2Cl_2/hexanos) para proporcionar el producto. LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ calculada para $C_{34}H_{33}ClF_7N_9O_3$: 784,2; encontrada: 784,3. 1H-RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,39 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,69 – 7,16 (m, 8H), 6,73 (t, *J* = 52,2 Hz, 1H), 5,51 (dd, *J* = 8,8, 5,7 Hz, 1H), 5,04 (dd, *J* = 11,1, 9,0 Hz, 1H), 4,66 (dd, *J* = 11,1, 5,7 Hz, 1H), 2,30 (d, *J* = 14,7 Hz, 1H), 1,94 (d, *J* = 14,6 Hz, 1H), 1,22 (m, 2H), 1,04 (m, 2H), 0,95 (s 9H).

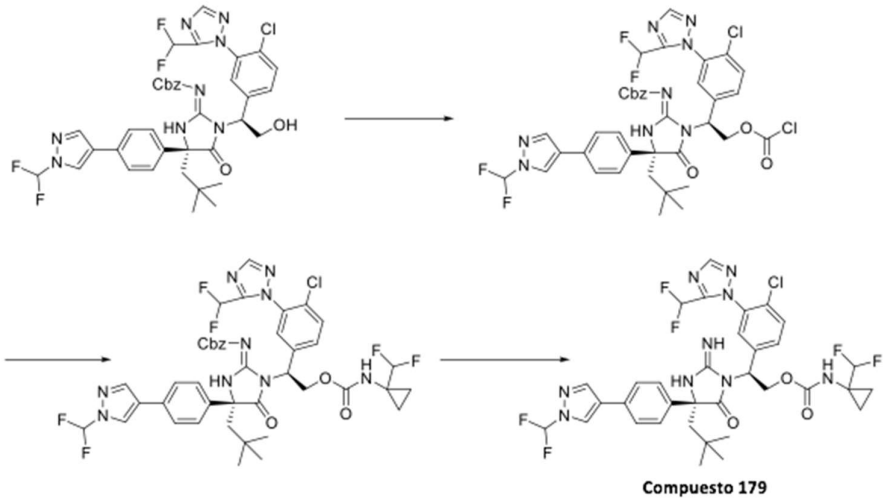
Ejemplo 66: Preparación del Compuesto 178



Compuesto 178

El **Compuesto 178** se preparó mediante un método similar para preparar el **Compuesto 177**, excepto que se usó ácido 1-metilciclopropano-1-carboxílico para preparar 1-isocianato-1-metilciclopropano. LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ calculada para $C_{34}H_{36}ClF_4N_9O_3$: 730,3; encontrada: 730,3. 1H-RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,40 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,70 – 7,31 (m, 7H), 7,24 (s, 1H), 6,75 (t, *J* = 52,2 Hz, 1H), 5,49 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 4,97 (t, *J* = 10,0 Hz, 1H), 4,63 (dd, *J* = 11,1, 5,7 Hz, 1H), 2,30 (d, *J* = 14,7 Hz, 1H), 1,94 (d, *J* = 14,7 Hz, 1H), 1,28 (s, 3H), 0,95 (s, 9H), 0,70 – 0,60 (m, 2H), 0,58 - 0,48 (m, 2H).

Ejemplo 67: Preparación del Compuesto 179



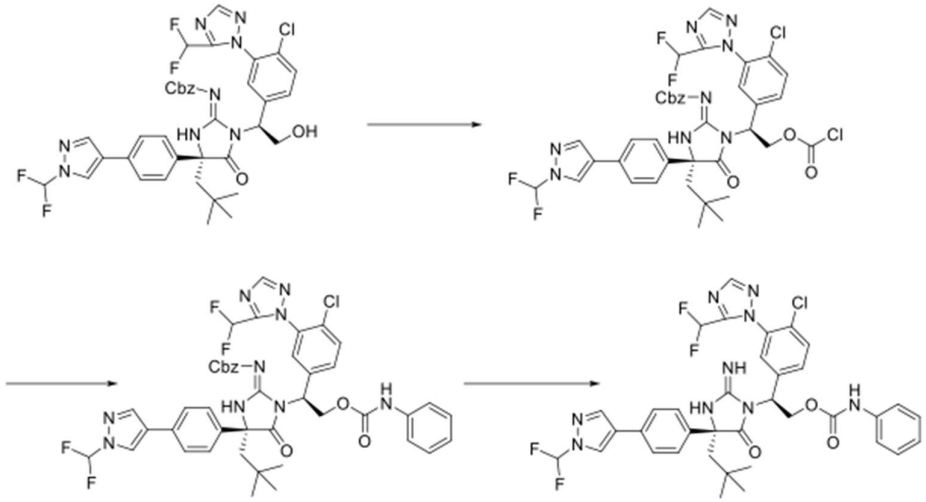
Preparación de **carbonocloridato de (*S*)-2-((*R*)-2-(((benciloxi) carbonil)imino)-4-(4-(1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-4- neopentil-5-oxoimidazolidin-1-il)-2-(4-cloro-3-(5-(difluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)fenil)etilo**: A una solución de ((*R*)-1-((*S*)-1-(4-cloro-3-(5-(difluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-2-hidroxietilo)-4-(4-(1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-4-neopentil-5-oxoimidazolidin-2-ilideno) carbamato de bencilo (50 mg, 0,065 mmol) en DCM (2 mL) se agregaron 2,6-di-*terc*-butil-4-metilpiridina (81 mg, 0,39 mmol) y trifosgeno (9,7 mg, 0,33 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h y se usó para la siguiente reacción inmediatamente sin purificación adicional.

Preparación de **(1-(difluorometil)ciclopropil)carbamato de (*S*)-2-((*R*)-2-(((benciloxi) carbonil)imino)-4-(4-(1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-4-neopentil-5-oxoimidazolidin-1-il)-2-(4-cloro-3-(5-(difluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)fenil)etilo**: a una solución de carbonoclorhidrato de (*S*)-2-((*R*)-2-(((benciloxi) carbonil)imino)-4-(4-(1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-ilo)fenil)-4-neopentil-5-oxoimidazolidin-1-il)-2-(4-cloro-3-(5-(difluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)fenil)etilo en DCM (2 mL), se añadió difluometilciclopropilamina HCl (47 mg, 0,33 mmol) y diisopropiletilamina (34 mg, 0,26 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se trató con una solución de HCl 1 N, se extrajo con EtOAc, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, se concentró y se purificó por

cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 0-100% de EtOAc/hexanos para dar el producto.

Preparación del **Compuesto 182**: Una solución de (1-(difluorometil) ciclopropil)carbamato de (*S*)-2-((*R*)-2-(((benciloxi) carbonil)imino)-4-(4-(1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-ilo)fenil)-4-neopentil-5-oxoimidazolidin-1-il)-2-(4-cloro-3-(5-(difluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)fenil)etilo (50 mg, 0,056 mmol) en TFA (2 mL) se calentó a 60°C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró, se disolvió en MeOH y se purificó por HPLC de fase inversa, eluyendo con 5-100% de acetonitrilo en agua que contenía TFA al 0,1%, para proporcionar el producto (40 mg, 83%). LCMS-ESI+: calculada para C34H34ClF6N9O3: 766,2 (M+H+); encontrada: 766,2 (M+H+). 1H-RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,45 (s, 1H), 8,07 (m, 2H), 7,71 – 7,17 (m, 8H), 6,78 (t, *J* = 52 Hz, 1H), 5,95 – 5,46 (m, 2H), 5,09 (t, *J* = 10,6 Hz, 1H), 4,70 (dd, J = 11,4, 4,9 Hz, 1H), 2,44 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 2,15 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 1,07 (m, 2H), 0,99 (s, 9H), 0,91 (m, 2H).

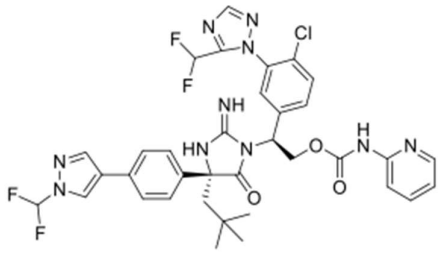
Ejemplo 68: Preparación del Compuesto 180



El **Compuesto 180** se preparó mediante un método similar al de la preparación del **Compuesto 179**, excepto que se usó anilina en lugar de difluometilciclopropilamina. LCMS-ESI+ m/z Calculada para $C_{36}H_{34}ClF_4N_9O_3$ [M+H+]: 752,2; encontrada: 752,6 [M+H+]. 1H-RMN (400 MHz, CD3CN) δ 8,28 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,87

(s, 1H), 7,67 – 7,02 (m, 13H), 6,71 (t, J_{HF} = 52,3 Hz, 1H), 5,52 (dd, J = 9,5, 4,4 Hz, 1H), 5,09 (dd, J = 11,6, 9,6 Hz, 1H), 4,73 (dd, J = 11,6, 4,5 Hz, 1H), 2,32 – 2,12 (m, 2H), 0,88 (s, 9H).

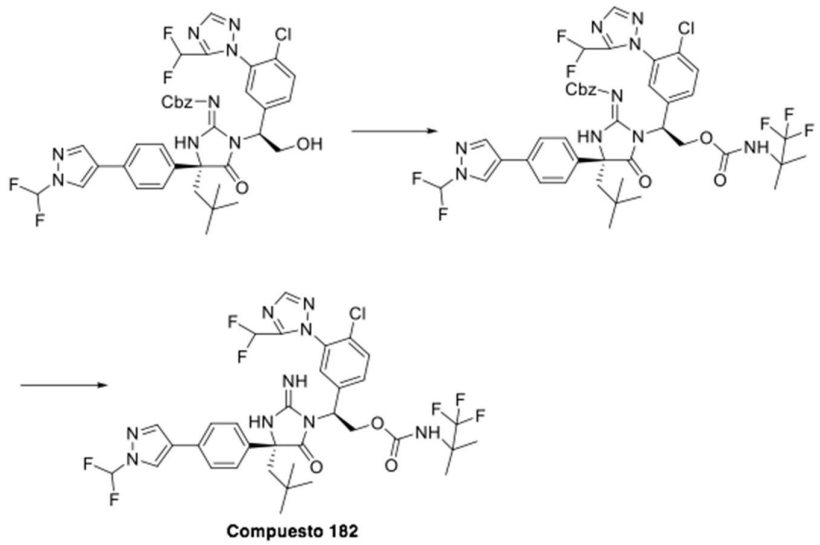
Ejemplo 69: Preparación del Compuesto 181



Compuesto 181

El **Compuesto 181** se preparó mediante un método similar para preparar el **Compuesto 180**, excepto que se usó piridin-2-amina en lugar de difluometilciclopropilamina. LCMS-ESI+ m/z Calculada para $C_{35}H_{33}ClF_4N_{10}O_3$ [M+H+]: 753,2 [M+H+]; encontrada: 753,2. 1H-RMN (400 MHz, CD_3CN) δ 8,56 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,18 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,12 – 8,04 (m, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,86 – 7,00 (m, 11H), 6,79 (t, J_{HF} = 52,5 Hz, 1H), 5,65 – 5,50 (m, 1H), 5,22 – 5,05 (m, 1H), 4,76 (dd, J = 11,7, 4,6 Hz, 1H), 2,31 – 2,14 (m, 2H), 0,87 (s, 9H).

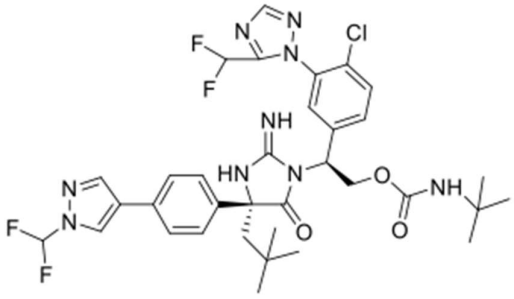
Ejemplo 70: Preparación del Compuesto 182



Compuesto 182

El **Compuesto 182** se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar el **Compuesto 177**, excepto que se usó ácido 3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropanoico en lugar de ácido 1-(trifluorometil)ciclopropano-1-carboxílico y se usó cloruro de cobre en lugar de *terc*-butóxido de titanio (IV). LCMS-ESI+: calculada para $C_{34}H_{35}ClF_7N_9O_3$: 786,2 (M+H+); encontrada: 786,4 (M+H+). 1H-RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,46 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,70 – 7,50 (m, 5H), 7,49 – 7,17 (m, 3H), 6,78 (t, *J* = 52 Hz, 1H), 5,68 (dd, J = 9,3, 5,0 Hz, 1H), 5,09 (dd, J = 11,5, 9,4 Hz, 1H), 4,65 (dd, J = 11,5, 5,0 Hz, 1H), 2,45 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 2,18 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 1,51 (s, 6H), 0,99 (s, 9H).

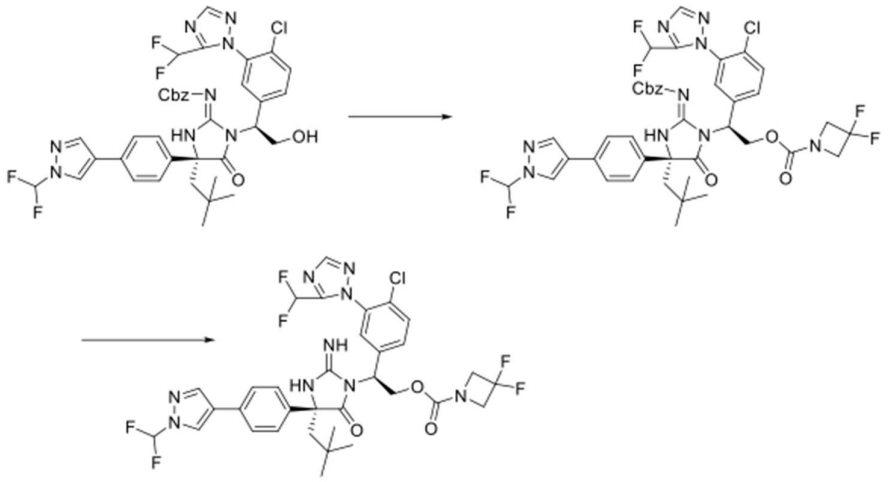
Ejemplo 71: Preparación del Compuesto 183



Compuesto 183

El **Compuesto 183** se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar el **Compuesto 177**, excepto que se usó 2-isocianato-2-metilpropano en lugar de 1-isocianato-1-(trifluorometil)ciclopropano y se usó $MoO_2Cl_2(DMF)_2$ en lugar de *terc*-butóxido de titanio (IV). LCMS-ESI+: calculada para $C_{34}H_{38}ClF_4N_9O_3$: 732,3 (M+H+); encontrada: 732,4 (M+H+). 1H-RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,47 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,70 – 7,50 (m, 5H), 7,46 – 7,18 (m, 3H), 6,8 (t, *J* = 52 Hz, 1H), 5,65 (dd, J = 9,4, 5,1 Hz, 1H), 5,02 (t, J = 10,6 Hz, 1H), 4,63 (dd, J = 11,5, 5,1 Hz, 1H), 2,48 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 2,17 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 1,29 (s, 9H), 1,00 (s, 9H).

Ejemplo 72: Preparación del Compuesto 184



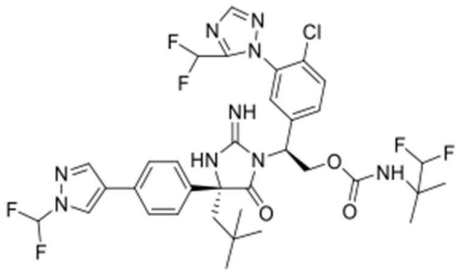
Compuesto 184

Preparación de **3,3-difluoroazetidina-1-carboxilato de (*S*)-2-((*R*)-2-(((benciloxi) carbonil) imino)-4-(4-(1-(difluorometil)-**1*H*-**pirazol-4-il)fenil)-4-neopentil-5-oxoimidazolidin-1-il)-2-(4-cloro-3-(5-(difluorometil)-**1*H*-**1,2,4-triazol-1-il)fenil)etilo**: a una solución de ((*R*)-1-((*S*)-1-(4-cloro-3-(5-(difluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-ilo))fenil)-2-hidroxietil)-4-(4-(1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-4-neopentil-5-oxoimidazolidin-2-ilideno)carbamato de bencilo (20 mg, 0,026) mmol) en DCM (2 mL) se agregaron diisopropiletilamina (33,6 mg, 0,26 mmol) y 1,1'-carbonildiimidazol (10,6 mg, 0,065 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, luego se añadió clorhidrato de 3,3-difluoroazetidina (16,9 mg, 0,13 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se trató con $NaHCO_3$ acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se separó, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía en gel de sílice (gradiente de 0-100% de EtOAc/hexanos) para dar el producto.

Preparación del **Compuesto 187**: Una solución de 3,3-difluoroazetidina-1-carboxilato de (*S*)-2-((*R*)-2-(((benciloxi)carbonil)imino)-4-(4-(1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-ilo)fenil)-4-neopentil-5-oxoimidazolidin-1-il)-2-(4-cloro-3-(5-(difluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)fenil) etilo (17 mg, 0,019 mmol) en TFA (1 mL) se calentó a 60°C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró, se disolvió en MeOH y se purificó por HPLC de fase inversa, eluyendo en acetonitrilo al 5–100% en agua con TFA al 0,1%, para

proporcionar el producto (12,2 mg, 87%). LCMS-ESI+: calculada para $C_{33}H_{32}ClF_6N_9O_3$: 752,2 [M+H]+; encontrada: 752,4 [M+H]+. 1H-RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,46 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 8,14 – 7,96 (m, 2H), 7,71 – 7,25 (m, 8H), 6,82 (t, *J* =52 Hz, 1H), 5,67 (dd, *J* = 9,6, 4,6 Hz, 1H), 5,06 (dd, *J* = 11,5, 9,7 Hz, 1H), 4,88 – 4,79 (m, 1H), 4,29 (t, *J* = 11,8 Hz, 4H), 2,48 (d, *J* = 15,2 Hz, 1H), 2,13 (d, *J* = 15,2 Hz, 1H), 1,01 (s, 9H).

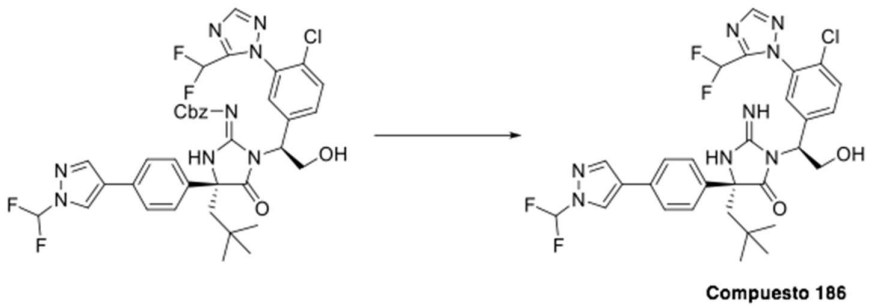
Ejemplo 73: Preparación del Compuesto 185



Compuesto 185

El **Compuesto 185** se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para preparar el **Compuesto 177**, excepto que se usó ácido 3,3-difluoro-2,2-dimetilpropanoico en lugar de ácido trifluorometilciclopropano-1-carboxílico y cloruro de cobre en lugar de *terc*-butóxido de titanio (IV). LCMS-ESI+: calculada para $C_{34}H_{36}ClF_6N_9O_3$: 768,3 (M+H+); Encontrada: 768,4 (M+H+). 1H-RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,46 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,73 – 7,13 (m, 9H), 6,80 (t, *J* = 52 Hz, 1H), 6,14 (t, *J* = 60 Hz, 1H), 5,68 (dd, J = 9,4, 5,1 Hz, 1H), 5,10 - 5,00 (m, 1H), 4,67 (dd, J = 11,6, 5,1 Hz, 1H), 2,45 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 2,18 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 1,32 (s, 6H), 1,00 (s, 9H).

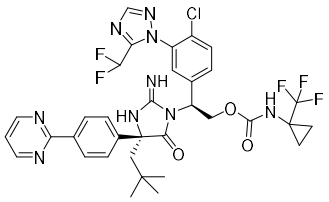
Ejemplo 74: Preparación del Compuesto 186

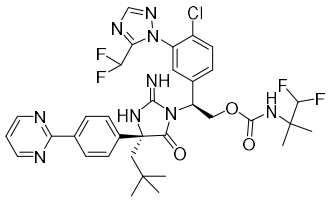
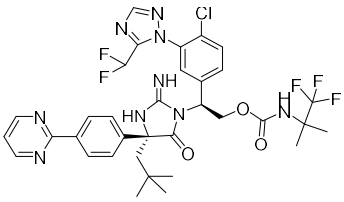


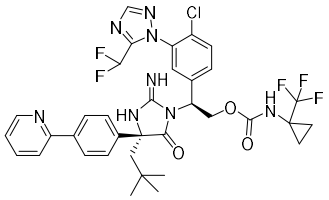
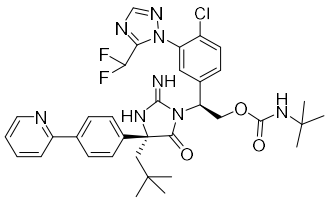
Compuesto 186

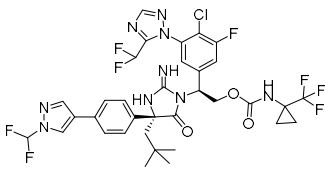
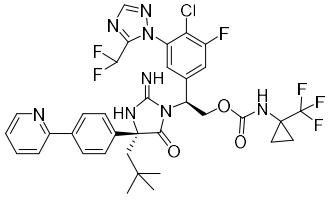
Preparación del **Compuesto 186**: Una solución de ((*R*)-1-((*S*)-1-(4-cloro-3-(5-(difluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-ilo))fenil)-2-hidroxietil)-4-(4-(1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-4-neopentil-5-oxoimidazolidin-2-ilideno)carbamato de bencilo (10 mg, 0,013 mmol) en TFA (1 mL) se calentó a 60 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró, se disolvió en MeOH y se purificó por HPLC de fase inversa, eluyendo con 5-100% de acetonitrilo en agua con 0,1% de TFA, para proporcionar el producto (4,3 mg, 44%). LCMS-ESI+ m/z Calculada para $C_{29}H_{29}ClF_4N_8O_2$ [M+H+]: 633,2; Encontrada: 633,5 [M+H+]. 1H-RMN (400 MHz, CD_3CN) δ 8,35 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,74 – 7,23 (m, 9H), 6,84 (t, J_{HF} = 52,3 Hz, 1H), 5,44 (dd, J = 5,9, 3,0 Hz, 1H), 4,28 (dd, J = 12,4, 5,9 Hz, 1H), 4,17 (dd, J = 12,4, 3,1 Hz, 1H), 2,27 – 2,14 (m, 2H), 0,85 (s, 9H).

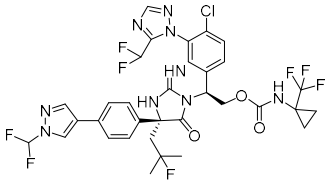
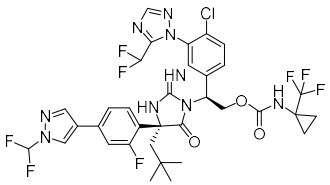
A menos que se indique lo contrario, los siguientes ejemplos se prepararon de manera similar.

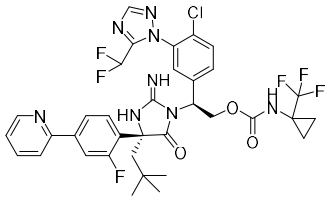
Compuesto #	**Estructuras**	**Datos de Masas**	**Datos de RMN**
187		LCMS-ESI+ m/z calculada para $C_{34}H_{34}ClF_5N_9O_3$ [M+H+]: 746,2; Encontrada: 746,3 [M+H+].	1H-RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,88 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 8,37 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 8,17 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,71 - 7,48 (m, 4H), 7,41 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,75 (t, J = 52,2 Hz, 1H), 5,70 (dd, J = 9,7, 4,8 Hz, 1H), 5,20 - 5,02 (m, 1H), 4,72 (dd, J = 11,5, 4,9 Hz, 1H), 2,52 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 2,20 (d, J = 15,2

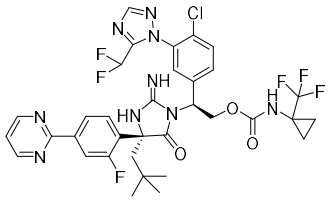
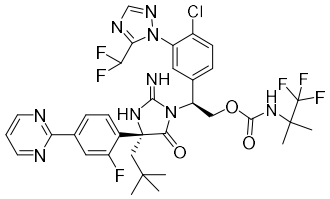
			Hz, 1H), 1,27 (m, 2H), 1,09 (m, 2H), 1,01 (s, 9H).
188		LCMS-ESI+ m/z calculada para $C_{34}H_{37}ClF_4N_9O_3$ [M+H+]: 730,3; Encontrada: 730,9 [M+H+].	1H-RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,88 (dd, J = 4,9, 1,1 Hz, 2H), 8,27 - 8,15 (m, 2H), 8,12 (dd, J = 14,1, 1,6 Hz, 1H), 7,73 (s, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,56 - 7,34 (m, 3H), 6,90 (t, J = 52,2 Hz, 1H), 5,71 (dd, J = 9,2, 5,2 Hz, 1H), 5,14 (dd, J = 11,6, 9,3 Hz, 1H), 4,72 (dd, J = 11,7, 5,2 Hz, 1H), 2,43 (s, 2H), 1,52 (s, 6H), 1,05 (s, 9H).
189		LCMS-ESI+ m/z Calculada para $C_{34}H_{36}ClF_5N_9O_3$ [M+H+]: 748,2; Encontrada: 748,9 [M+H+].	1H-RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,89 (dd, J = 4,9, 1,0 Hz, 2H), 8,38 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,68 - 7,33 (m, 6H), 7,18 (s, 1H), 6,76 (t, J = 52,2 Hz, 1H), 5,69 (dd, J = 9,4, 5,1 Hz, 1H), 5,18 - 5,00 (m, 1H), 4,66 (dd, J = 11,6, 5,1 Hz, 1H),

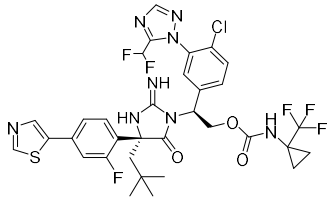
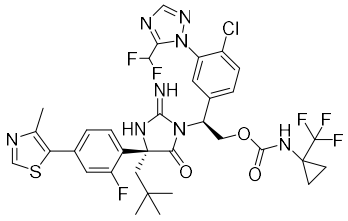
			2,52 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 2,23 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 1,52 (m, 6H), 1,01 (s, 9H).
190		LCMS-ESI+ m/z Calculada para $C_{35}H_{35}ClF_5N_8O_3$ [M+H+]: 745,2; Encontrada: 745,1 [M+H+].	1H-RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,74 - 8,60 (m, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,10 - 7,87 (m, 5H), 7,67 - 7,43 (m, 5H), 7,29 (s, 1H), 6,79 (t, J = 52,2 Hz, 1H), 5,68 (dd, J = 9,7, 5,1 Hz, 1H), 5,19 - 5,05 (m, 1H), 4,72 (dd, J = 11,5, 5,0 Hz, 1H), 2,52 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 2,20 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 1,32 - 1,17 (m, 2H), 1,14 - 1,02 (m, 2H), 1,01 (s, 9H).
191		LCMS-ESI+ m/z Calculada para $C_{35}H_{40}ClF_2N_8O_3$ [M+H+]: 693,3; Encontrada: 693,1 [M+H+].	1H-RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,69 (ddd, J = 5,2, 1,7, 0,9 Hz, 1H), 8,17 - 7,85 (m, 5H), 7,73 - 7,40 (m, 5H), 7,41 - 7,22 (m, 1H), 6,80 (t, J = 52,2 Hz, 1H), 5,65 (dt, J = 8,7,

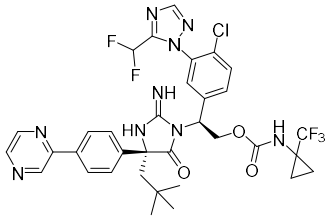
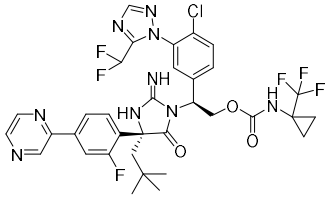
			4,4 Hz, 1H), 5,04 (t, J = 10,5 Hz, 1H), 4,63 (dd, J = 11,8, 5,1 Hz, 1H), 2,49 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 2,23 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 1,29 (s, 9H), 1,01 (s, 9H).
192		LCMS-ESI+ m/z Calculada para $C_{34}H_{32}ClF_8N_9O_3$ [M+H+]: 801,2; Encontrada: 801,8 [M+H+].	1H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,64 (s, 1H), 7,44 – 7,15 (m, 3H), 6,93 – 6,50 (m, 6H), 6,24 (s, 1H), 6,01 (t, J = 52,1 Hz, 1H), 4,87 (dd, J = 9,3, 5,0 Hz, 1H), 4,35 – 4,16 (m, 1H), 3,93 (dd, J = 11,6, 5,1 Hz, 1H), 1,68 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 1,35 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 0,59 – 0,22 (m, 4H), 0,19 (s, 9H).
193		LCMS-ESI+ m/z Calculada para $C_{35}H_{33}ClF_6N_9O_3$ [M+H+]: 763,2; Encontrada: 763,0 [M+H+].	1H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,94 (dt, J = 5,1, 1,4 Hz, 1H), 7,63 – 6,63 (m, 9H), 6,38 (s, 1H), 6,01 (t, J = 52,1 Hz, 1H), 4,87 (dd, J =

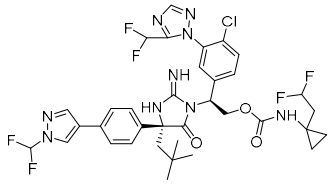
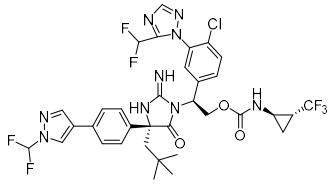
			9,5, 4,9 Hz, 1H), 4,48 – 4,16 (m, 1H), 3,92 (dd, J = 11,5, 4,9 Hz, 1H), 1,68 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 1,40 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 0,54 – 0,22 (m, 4H), 0,19 (s, 9H).
194		LCMS-ESI+ m/z Calculada para $C_{33}H_{30}ClF_8N_9O_3$ [M+H+]: 788,2; Encontrada: 788,5 [M+H+].	1H-RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,40 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 8,08 (m, 2H), 7,71 - 7,46 (m, 7H), 7,34 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 6,77 (t, J = 52,2 Hz, 1H), 5,51 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 5,01 - 4,90 (m, 1H), 4,70 (dd, J = 11,2, 6,0 Hz, 1H), 2,74 (dd, J = 14,9, 9,3 Hz, 1H), 2,30 (dd, J = 26,5, 15,1 Hz, 1H), 1,39 (d, J = 5,9 Hz, 3H), 1,34 (d, J = 5,6 Hz, 3H), 1,21 - 1,17 (m, 2H), 1,06 - 0,98 (m, 2H).
195		LCMS-ESI+ m/z Calculada para $C_{34}H_{32}ClF_8N_9O_3$ [M+H+]: 802,2; Encontrada: 802,6 [M+H+].	1H-RMN (400 MHz, CD_3CN) δ 8,35 (s, 1H), 8,14 (s, 1H),

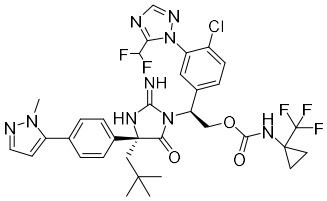
			8,06 (s, 1H), 7,69 – 7,11 (m, 7H), 6,93 – 6,61 (m, 2H), 5,42 (dd, J = 9,8, 4,3 Hz, 1H), 4,96 (t, J = 10,6 Hz, 1H), 4,69 (dd, J = 11,4, 4,3 Hz, 1H), 2,42 – 2,18 (m, 2H), 1,34 – 1,21 (m, 2H), 1,12 – 1,01 (m, 2H), 0,95 (s, 9H).
196		LCMS-ESI+ m/z Calculada para $C_{35}H_{33}ClF_6N_8O_3$ [M+H+]: 763,2; Encontrada: 763,6 [M+H+].	1H-RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,67 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 14,9 Hz, 2H), 7,99 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 11,0 Hz, 2H), 7,73 (m, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,48 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 6,92 (t, J = 52,2 Hz, 1H), 5,70 (dd, J = 9,7, 4,8 Hz, 1H), 5,16 (t, J = 10,6 Hz, 1H), 4,75 (dd, J = 11,5, 4,9 Hz, 1H), 2,41 (m, 2H), 1,28 (d, J = 2,3 Hz, 2H), 1,09 (s, 2H), 1,05 (s, 9H).

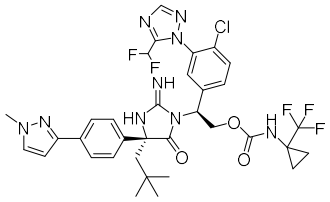
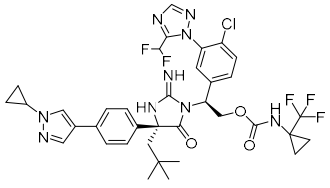
197		LCMS-ESI+ m/z Calculada para $C_{34}H_{33}ClF_6N_9O_3$ [M+H+]: 764,2; Encontrada: 764,9 [M+H+].	1H-RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,88 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 8,29 - 8,01 (m, 3H), 7,73 (m, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,52 - 7,36 (m, 2H), 6,90 (t, J = 52,2 Hz, 1H), 5,71 (dd, J = 9,7, 4,8 Hz, 1H), 5,16 (dd, J = 11,4, 9,9 Hz, 1H), 4,76 (dd, J = 11,5, 4,9 Hz, 1H), 2,50 - 2,31 (m, 2H), 1,33 - 1,24 (m, 2H), 1,05 (s, 11H).
198		LCMS-ESI+ m/z calculada para $C_{34}H_{35}ClF_6N_9O_3$ [M+H+]: 766,2; Encontrada: 766,9 [M+H+].	1H-RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,88 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 8,25 - 8,01 (m, 3H), 7,72 (m, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,49 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 7,42 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 6,88 (t, J = 52,2 Hz, 1H), 5,70 (dd, J = 9,1, 5,2 Hz, 1H), 5,13 (dd, J = 11,6, 9,2 Hz, 1H), 4,73 (dd, J = 11,7, 5,2 Hz, 1H), 2,42 (s, 2H),

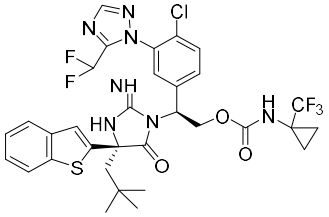
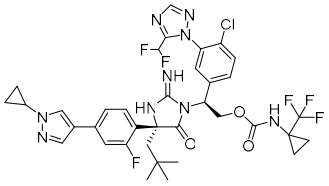
			1,51 (s, 6H), 1,05 (s, 9H).
199		LCMS-ESI+: calculada para $C_{33}H_{31}ClF_6N_8O_3S$: 769,2 (M+H+); Encontrada: 769,6 (M+H+).	1H-RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 9,05 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,22 (m, 2H), 7,74 (m, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,52 - 7,38 (m, 3H), 6,92 (t, J = 52,2 Hz, 1H), 5,70 (dd, J = 9,7, 4,9 Hz, 1H), 5,21 - 5,10 (m, 1H), 4,75 (dd, J = 11,5, 4,9 Hz, 1H), 2,41 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 2,36 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 1,32 - 1,25 (m, 2H), 1,09 (s, 2H), 1,04 (s, 9H).
200		LCMS-ESI+: calculada para $C_{34}H_{33}ClF_6N_8O_3S$: 783,2 (M+H+); Encontrada: 783,6 (M+H+).	1H-RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,96 (s, 1H), 8,23 (m, 2H), 7,74 (m, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,45 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 7,35 - 7,25 (m, 2H), 6,94 (t, J = 52,2 Hz, 1H), 5,69 (dd, J = 9,6, 4,9 Hz, 1H), 5,17 (t, J = 10,6 Hz, 1H), 4,75 (dd, J = 11,6, 5,0 Hz, 1H),

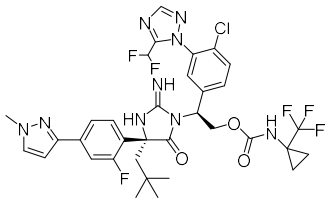
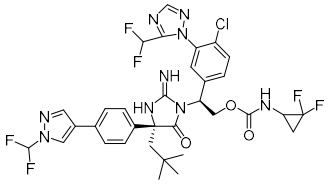
			2,49 (s, 3H), 2,43 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 2,38 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 1,27 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 1,09 (s, 2H), 1,05 (s, 9H).
201		LCMS-ESI+: calculada para $C_{34}H_{33}ClF_5N_9O_3$: 746,2 (M+H+); Encontrada: 746,1 (M+H+).	1H-RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 12,20 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,06 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,65 (m, 3H), 7,53 - 7,29 (m, 3H), 6,77 (t, J = 52,4 Hz, 1H), 6,17 (s, 1H), 5,13 (dd, J = 12,6, 6,7 Hz, 1H), 4,47 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 2,24 (dd, J = 15,7, 5,5 Hz, 2H), 1,26 (m, 2H), 1,04 (m, 2H), 0,89 (d, J = 9,3 Hz, 9H).
202		LCMS-ESI+: calculada para $C_{34}H_{32}ClF_6N_9O_3$ [M+H+]: 764,2; Encontrada: 764,6 [M+H+].	1H-RMN (400 MHz, CD_3CN) δ 9,09 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,66 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 8,58 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,93 – 7,76 (m, 2H),

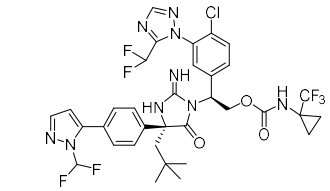
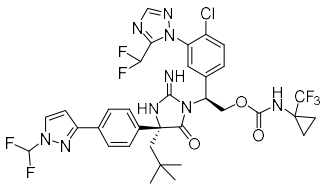
			7,71 – 7,53 (m, 3H), 7,36 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 6,95 – 6,56 (m, 2H), 5,44 (dd, J = 9,7, 4,3 Hz, 1H), 4,97 (t, J = 10,6 Hz, 1H), 4,70 (dd, J = 11,4, 4,3 Hz, 1H), 2,43 – 2,22 (m, 2H), 1,32 – 1,22 (m, 2H), 1,11 – 1,04 (m, 2H), 0,96 (s, 9H).
203		LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ calculada para $C_{35}H_{36}ClF_6N_9O_3$: 780,2; encontrada: 780,3.	1H-RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,44 (s, 1H), 8,06 (m, 2H), 7,75 - 7,19 (m, 8H), 6,78 (t, J = 52 Hz,, 1H), 6,02 (m, 1H), 5,65 (dd, J = 9,5, 4,9 Hz, 1H), 5,04 (dd, J = 11,5, 9,6 Hz, 1H), 4,70 (dd, J = 11,5, 5,0 Hz, 1H), 2,43 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 2,25 - 1,85 (m, 3H), 0,98 (s, 9H), 0,77 (s, 4H).
204		LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ calculada para $C_{34}H_{33}ClF_7N_9O_3$: 784,2; encontrada: 784,3.	1H-RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,46 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 8,07 (m, 2H), 7,69 - 7,18

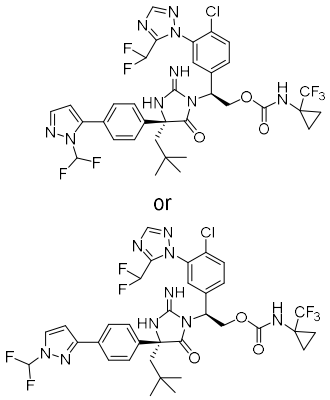
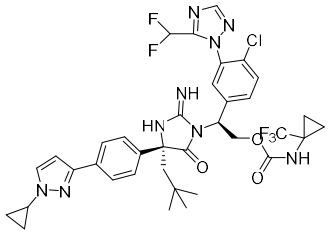
			(m, 8H), 6,80 (t, J = 52 Hz, 1H), 5,66 (dd, J = 9,2, 5,0 Hz, 1H), 5,20 - 5,03 (m, 1H), 4,74 (dt, J = 10,8, 5,0 Hz, 1H), 2,87 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 2,45 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 2,15 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 1,76-1,75 (m, 1H), 1,15 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 1,13 - 1,04 (m, 1H), 0,99 (d, J = 1,1 Hz, 9H).
205		LCMS-ESI+: calculada para $C_{34}H_{35}ClF_5N_9O_3$: 748,2 (M+H+); Encontrada: 748,3 (M+H+).	1H-RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,19 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,66 - 7,31 (m, 7H), 6,87 (t, J = 52 Hz, 1H), 6,41 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 5,67 (dd, J = 9,7, 4,9 Hz, 1H), 5,13 (t, J = 10,6 Hz, 1H), 4,71 (dd, J = 11,5, 5,0 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,47 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 2,18 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 1,27 (m, 2H), 1,09 (m, 2H), 1,00 (s, 9H).

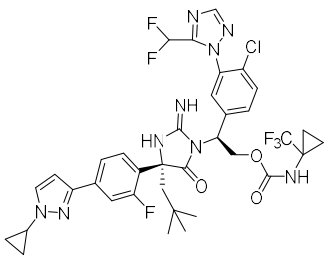
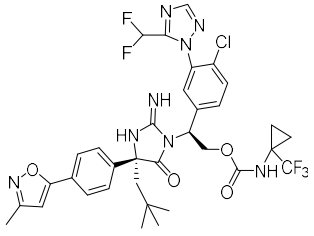
206		LCMS-ESI+: calculada para $C_{34}H_{35}ClF_5N_9O_3$: 748,2 (M+H+); Encontrada: 748,3 (M+H+).	1H-RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,16 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,73 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,67 - 7,58 (m, 2H), 7,58 - 7,48 (m, 1H), 7,42 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,25 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,92 - 6,63 (m, 2H), 5,67 (dd, J = 9,7, 4,9 Hz, 1H), 5,09 (t, J = 10,6 Hz, 1H), 4,70 (dd, J = 11,5, 4,9 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 2,46 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 2,16 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 1,27 (m, 2H), 1,08 (m, 2H), 0,99 (s, 9H).
207		LCMS-ESI+: calculada para $C_{36}H_{37}ClF_5N_9O_3$: 774,2 (M+H+); Encontrada: 774,3 (M+H+).	1H-RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,07 (s, 1H), 7,70 (d, J = 13,2 Hz, 2H), 7,57 - 7,31 (m, 7H), 6,67 (t, J = 52,6 Hz, 1H), 5,51 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 4,78 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,61 (s, 1H), 3,62 (tt, J = 7,4, 3,8 Hz, 1H), 2,38 -

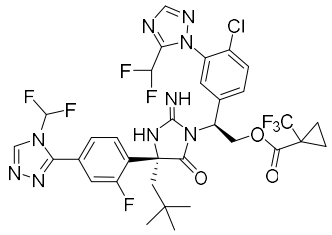
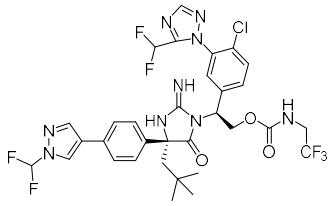
			1,91 (m, 2H), 1,19 - 0,80 (m, 17H).
208		LCMS-ESI+: calculada para $C_{32}H_{31}ClF_5N_7O_3S$: 724,2 (M+H+); Encontrada: 724,6 (M+H+).	1H-RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,04 (s, 1H), 7,75 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,57 - 7,39 (m, 3H), 7,39 - 7,27 (m, 3H), 6,63 (t, J = 52,6 Hz, 1H), 5,53 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 4,88 - 4,58 (m, 3H), 2,36 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 2,15 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 1,09 (m, 2H), 0,94 (s, 9H), 0,75 (m, 2H).
209		LCMS-ESI+: calculada para $C_{36}H_{36}ClF_6N_9O_3$: 792,2 (M+H+); Encontrada: 792,4 (M+H+).	1H-RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,25 - 8,11 (m, 3H), 7,86 - 7,56 (m, 4H), 7,33 - 7,26 (m, 2H), 6,91 (t, J= 52Hz, 1H), 5,70 (dd, J = 9,7, 4,8 Hz, 1H), 5,15 (dd, J = 11,4, 9,8 Hz, 1H), 4,73 (dd, J = 11,4, 4,8 Hz, 1H), 3,68 (tt, J = 7,3, 3,6 Hz, 1H), 2,44 -

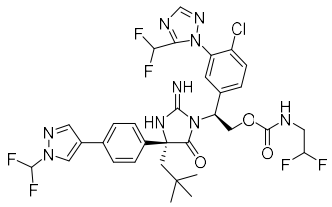
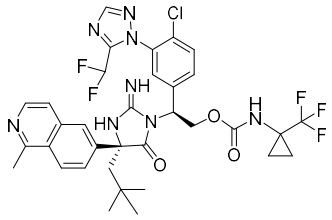
			2,20 (m, 2H), 1,27 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 1,20 - 1,04 (m, 6H), 1,02 (s, 9H).
210		LCMS-ESI+: calculada para $C_{34}H_{34}ClF_6N_9O_3$: 766,2 (M+H+); Encontrada: 766,3 (M+H+).	1H-RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,18 (s, 1H), 7,71 (m, 2H), 7,62 (m, 2H), 7,56 - 7,44 (m, 2H), 7,32 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 6,90 (t, J = 52,3 Hz, 1H), 6,65 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 5,69 (dd, J = 9,6, 4,8 Hz, 1H), 5,15 (dd, J = 11,4, 9,7 Hz, 1H), 4,74 (dd, J = 11,5, 4,9 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,37 (d, J = 1,9 Hz, 2H), 1,26 (t, J = 3,8 Hz, 2H), 1,08 (s, 2H), 1,03 (s, 9H).
211		LCMS-ESI+: calculada para $C_{33}H_{32}ClF_6N_9O_3$: 752,2 (M+H+); Encontrada: 752,6 (M+H+).	1H-RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,44 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,03 (m, 1H), 7,74 - 7,16 (m, 8H), 6,78 (t, J = 52Hz 1H), 5,68 (m, 4,8 Hz, 1H), 5,13 (q, J = 10,0 Hz, 1H), 4,80 - 4,65

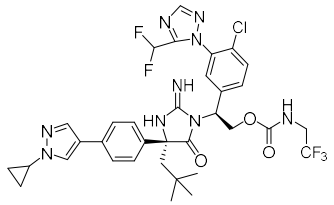
			(m, 1H), 3,12 (m, 1H), 2,44 (dd, J = 15,1, 3,4 Hz, 1H), 2,15 (dd, J = 15,2, 4,8 Hz, 1H), 1,75 (br s, 1H), 1,41 (br s, 1H), 0,99 (m, 9H).
212	 or 	LCMS-ESI+: calculada para $C_{34}H_{33}ClF_7N_9O_3$: 784,2 (M+H+); Encontrada: 784,7 (M+H+).	1H-RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,17 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,88 - 7,73 (m, 2H), 7,70 - 7,19 (m, 6H), 6,92 - 6,56 (m, 2H), 5,68 (dd, J = 9,7, 4,8 Hz, 1H), 5,09 (dd, J = 11,5, 9,7 Hz, 1H), 4,70 (dd, J = 11,5, 4,9 Hz, 1H), 2,46 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 2,17 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 1,31 - 1,21 (m, 2H), 1,08 (m, 2H), 0,99 (s, 9H).

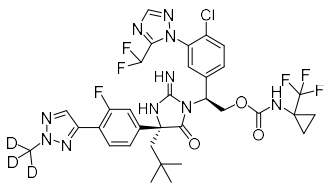
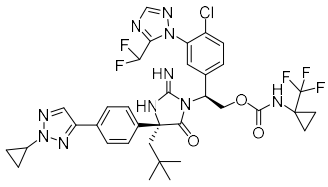
213		LCMS-ESI+: calculada para $C_{34}H_{33}ClF_7N_9O_3$: 784,2 (M+H+); Encontrada: 784,2 (M+H+).	1H-RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,19 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,77 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,68 - 7,22 (m, 7H), 6,84 (t, J = 52 Hz, 1H), 6,59 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 5,67 (dd, J = 9,8, 4,9 Hz, 1H), 5,19 - 5,02 (m, 1H), 4,71 (dd, J = 11,5, 4,9 Hz, 1H), 2,50 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 2,19 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 1,27 (m, 2H), 1,09 (m, 2H), 1,01 (s, 9H).
214		LCMS-ESI+: calculada para $C_{36}H_{37}ClF_5N_9O_3$: 774,2 (M+H+); Encontrada: 774,2 (M+H+).	1H-RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,07 (s, 1H), 7,76 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,63 - 7,33 (m, 6H), 6,69 (t, J = 52,6 Hz, 1H), 6,50 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 5,52 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 4,77 (m, 2H), 4,66 (s, 1H), 3,63 (tt, J = 7,5, 3,9 Hz, 1H), 2,27 (d, 15,2 Hz, 1H), 2,06 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 1,24 - 0,98

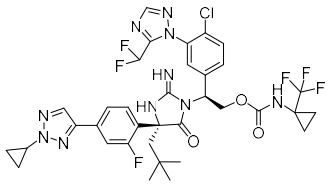
			(m, 8H), 0,90 (s, 9H).
215		LCMS-ESI+: calculada para $C_{36}H_{36}ClF_6N_9O_3$: 792,2 (M+H+); Encontrada: 792,3 (M+H+).	1H-RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,18 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,74 - 7,44 (m, 6H), 7,33 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 6,90 (t, J = 52Hz, 1H), 6,63 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 5,69 (dd, J = 9,6, 4,9 Hz, 1H), 5,21 - 5,06 (m, 1H), 4,75 (dd, J = 11,5, 4,9 Hz, 1H), 3,70 (tt, J = 7,4, 3,9 Hz, 1H), 2,65 (s, 2H), 2,38 (m, 2H), 1,25 (m, 2H), 1,14 (m, 2H), 1,11 - 1,06 (m, 2H), 1,03 (s, 9H).
216		LCMS-ESI+: calculada para $C_{34}H_{33}ClF_5N_8O_4$: 749,2 (M+H+); Encontrada: 749,6 (M+H+).	1H-RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,82 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,68 - 7,52 (m, 2H), 7,47 (m, 3H), 7,30 (s, 1H), 6,80 (t, J = 52,2 Hz, 1H), 5,67 (dd, J = 9,7, 4,9 Hz, 1H), 5,11 (t, J = 10,6 Hz, 1H), 4,70 (dd, J = 11,6, 4,9 Hz,

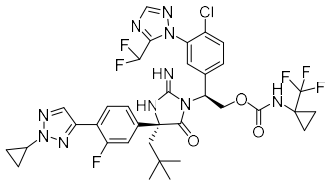
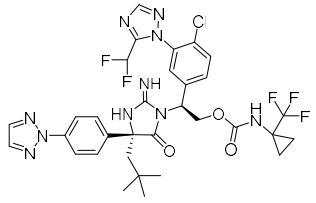
			1H), 2,65 (s, 2H), 2,45 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,16 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 1,35 - 1,20 (m, 2H), 1,08 (m, 2H), 0,99 (s, 9H).
217		LCMS-ESI+: calculada para $C_{33}H_{31}ClF_8N_{10}O_3$: 803,2 (M+H+); Encontrada: 803,0 (M+H+).	1H-RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 9,04 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,81 – 7,34 (m, 7H), 6,91 (t, *J* = 52 Hz, 1H). 5,59 (s, 1H), 5,13-5,08 (m, 1H), 4,76 (dd, *J* = 11,2, 5,7 Hz, 1H), 2,26 (m, 2H), 1,32 – 1,15 (m, 2H), 1,07 (m, 2H), 1,00 (s, 9H).
218		LCMS-ESI+: calculada para $C_{32}H_{31}ClF_7N_9O_3$: 758,2 (M+H+); Encontrada: 758,2 (M+H+).	1H-RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,45 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,85 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 7,73 - 7,14 (m, 7H), 6,78 (t, J = 52 Hz, 1H), 5,70 (dd, J = 9,7, 4,9 Hz, 1H), 5,14 (dd, J = 11,5, 9,7 Hz, 1H), 4,76 (dd, J = 11,5, 4,9 Hz, 1H),

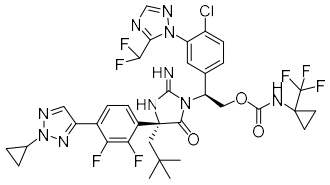
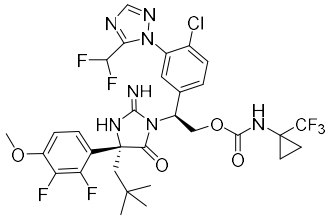
			3,87 - 3,66 (m, 2H), 2,45 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 2,14 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 1,00 (s, 9H).
219		LCMS-ESI+: calculada para $C_{32}H_{32}ClF_6N_9O_3$: 740,2 (M+H+); Encontrada: 740,3 (M+H+).	1H-RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,45 (s, 1H), 8,06 (m, 2H), 7,72 - 7,13 (m, 8H), 6,79 (t, J = 52 Hz, 1H), 6,01-5,71 (m, 1H), 5,67 (dd, J = 9,5, 4,9 Hz, 1H), 5,11 (dd, J = 11,5, 9,6 Hz, 1H), 4,75 (dd, J = 11,5, 4,9 Hz, 1H), 3,45 (t, J = 14,9 Hz, 2H), 2,46 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 2,14 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 1,00 (s, 9H).
220		LCMS-ESI+: calculada para $C_{33}H_{33}ClF_5N_8O_3$: 733,2 (M+H+); Encontrada: 733,8 (M+H+).	1H-RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,56 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 8,44 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,25 - 8,18 (m, 2H), 8,14 (dd, J = 9,1, 2,0 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,67 - 7,50 (m, 2H), 7,28

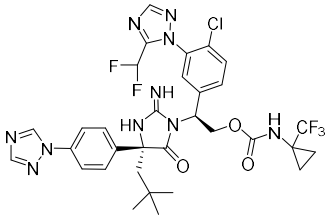
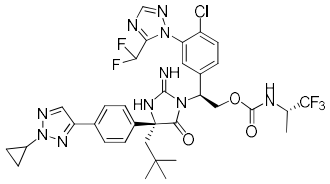
			- 7,10 (m, 1H), 6,67 (t, J = 52,2 Hz, 1H), 5,70 (dd, J = 9,8, 4,7 Hz, 1H), 5,13 (t, J = 10,6 Hz, 1H), 4,71 (dd, J = 11,5, 4,7 Hz, 1H), 3,22 (s, 3H), 2,56 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 2,29 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 1,36 - 1,21 (m, 2H), 1,09 (m, 2H), 1,00 (s, 9H).
221		LCMS-ESI+: calculada para $C_{34}H_{35}ClF_5N_9O_3$: 748,2 (M+H+); Encontrada: 748,3 (M+H+).	1H-RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,06 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,89 - 7,78 (m, 2H), 7,68 - 7,11 (m, 7H), 6,78 (t, J = 52Hz, 1H), 5,70 (dd, J = 9,6, 4,9 Hz, 1H), 5,19 - 5,03 (m, 1H), 4,76 (dd, J = 11,5, 5,0 Hz, 1H), 3,90 - 3,74 (m, 2H), 3,70 (tt, J = 7,4, 3,9 Hz, 1H), 2,46 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 2,13 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 1,20 - 1,10 (m, 2H), 1,10 - 1,04

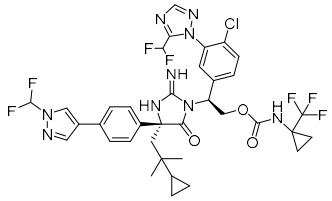
			(m, 2H), 1,00 (s, 9H).
222		LCMS-ESI+: calculada para $C_{33}H_{30}ClD_3F_6N_{10}O_3$: 770,2 (M+H+); Encontrada: 770,4 (M+H+).	1H-RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,19 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,02 - 7,86 (m, 2H), 7,69 - 7,51 (m, 2H), 7,34 - 7,21 (m, 3H), 6,78 (t, J = 52,2 Hz, 1H), 5,69 (dd, J = 9,8, 4,8 Hz, 1H), 5,10 (dd, J = 11,5, 9,8 Hz, 1H), 4,70 (dd, J = 11,5, 4,8 Hz, 1H), 2,42 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 2,15 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 1,30 - 1,22 (m, 2H), 1,08 (m, 2H), 0,98 (s, 9H).
223		LCMS-ESI+: calculada para $C_{35}H_{36}ClF_5N_{10}O_3$: 775,2 (M+H+); Encontrada: 775,4 (M+H+).	1H-RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,02 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,82 - 7,74 (m, 2H), 7,61 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 7,50 - 7,43 (m, 2H), 7,19 (s, 1H), 6,78 (t, J = 52,2 Hz, 1H), 5,68 (dd, J = 9,6, 5,0 Hz, 1H), 5,16

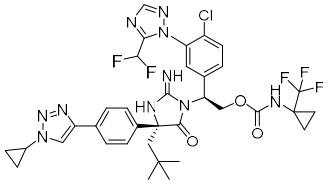
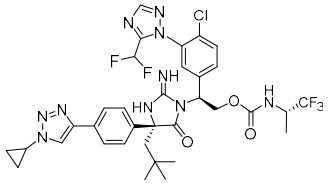
			- 5,02 (m, 1H), 4,71 (dd, J = 11,6, 5,0 Hz, 1H), 4,11 (tt, J = 7,5, 3,8 Hz, 1H), 2,49 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 2,16 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 1,36 (tdd, J = 5,1, 4,3, 2,0 Hz, 2H), 1,28 (dt, J = 7,7, 3,2 Hz, 2H), 1,19 - 1,12 (m, 2H), 1,09 (m, 2H), 1,00 (s, 9H).
224		LCMS-ESI+: calculada para $C_{35}H_{35}ClF_6N_{10}O_3$: 793,2 (M+H+); Encontrada: 793,4 (M+H+). ^1H	NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,19 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,72 (m, 2H), 7,62 – 7,53 (m, 3H), 7,39 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,90 (t, *J* = 52,2 Hz, 1H), 5,68 (dd, *J* = 9,4, 5,0 Hz, 1H), 5,14 (dd, *J* = 11,4, 9,5 Hz, 1H), 4,76 (dd, *J* = 11,5, 5,1 Hz, 1H), 4,11 (tt, *J* = 7,5, 3,8 Hz, 1H), 2,46 – 2,28 (m, 2H), 1,37 – 1,31 (m, 2H), 1,30-1,25 (m, 2H), 1,18 – 1,11 (m, 2H), 1,09 (d, *J* =

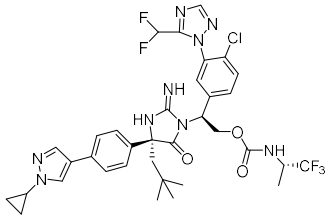
			3,0 Hz, 2H), 1,03 (s, 9H).
225		LCMS-ESI+: calculada para $C_{35}H_{35}ClF_6N_{10}O_3$: 793,2 (M+H+); Encontrada: 793,4 (M+H+).	1H-RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,02 (s, 1H), 7,93 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 7,89 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,40 - 7,15 (m, 4H), 6,76 (t, J = 52,2 Hz, 1H), 5,61 (dd, J = 9,4, 5,1 Hz, 1H), 5,08 (dd, J = 11,4, 9,5 Hz, 1H), 4,68 (dd, J = 11,3, 5,1 Hz, 1H), 4,14 (dt, J = 7,5, 3,8 Hz, 1H), 2,35 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 2,06 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 1,35 (m, 2H), 1,29 - 1,22 (m, 2H), 1,15 (td, J = 7,6, 5,4 Hz, 2H), 1,07 (m, 2H), 0,97 (s, 9H).
226		LCMS-ESI+: calculada para $C_{32}H_{32}ClF_5N_{10}O_3$, 735,2 (M+H); Encontrada, 735,4.	1H-RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,10 – 8,01 (m, 2H), 7,99 – 7,95 (m, 3H), 7,62 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,57 (dd, *J* = 9,2, 2,3 Hz, 3H), 7,18 (s, 1H), 6,77 (t, *J*

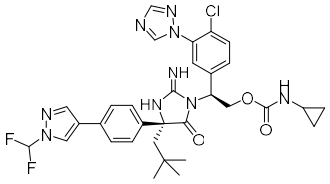
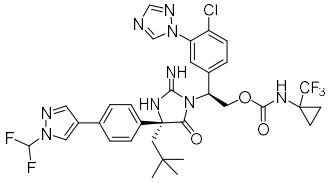
			= 52,2 Hz, 1H), 5,69 (dd, *J* = 9,7, 5,0 Hz, 1H), 5,15 – 5,05 (m, 1H), 4,72 (dd, *J* = 11,6, 5,0 Hz, 1H), 2,50 (d, *J* = 15,1 Hz, 1H), 2,18 (d, *J* = 15,1 Hz, 1H), 1,32 – 1,23 (m, 2H), 1,11-1,07 (m, 2H), 1,01 (s, 9H).
227		LCMS-ESI+: calculada para $C_{35}H_{34}ClF_7N_{10}O_3$: 811,2 (M+H+); Encontrada: 811,4 (M+H+).	1H-RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,31 - 7,88 (m, 3H), 7,86 - 7,45 (m, 4H), 7,19 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,87 (t, J = 52,3 Hz, 1H), 5,71 (dd, J = 9,7, 4,8 Hz, 1H), 5,14 (t, J = 10,6 Hz, 1H), 4,74 (dd, J = 11,4, 4,8 Hz, 1H), 2,39 (q, J = 15,1 Hz, 2H), 1,38 - 1,07 (m, 8H), 1,03 (s, 9H).
228		LCMS-ESI+: calculada para $C_{31}H_{31}ClF_7N_7O_4$: 734,2 (M+H+); Encontrada: 734,2 (M+H+).	1H-RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,27 (m, 1H), 7,71 (d, J = 4,6 Hz, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,02 – 6,75 (m, 3H), 5,67

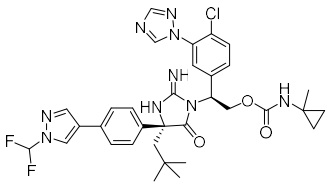
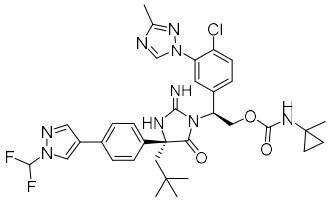
			(dd, J = 9,1, 5,0 Hz, 1H), 5,25 – 5,06 (m, 1H), 4,74 (dd, J = 11,6, 5,1 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,45 – 2,26 (m, 2H), 1,40 – 1,26 (m, 4H), 1,01 (s, 9H).
229		LCMS-ESI+: calculada para for $C_{32}H_{32}ClF_5N_{10}O_3$: 735,2 (M+H+); Encontrada: 732,5 (M+H+).	1H-RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 9,12 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,82 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,68 – 7,53 (m, 4H), 7,18 (s, 1H), 6,79 (t, *J* = 52,2 Hz, 1H), 5,68 (dd, *J* = 9,6, 5,0 Hz, 1H), 5,15 – 5,04 (m, 1H), 4,72 (dd, *J* = 11,5, 5,0 Hz, 1H), 2,50 (d, *J* = 15,1 Hz, 1H), 2,17 (d, *J* = 15,2 Hz, 1H), 1,32 – 1,24 (m, 2H), 1,11-1,07 (m, 2H), 1,01 (s, 9H).
230		LCMS-ESI+: calc'd $C_{34}H_{36}ClF_5N_{10}O_3$:763,3 (M+H+); Encontrada: 763,9 (M+H+).	1H-RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,01 (m, 2H), 7,89 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,6 Hz, 2H),

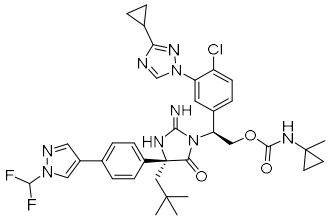
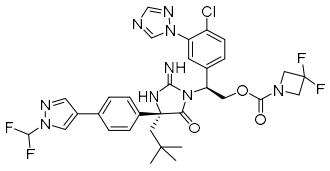
			7,70 - 7,53 (m, 2H), 7,48 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,20 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,79 (t, J = 52,2 Hz, 1H), 5,76 (dd, J = 9,6, 5,0 Hz, 1H), 5,11 (dd, J = 11,6, 9,7 Hz, 1H), 4,75 (dd, J = 11,6, 5,1 Hz, 1H), 4,39 - 4,23 (m, 1H), 4,12 (dt, J = 7,5, 3,7 Hz, 1H), 2,48 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 2,17 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 1,36 (ddd, J = 3,7, 2,7, 0,9 Hz, 2H), 1,29 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,15 (tdd, J = 8,0, 5,1, 0,8 Hz, 2H), 1,01 (s, 9H).
231		LCMS-ESI+: calculada para $C_{36}H_{35}ClF_7N_9O_3$: 810,2; Encontrada 810,4.	1H-RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,41 (s, 1H), 8,04 (m, 2H), 7,84 - 7,09 (m, 8H), 6,75 (t, J = 52,2 Hz, 1H), 5,54 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 5,13 - 4,97 (m, 1H), 4,68 (dd, J = 11,3, 5,6 Hz, 1H), 2,43 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 2,10 (d, J

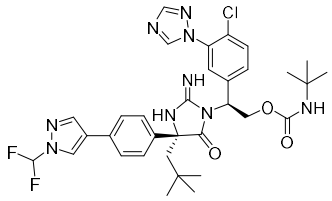
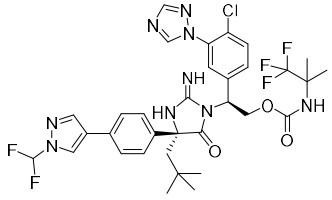
			= 14,8 Hz, 1H), 1,23 (m, 2H), 1,05 (m, 2H), 0,79 (s, 6H), 0,25 (dd, J = 19,8, 7,5 Hz, 5H).
232		LCMS-ESI+: calc'd $C_{35}H_{36}ClF_5N_{10}O_3$: 775,3 (M+H+); Encontrada: 775,8 (M+H+).	1H-RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,38 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,77 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,63 - 7,53 (m, 2H), 7,48 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,22 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,76 (t, J = 52,2 Hz, 1H), 5,68 (dd, J = 9,8, 4,8 Hz, 1H), 5,09 (t, J = 10,6 Hz, 1H), 4,69 (dd, J = 11,5, 4,8 Hz, 1H), 3,98 (tt, J = 7,5, 3,9 Hz, 1H), 2,44 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 2,16 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 1,34 - 1,17 (m, 6H), 1,08 (s, 2H), 0,98 (s, 9H).
233		LCMS-ESI+: calc'd $C_{34}H_{36}ClF_5N_{10}O_3$: 763,3 (M+H+); Encontrada: 763,8 (M+H+).	1H-RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,38 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,83 - 7,72 (m, 2H), 7,63 - 7,52 (m,

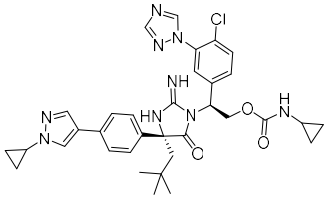
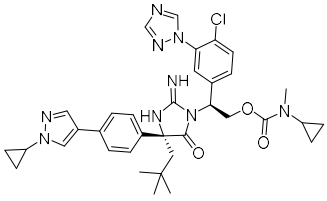
			2H), 7,49 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,20 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,77 (t, J = 52,2 Hz, 1H), 5,74 (dd, J = 9,6, 5,0 Hz, 1H), 5,12 (dd, J = 11,5, 9,7 Hz, 1H), 4,74 (dd, J = 11,6, 5,0 Hz, 1H), 4,30 (p, J = 7,2 Hz, 1H), 3,99 (tt, J = 7,5, 3,9 Hz, 1H), 2,44 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 2,17 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 1,35 - 1,17 (m, 7H), 0,99 (s, 9H).
234		LCMS-ESI+: calc'd $C_{35}H_{38}ClF_5N_9O_3$:762,3 (M+H+); Encontrada: 763,0 (M+H+).	1H-RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,06 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,88 - 7,73 (m, 2H), 7,67 - 7,52 (m, 2H), 7,50 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,37 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,18 (s, 1H), 6,79 (t, J = 52,2 Hz, 1H), 5,74 (dd, J = 9,6, 5,0 Hz, 1H), 5,10 (dd, J = 11,6, 9,6 Hz, 1H), 4,74 (dd, J = 11,7, 5,1 Hz, 1H), 4,39 - 4,14 (m, 1H), 3,74

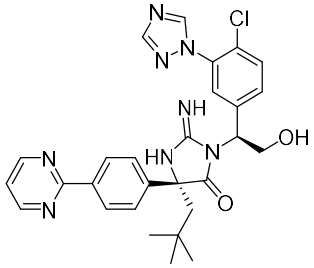
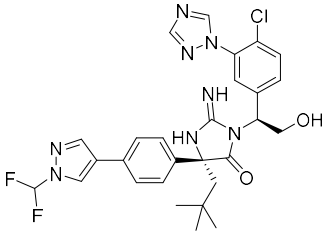
			- 3,63 (m, 1H), 2,45 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 2,15 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 1,29 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,15 (m, 2H), 1,13 - 1,03 (m, 2H), 1,00 (s, 9H).
235		LCMS-ESI+: calculada para $C_{32}H_{34}ClF_2N_9O_3$: 666,2 (M+H+); Encontrada: 662,4 (M+H+).	1H-RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,61 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,71 – 7,32 (m, 9H), 5,61 – 5,36 (m, 1H), 5,02 (dd, J = 11,1, 8,9 Hz, 1H), 4,72 – 4,58 (m, 1H), 2,45 (s, 1H), 2,30 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 1,96 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 0,96 (s, 9H), 0,62 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 0,41 (m, 2H).
236		LCMS-ESI+: calculada para $C_{33}H_{33}ClF_5N_9O_3$: 734,1 (M+H+); Encontrada: 734,2 (M+H+).	1H-RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,60 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,04 (m, 2H), 7,72 - 7,23 (m, 8H), 5,49 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 5,12 - 4,97 (m, 1H), 4,67 (dd, J = 11,1, 5,8 Hz,

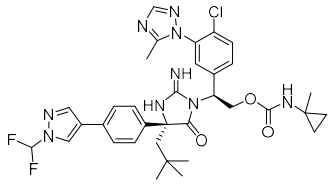
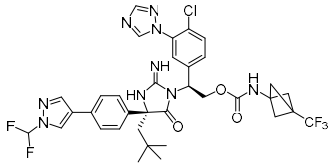
			1H), 2,30 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 1,96 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 1,23 (s, 2H), 1,04 (s, 2H), 0,96 (s, 9H).
237		LCMS-ESI+: calculada para $C_{33}H_{36}ClF_2N_9O_3$: 680,2 (M+H+); Encontrada: 680,3 (M+H+).	1H-RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,61 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,05 (m, 2H), 7,72 - 7,14 (m, 8H), 5,46-5,47 (m, 1H), 4,96-4,97 (m, 1H), 4,62-4,63 (m, 1H), 2,30 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 1,94 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 1,30 (d, J = 24,5 Hz, 3H), 0,96 (s, 9H), 0,65 (m, 2H), 0,53 (m, 2H).
238		LCMS-ESI+: calculada para $C_{34}H_{38}ClF_2N_9O_3$: 694,2 (M+H+); Encontrada: 694,4 (M+H+).	1H-RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,54 (s, 1H), 8,46 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,75 - 7,22 (m, 8H), 5,62 (dd, J = 9,4, 5,0 Hz, 1H), 5,02 (t, J = 10,5 Hz, 1H), 4,68 (dd, J = 11,5, 5,0 Hz, 1H), 2,46 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 2,28 (s,

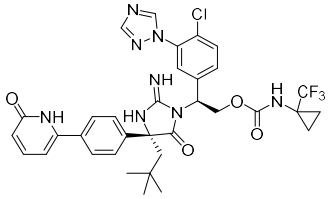
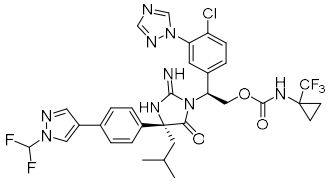
			3H), 2,15 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 1,31 (s, 3H), 1,00 (s, 9H), 0,69 (m, 2H), 0,59 (m, 2H).
239		LCMS-ESI+: calculada para $C_{36}H_{40}ClF_2N_9O_3$: 720,2 (M+H+); Encontrada: 720,3 (M+H+).	1H-RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,46 (m, 2H), 8,09 (s, 1H), 7,73 - 7,29 (m, 8H), 5,61 (dd, J = 9,5, 4,9 Hz, 1H), 5,02 (dd, J = 11,4, 9,7 Hz, 1H), 4,67 (dd, J = 11,4, 4,9 Hz, 1H), 2,43 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 2,16 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 1,96 (tt, J = 8,4, 4,9 Hz, 1H), 1,31 (s, 3H), 0,99 (s, 9H), 0,97 - 0,88 (m, 2H), 0,87 (m, 2H), 0,68 (m, 2H), 0,58 (m, 2H).
240		LCMS-ESI+: calculada para $C_{32}H_{32}ClF_4N_9O_3$: 702,1 (M+H+); Encontrada: 702,3 (M+H+).	1H-RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,69 (s, 1H), 8,47 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,73 - 7,53 (m, 3H), 7,53 - 7,42 (m, 4H), 7,42 - 7,29 (m, 1H),

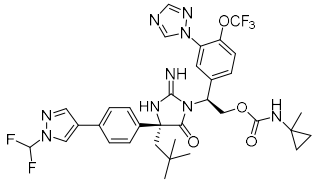
			5,67 (dd, J = 9,8, 4,6 Hz, 1H), 5,04 (dd, J = 11,5, 9,8 Hz, 1H), 4,85-4,86 (m, 1H), 4,27 (m, 4H), 2,47 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 2,14 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 1,01 (s, 9H).
241		LCMS-ESI+: calculada para $C_{33}H_{38}ClF_2N_9O_3$: 682,3 (M+H+); Encontrada: 682,4 (M+H+).	1H-RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,68 (s, 1H), 8,46 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,74 - 7,25 (m, 8H), 5,64 (dd, J = 9,4, 5,0 Hz, 1H), 5,02 (dd, J = 11,5, 9,5 Hz, 1H), 4,62 (dd, J = 11,5, 5,1 Hz, 1H), 2,44 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 2,18 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 1,29 (s, 9H), 0,99 (s, 9H).
242		LCMS-ESI+: calculada para $C_{33}H_{35}ClF_5N_9O_3$: 736,2 (M+H+); Encontrada: 736,3 (M+H+).	1H-RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,67 (s, 1H), 8,46 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,68 - 7,29 (m, 8H), 5,66

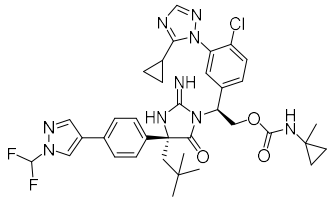
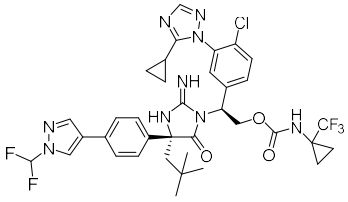
			(dd, J = 9,4, 5,0 Hz, 1H), 5,09 (dd, J = 11,5, 9,4 Hz, 1H), 4,64 (dd, J = 11,5, 5,0 Hz, 1H), 2,42 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 2,19 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 1,51 (s, 6H), 0,98 (s, 9H).
243		LCMS-ESI+: calculada para $C_{34}H_{38}ClN_9O_3$: 656,2 (M+H+); Encontrada: 656,1 (M+H+).	1H-RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,66 (s, 1H), 8,05 (m, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,67 – 7,23 (m, 7H), 5,63 (m, 1H), 5,06 (t, J = 10,5 Hz, 1H), 4,76 – 4,63 (m, 1H), 3,70 (tt, J = 7,3, 3,8 Hz, 1H), 2,45 (m, 2H), 2,14 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 1,21 – 1,03 (m, 4H), 0,99 (s, 9H), 0,72 – 0,34 (m, 4H).
244		LCMS-ESI+: calculada para $C_{35}H_{40}ClN_9O_3$: 670,3 (M+H+); Encontrada: 670,1 (M+H+).	1H-RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,69 (s, 1H), 8,06 (m, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,67 – 7,27 (m, 7H), 5,69 (m, 1H), 5,06 (m, 1H), 4,84 (m, 1H), 3,70 (dt, J = 7,5,

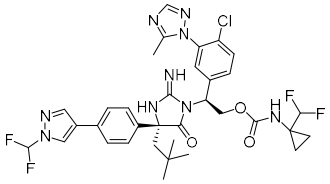
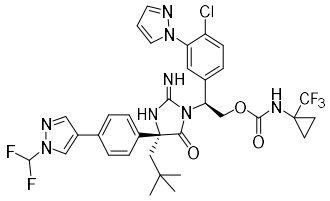
			3,6 Hz, 1H), 2,83 (s, 3H), 2,45 (m, 2H), 2,14 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 1,24 – 1,03 (m, 4H), 0,99 (s, 9H), 0,80 – 0,48 (m, 4H).
245		LCMS-ESI+: calculada para $C_{28}H_{29}ClN_8O_2$: 545,2 (M+H+); Encontrada: 545,2 (M+H+).	1H-RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,87 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 8,73 (m, 1H), 8,47 - 8,33 (m, 2H), 8,05 (s, 1H), 7,61 (dd, J = 8,6, 1,6 Hz, 3H), 7,46 (ddd, J = 8,5, 2,4, 0,6 Hz, 1H), 7,42 - 7,32 (m, 2H), 5,45 (dd, J = 8,3, 4,4 Hz, 1H), 4,46 (dd, J = 11,2, 8,4 Hz, 1H), 4,22 (dd, J = 11,3, 4,4 Hz, 1H), 2,48 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 2,19 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 0,99 (s, 9H).
246		LCMS-ESI+: Calculada para $C_{28}H_{29}ClF_2N_8O_2$: 583,2 [M+H+]; Encontrada: 583,3 [M+H+].	1H-RMN (400 MHz, CD_3CN) δ 8,52 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,68 – 7,20 (m, 8H),

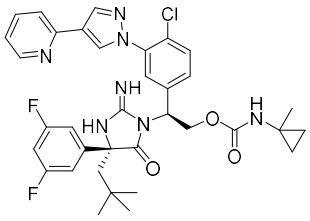
			5,49 – 5,39 (m, 1H), 4,32 – 4,23 (m, 1H), 4,16 (dd, J = 12,3, 3,1 Hz, 1H), 2,25 – 2,01 (m, 2H), 0,85 (s, 9H).
247		LCMS-ESI+: Calculada para $C_{34}H_{38}ClF_2N_9O_3$: 694,2 [M+H+]; Encontrada: 694,3 [M+H+].	1H-RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,47 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,70 – 7,14 (m, 8H), 5,63 (dd, J = 9,6, 4,9 Hz, 1H), 5,03 (t, J = 10,5 Hz, 1H), 4,68 (dd, J = 11,5, 4,9 Hz, 1H), 2,45 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 2,14 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 2,03 (s, 3H), 1,32 (s, 3H), 0,99 (s, 9H), 0,75 – 0,65 (m, 2H), 0,63 – 0,51 (m, 2H).
248		LCMS-ESI+: calculada para $C_{35}H_{35}ClF_5N_9O_3$: 760,2 (M+H+); Encontrada: 760,2 (M+H+).	1H-RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,67 (s, 1H), 8,46 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,06 (m, 2H), 7,72 - 7,25 (m, 8H), 5,63 (dd, J = 9,4, 4,9 Hz, 1H), 5,08 (t, J = 10,6 Hz, 1H),

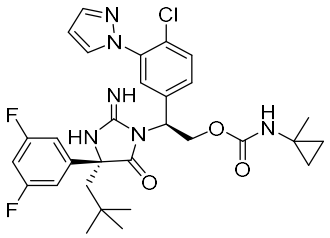
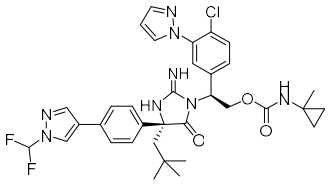
			4,70 (dd, J = 11,6, 5,0 Hz, 1H), 2,46 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 2,35 - 1,96 (m, 7H), 1,00 (s, 9H).
249		LCMS-ESI+: calculada para $C_{34}H_{34}ClF_3N_8O_4$: 711,3 (M+H+); Encontrada: 711,2 (M+H+).	1H-RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,64 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,76 - 7,62 (m, 3H), 7,60 – 7,55 (m, 2H), 7,49 - 7,38 (m, 1H), 7,34 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,69 (d, 1H), 6,57 (d, 1H), 5,66 (dd, J = 9,7, 4,9 Hz, 1H), 5,16 - 5,01 (m, 1H), 4,71 (dd, J = 11,5, 4,9 Hz, 1H), 2,47 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 2,18 (d, 15,1 Hz, 1H), 1,36 - 1,19 (m, 2H), 1,09 (m, 2H), 1,00 (s, 9H).
250		LCMS-ESI+: calculada para $C_{32}H_{31}ClF_5N_9O_3$: 720,2 (M+H+); Encontrada: 720,0 (M+H+).	1H-RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,71 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,08 (m, 2H), 7,69 – 7,59 (m, 3H), 7,55 – 7,30 (m,

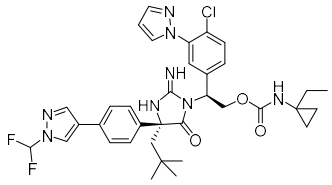
			5H), 5,67 (dd, J = 9,7, 4,8 Hz, 1H), 5,11 (dd, J = 11,5, 9,8 Hz, 1H), 4,71 (dd, J = 11,5, 4,9 Hz, 1H), 2,29 (dd, *J* = 14,7, 6,3 Hz, 1H), 2,15 (dd, *J* = 14,7, 6,1 Hz, 1H), 1,76 (hept, J = 6,6 Hz, 1H), 1,32 – 1,24 (m, 2H), 1,08 (m, 2H), 0,96 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,91 (d, J = 6,7 Hz, 3H).
251		LCMS-ESI+: calculada para $C_{34}H_{36}F_5N_9O_4$: 730,3 (M+H+); Encontrada: 730,2 (M+H+).	1H-RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,70 (s, 1H), 8,45 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 8,07 (m, 2H), 7,69 - 7,58 (m, 3H), 7,58 - 7,44 (m, 5H), 5,67 (dd, J = 9,6, 5,0 Hz, 1H), 5,06 (dd, J = 11,4, 9,6 Hz, 1H), 4,71 (dd, J = 11,4, 5,0 Hz, 1H), 2,46 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 2,17 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 1,32 (s, 3H), 1,01 (s, 9H), 0,79 - 0,65 (m, 2H), 0,60 (m, 2H).

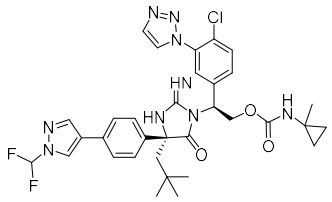
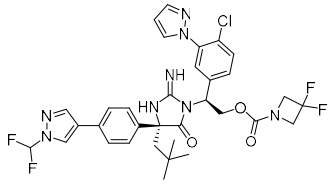
252		LCMS-ESI+: calculada para $C_{36}H_{40}ClF_2N_9O_3$: 720,3 (M+H+); Encontrada: 720,2 (M+H+).	1H-RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,40 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,68 - 7,31 (m, 7H), 7,26 (s, 1H), 5,56 - 5,36 (m, 1H), 4,98 (t, J = 10,0 Hz, 1H), 4,65 (dd, J = 11,3, 5,8 Hz, 1H), 2,30 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 1,95 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 1,40 (p, J = 6,9 Hz, 1H), 1,28 (s, 3H), 0,96 (s, 9H), 0,94 - 0,80 (m, 4H), 0,70 - 0,62 (m, 2H), 0,61 - 0,50 (m, 2H).
253		LCMS-ESI+: calculada para $C_{36}H_{37}F_5N_9O_3$: 774,3 (M+H+); Encontrada: 774,2 (M+H+).	1H-RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,40 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,70 - 7,31 (m, 7H), 7,25 (s, 1H), 5,63 - 5,39 (m, 1H), 5,14 - 4,96 (m, 1H), 4,68 (dd, J = 11,1, 5,8 Hz, 1H), 2,29 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 1,94 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 1,39 (dt, J = 13,6, 6,9 Hz, 1H), 1,26 -

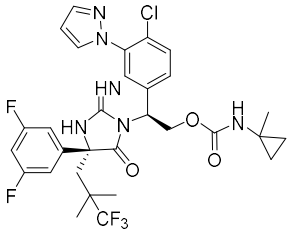
			1,19 (m, 2H), 1,10 - 1,00 (m, 2H), 0,95 (s, 9H), 0,93 - 0,84 (m, 4H).
254		LCMS-ESI+: calculada para $C_{34}H_{36}ClF_4N_9O_3$: 730,3 (M+H+); Encontrada: 730,3 (M+H+).	1H-RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,48 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,72 - 7,19 (m, 8H), 5,67 (t, J = 56 Hz, 1H), 5,65 (m, 1H), 5,08 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 4,71 (m, 1H), 2,45 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 2,14 (d, J = 15,1 Hz, 1H),, 2,02 (s, 3H), 1,07 (m, 2H), 0,99 (s, 9H), 0,91 (m, 2H).
255		LCMS-ESI+: calculada para $C_{33}H_{34}ClF_5N_8O_3$: 733,2 (M+H+); Encontrada: 733,2 (M+H+).	1H-RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,46 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,70 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,68 – 7,32 (m, 8H), 7,19 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,30 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 5,64 (dd, J = 9,6, 4,9 Hz, 1H), 5,08 (t, J = 10,6 Hz, 1H), 4,70 (dd, J = 11,5, 4,9

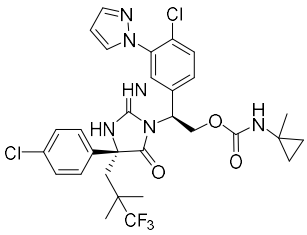
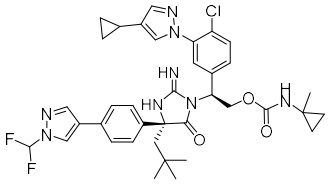
			Hz, 1H), 2,45 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 2,15 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 1,31 – 1,23 (m, 2H), 1,12 – 1,05 (m, 2H), 0,99 (s, 9H).
256		LCMS-ESI+: calculada para $C_{35}H_{36}ClF_2N_7O_3$: 676,2 (M+H+); Encontrada: 676,2 (M+H+).	1H-RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,68 – 8,50 (m, 2H), 8,30 (s, 1H), 8,14 – 8,00 (m, 1H), 7,94 (dd, J = 7,6, 1,2 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,46 (q, J = 6,7 Hz, 2H), 7,31 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,17 – 7,01 (m, 2H), 6,89 (s, 1H), 5,64 (dd, J = 9,5, 5,0 Hz, 1H), 5,05 (q, J = 12,9, 10,3 Hz, 1H), 4,69 (dd, J = 11,6, 5,0 Hz, 1H), 2,41 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 2,12 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 1,32 (s, 3H), 0,99 (s, 9H), 0,77 – 0,50 (m, 4H).

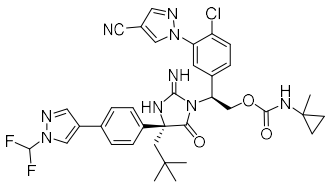
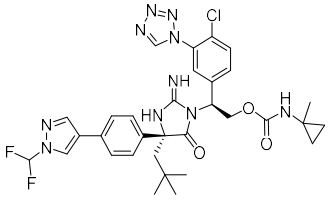
257		LCMS-ESI+: calculada para $C_{30}H_{33}ClF_2N_6O_3$: 599,2 (M+H+); Encontrada: 599,1 (M+H+).	1H-RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 7,79 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,40 – 7,31 (m, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,08 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,86 – 6,76 (m, 1H), 6,49 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 5,44 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 5,04 – 4,93 (m, 1H), 4,61 (dd, J = 11,2, 5,5 Hz, 1H), 2,18 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 1,92 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 1,29 (s, 3H), 0,93 (s, 9H), 0,67 (s, 2H), 0,55 (s, 2H).
258		LCMS-ESI+: calculada para $C_{34}H_{37}ClF_2N_8O_3$: 679,2 (M+H+); Encontrada: 679,3 (M+H+).	1H-RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,42 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,67 – 7,45 (m, 9H), 7,36 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,37 – 6,21 (m, 1H), 5,59 – 5,40 (m, 1H), 4,97 (t, J = 10,1 Hz, 1H), 4,64 (dd, J = 11,2, 5,6 Hz, 1H),

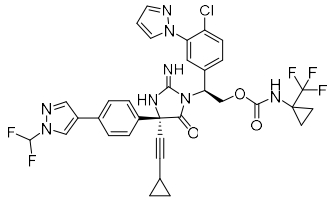
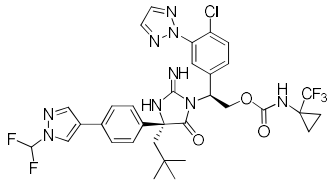
			2,34 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 1,97 (d, 1H), 1,28 (s, 3H), 0,97 (s, 9H), 0,71 – 0,60 (m, 2H), 0,58 – 0,47 (m, 2H).
259		LCMS-ESI+: calculada para $C_{35}H_{39}ClF_2N_8O_3$: 693,3 (M+H+); Encontrada: 693,3 (M+H+).	1H-RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,42 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,68 – 7,45 (m, 9H), 7,39 – 7,33 (m, 1H), 7,23 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,30 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 5,47 (dd, J = 8,6, 5,9 Hz, 1H), 4,96 (dd, J = 11,2, 8,9 Hz, 1H), 4,64 (dd, J = 11,2, 5,7 Hz, 1H), 2,33 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 1,99 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 1,51 (dt, J = 9,0, 6,5 Hz, 2H), 0,96 (s, 9H), 0,91 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 0,69 – 0,61 (m, 2H), 0,61 – 0,52 (m, 2H).

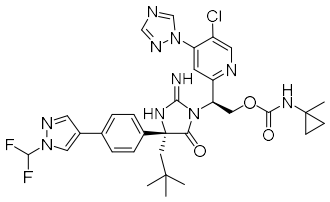
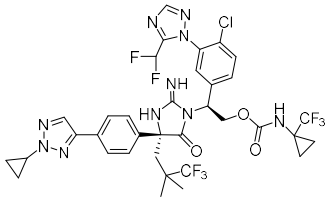
260		LCMS-ESI+: calculada para $C_{33}H_{36}ClF_2N_9O_3$: 680,3 (M+H+); Encontrada: 680,3 (M+H+).	1H-RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,44 (s, 1H), 8,16 – 8,02 (m, 2H), 7,66 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,63 – 7,35 (m, 7H), 7,27 (s, 1H), 5,57 (dd, J = 9,1, 5,5 Hz, 1H), 4,99 (t, J = 10,2 Hz, 1H), 4,68 (dd, J = 11,3, 5,4 Hz, 1H), 2,40 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 2,05 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 1,29 (s, 3H), 0,98 (s, 9H), 0,71 – 0,62 (m, 2H), 0,59 – 0,52 (m, 2H).
261		LCMS-ESI+: calculada para $C_{33}H_{33}ClF_4N_8O_3$: 701,2 (M+H+); Encontrada: 701,3 (M+H+).	1H-RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,46 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,74 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,69 – 7,57 (m, 4H), 7,54 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 7,50 – 7,43 (m, 2H), 7,40 – 7,34 (m, 1H), 7,24 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,32 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 5,65 (dd, J = 9,7, 4,6 Hz, 1H), 5,04 (dd, J =

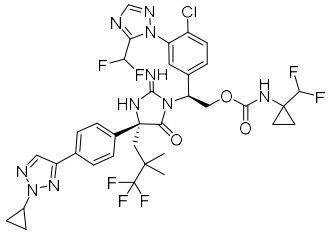
			11,5, 9,8 Hz, 1H), 4,90 – 4,83 (m, 1H), 4,27 (t, J = 11,8 Hz, 4H), 2,48 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 2,14 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 1,01 (s, 9H).
262		LCMS-ESI+: calculada para $C_{30}H_{30}ClF_5N_6O_3$: 653,2 (M+H+); Encontrada: 653,0 (M+H+).	1H-RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 7,77 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,33 (dd, J = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 7,25 – 7,08 (m, 3H), 6,80 (tt, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 6,49 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 5,40 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,00 (dd, J = 11,2, 9,1 Hz, 1H), 4,58 (dd, J = 11,2, 5,4 Hz, 1H), 2,35 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 2,14 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 1,29 (s, 3H), 1,13 (d, J = 8,0 Hz, 6H), 0,67 (t, J = 3,3 Hz, 2H), 0,56 (q, J = 4,7 Hz, 2H).

263		LCMS-ESI+: calculada para $C_{30}H_{31}Cl_2F_3N_6O_3$: 651,2 (M+H+); Encontrada: 651,0 (M+H+).	1H-RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 7,68 (m, 2H), 7,47 (m, 3H), 7,37 – 7,13 (m, 4H), 6,50 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 5,38 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,99 (dd, J = 11,1, 9,2 Hz, 1H), 4,58 (dd, J = 11,2, 5,4 Hz, 1H), 2,44 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 2,15 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 1,29 (s, 3H), 1,13 (s, 6H), 0,67 (dd, J = 4,8, 4,3 Hz, 2H), 0,56 (t, J = 3,4 Hz, 2H).
264		LCMS-ESI+: calculada para $C_{37}H_{41}ClF_2N_8O_3$: 719,3 (M+H+); Encontrada: 719,3 (M+H+).	1H-RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,41 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,66 – 7,38 (m, 7H), 7,38 – 7,30 (m, 2H), 7,22 (s, 1H), 5,42 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 4,96 (t, *J* = 10,0 Hz, 1H), 4,61 (dd, *J* = 11,2, 5,8 Hz, 1H), 2,30 (d, *J* = 14,6 Hz, 1H), 1,95 (d, *J* = 14,4 Hz, 1H), 1,60 (tt, *J* = 8,7, 5,0 Hz, 1H), 1,27 (s, 3H), 0,96

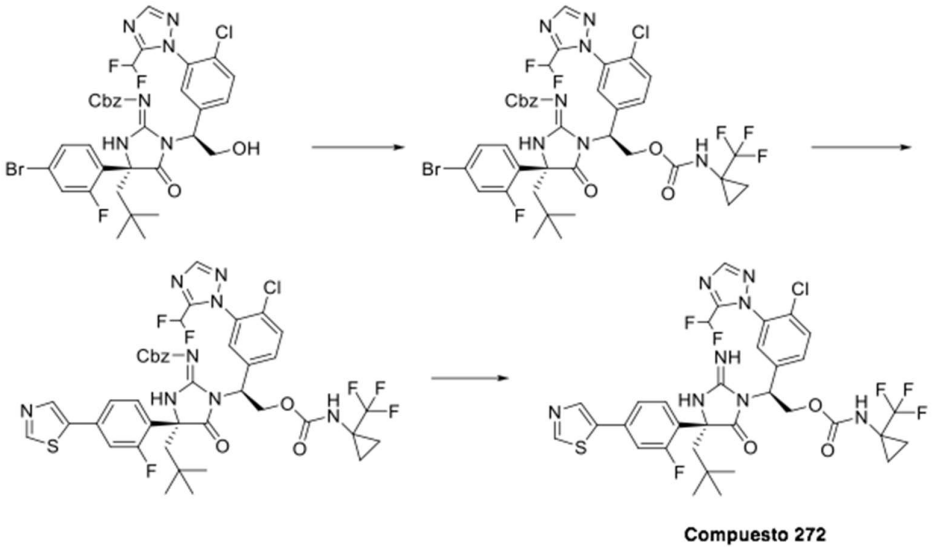
			(s, 9H), 0,84 – 0,75 (m, 2H), 0,68 – 0,62 (m, 2H), 0,58 – 0,50 (m, 2H), 0,46 (dt, *J* = 6,4, 4,5 Hz, 2H).
265		LCMS-ESI+: calculada para $C_{35}H_{36}ClF_2N_9O_3$: 704,3 (M+H+); Encontrada: 704,3 (M+H+).	1H-RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,42 (m, 2H), 8,09 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,72 – 7,20 (m, 8H), 5,45 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 5,03 – 4,89 (m, 1H), 4,63 (dd, J = 11,0, 5,8 Hz, 1H), 2,30 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 1,94 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 1,28 (d, J = 2,3 Hz, 3H), 0,96 (s, 9H), 0,65 (m, 2H), 0,53 (m, 2H).
266		LCMS-ESI+: calculada para $C_{32}H_{35}ClF_2N_{10}O_3$: 681,3 (M+H+); Encontrada: 681,2 (M+H+).	1H-RMN (400 MHz, Metanol-*d*$_4$) δ 9,37 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,70 - 7,08 (m, 8H), 5,50 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 4,99 - 4,89 (m, 1H), 4,66 (dd, J = 11,2, 5,8 Hz, 1H), 2,31 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 1,96 (d, J = 14,7 Hz,

			1H), 1,27 (s, 3H), 0,96 (s, 9H), 0,69 - 0,60 (m, 2H), 0,58 - 0,49 (m, 2H).
267		LCMS-ESI+: calculada para $C_{34}H_{28}ClF_5N_8O_3$: 727,2 (M+H+); Encontrada: 727,2 (M+H+).	1H-RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,41 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,82 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,73 - 7,28 (m, 10H), 6,42 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 5,46 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 5,08 - 4,90 (m, 1H), 4,75 (dd, J = 11,3, 5,6 Hz, 1H), 1,43 - 1,35 (m, 1H), 1,28 - 1,20 (m, 2H), 1,13 - 1,02 (m, 2H), 0,86 - 0,80 (m, 2H), 0,74 - 0,61 (m, 2H).
268		LCMS-ESI+: calculada para $C_{33}H_{33}ClF_5N_9O_3$: 734,2 (M+H+); Encontrada: 734,0 (M+H+).	1H-RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,46 (s, 1H), 8,10 (s, 2H), 7,89 – 7,08 (m, 9H), 5,6 (m, 1H), 5,1 (m, 1H), 4,8 (m, 1H), 2,47 (m, 1H), 2,24 (m, 1H), 1,30 – 1,05 (m, 4H), 1,01 (s, 9H).

269		LCMS-ESI+: calculada para $C_{32}H_{35}ClF_2N_{10}O_3$: 681,3 (M+H+); Encontrada: 681,3 (M+H+).	1H-RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,67 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,16 (m,, 2H), 7,84 – 7,31 (m, 7H), 5,89 (m, 1H), 4,92 (t, J = 10,9 Hz, 1H), 2,50 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 2,16 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 1,31 (m, 3H), 0,99 (s, 9H), 0,52 (m, 4H).
270		LCMS-ESI+: calculada para $C_{35}H_{33}ClF_8N_{10}O_3$, 829,2(M+H); Encontrada 829,3 (M+H).	1H-RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,00 (m, 2H), 7,85 – 7,75 (m, 2H), 7,60 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,54 (dd, *J* = 8,6, 2,2 Hz, 1H), 7,51 – 7,45 (m, 2H), 7,18 (s, 1H), 6,77 (t, *J* = 52,2 Hz, 1H), 5,68 (dd, *J* = 9,5, 4,8 Hz, 1H), 5,17 – 5,07 (m, 1H), 4,70 (dd, *J* = 11,7, 4,9 Hz, 1H), 4,12 (tt, *J* = 7,5, 3,8 Hz, 1H), 2,76 (d, *J* = 15,5 Hz, 1H), 2,46 (d, *J* = 15,5 Hz, 1H), 1,39 – 1,33 (m, 2H), 1,30-1,25 (m, 2H),

			1,21 – 1,13 (m, 8H), 1,12-1,07 (m, 2H).
271		LCMS-ESI+: calculada para $C_{35}H_{34}ClF_7N_{10}O_3$, 811,2(M+H); Encontrada 811,5(M+H).	1H-RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,01 (m, 2H), 7,80 (m, 2H), 7,66 – 7,43 (m, 5H), 7,19 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,78 (t, *J* = 52,2 Hz, 1H), 5,91-5,63(t, J = 56,8Hz, 1H), 5,69 – 5,58 (m, 1H), 5,10 (dd, *J* = 11,6, 9,6 Hz, 1H), 4,71 (dd, *J* = 11,6, 4,9 Hz, 1H), 4,12 (tt, *J* = 7,5, 3,8 Hz, 1H), 2,75 (d, *J* = 15,4 Hz, 1H), 2,45 (d, *J* = 15,5 Hz, 1H), 1,40 – 1,31 (m, 2H), 1,21 – 1,17 (m, 6H), 1,15 (m, 2H), 1,07 (m, 2H), 0,91 (m, 2H).

Ejemplo 75: Preparación del Compuesto 272



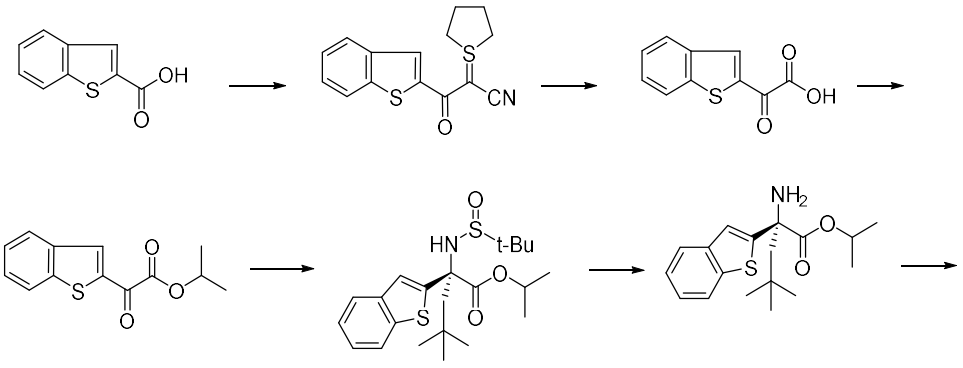
Preparación de **((*R*)-4-(4-bromo-2-fluorofenil)-1-((*S*)-1-(4-cloro-3-(5-(difluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-2-(((1-(trifluorometil)ciclopropil)carbamoil)oxi)etil)-4-neopentil-5-oxoimidazolidin-2-ilideno)carbamato de bencilo**: A una solución de (R)-4-(4-bromo-2-fluorofenil)-1-((*S*)-1-(4-cloro-3-(5-(difluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-2-hidroxietil)-4-neopentil-5-oxoimidazolidin-2-ilideno)carbamato de bencilo (120 mg, 0,16 mmol) en CH_2Cl_2 (1,0 mL) se le añadió 1-isocianato-1-(trifluorometil)ciclopropano en tolueno (1,13 M, 1,0 mL), seguido de *terc*-butóxido de titanio (IV) (55 mg, 0,16 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se purificó directamente mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con EtOAc al 0-100%/hexanos) para proporcionar el producto.

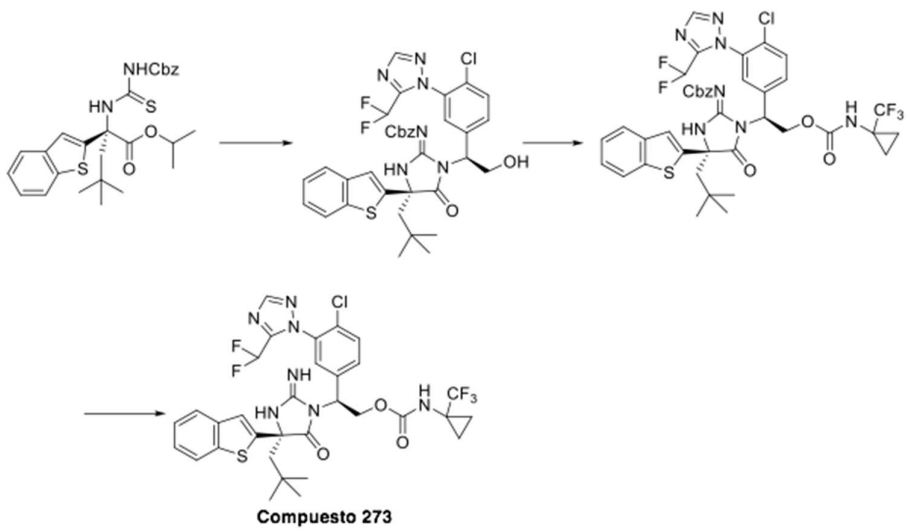
Preparación del **((*R*)-1-((*S*)-1-(4-cloro-3-(5-(difluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-2-(((1-(trifluorometil)ciclopropil)carbamoil)oxi)etil)-4-(2-fluoro-4-(tiazol-5-il)fenil)-4-neopentil-5-oxoimidazolidin-2-ilideno)carbamato de bencilo**: Una mezcla desgasificada de una solución de ((*R*)-4-(4-bromo-2-fluorofenil)-1-((*S*)-1-(4-cloro-3-(5-(difluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-2-(((1-(trifluorometil) ciclopropil)carbamoil)oxi)etil)-4-neopentil-5-oxoimidazolidin-2-ilideno)carbamato de bencilo (30 mg), 0,033 mmol) en dioxano (1 mL), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)tiazol (14 mg, 0,067 mmol), tetrakis (trifenilfosfina)paladio(0) (7,7

mg, 7,0 umol) y carbonato de potasio (23 mg, 0,17 mmol) y agua (0,20 mL) se agitó a 100ºC durante 0,5 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se trató con NH_4Cl acuoso saturado y EtOAc. Después de agitar durante 10 min, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NH_4Cl acuoso saturado y luego con salmuera, se secaron (sobre Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc al 0-100%/hexanos) para proporcionar el producto deseado.

Preparación del **Compuesto 272**: Una solución de ((*R*)-1-((*S*)-1-(4-cloro-3-(5-(difluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-ilo))fenil)-2-(((1-(trifluorometil)ciclopropil) carbamoil)oxi)etil)-4-(2-fluoro-4-(tiazol-5-il)fenil)-4-neopentil-5-oxoimidazolidin-2-ilideno)carbamato de bencilo (21 mg, 0,023 mmol) en TFA (1,0 mL) se calentó a 60°C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró, se disolvió en MeOH y se purificó por HPLC de fase inversa, eluyendo con 5-100% de acetonitrilo en agua que contenía TFA al 0,1% para proporcionar el producto.

Ejemplo 76: Preparación del Compuesto 273





Compuesto 273

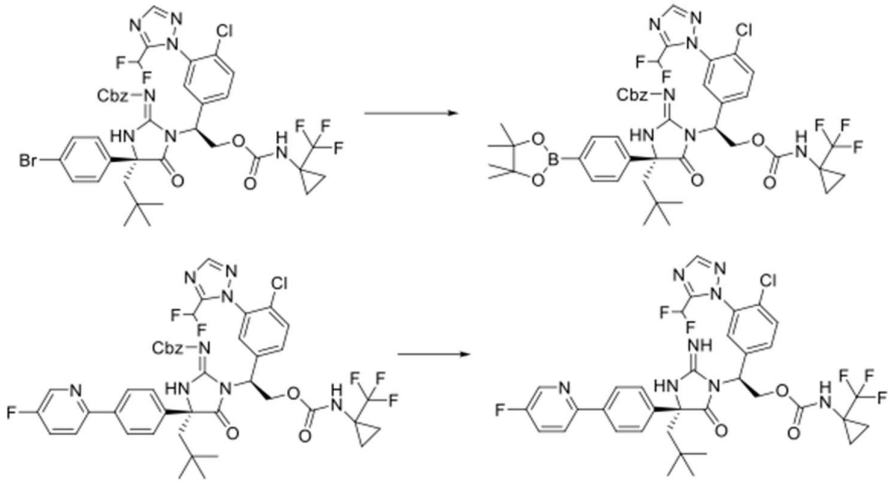
Preparación de **3-(benzo[b]tiofen-2-il)-3-oxo-2-(tetrahidro-1l4-tiofen-1-ilideno) propanonitrilo**: A una solución de ácido benzo[b]tiofeno-2-carboxílico (3,0 g, 17 mmol), 1-(cianometil)tetrahidro-1*H*-tiofen-1-io, sal de bromuro de sulfuro iluro (4,6 g, 22 mmol) y HATU (7,0 g, 18,5 mmol) en diclorometano (100 mL) se añadió N,N-diisopropiletilamina (8,8 mL, 50,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de NH_4Cl acuoso saturado y EtOAc. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (sobre Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente de EtOAc/hexanos al 0-100%) para dar el producto, que se usó para la siguiente reacción inmediatamente.

Preparación de **ácido 2-(benzo[b]tiofen-2-il)-2-oxoacético**: A una solución de 3-(benzo[b]tiofen-2-il)-3-oxo-2-(tetrahidro-1l4-tiofen-1-ilideno)propanonitrilo (4,8 g, 17 mmol) en DMF (100 mL) se añadió oxone® (peroxomonosulfato de potasio, 10 g, 33 mmol) como una solución en agua (100 mL) en un baño de agua. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se detuvo mediante la adición de tiosulfato de sodio acuoso saturado y EtOAc. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (sobre Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. La mezcla cruda se llevó inmediatamente.

Preparación de **2-(benzo[b]tiofen-2-il)-2-oxoacetato de isopropilo**: A una solución del ácido 2-(benzo[b]tiofen-2-il)-2-oxoacético crudo (3,4 g, 0,020 mol) en diclorometano (100 mL) se añadieron N,N-diisopropiletilamina (7,3 mL, 0,042 mol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (4,8 g, 0,025 mol), 4-(dimetilamino)piridina (0,10 g, 0,083 mol) y 2-propanol (2,6 mL, 0,033 mol). La mezcla de reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se trató con NH_4Cl saturado y EtOAc. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (sobre Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc al 0-100%/hexanos) para dar el producto.

El **Compuesto 275** se preparó siguiendo el procedimiento para preparar el **Compuesto 177**.

Ejemplo 77: Preparación del Compuesto 274



Preparación del **((*R*)-1-((*S*)-1-(4-cloro-3-(5-(difluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-2-(((1-(trifluorometil)ciclopropil)carbamoil)oxi)etil)-4-neopentil-5-oxo-4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)imidazolidin-2-ilideno) carbamato de bencilo**: Una mezcla desgasificada de una solución de ((*R*)-4-(4-bromofenil)-1-((*S*)-1-(4-cloro-3-(5-(difluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-2-(((1-(trifluorometil)ciclopropil)carbamoil)oxi)etil)-4-neopentil-5-oxoimidazolidina-2-

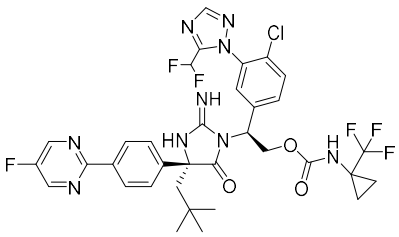
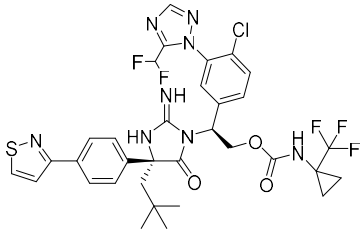
ilideno)carbamato de bencilo (30 mg, 0,033 mmol) en dioxano (1 mL), bis(pinacolato)diboro (17,3 mg, 0,070 mmol), acetato de paladio (1,2 mg, 0,010 mmol), 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-triisopropilbifenilo (3,3 mg, 0,01 mmol) y acetato de potasio (10 mg, 0,10 mmol) se agitó a 100ºC durante 0,5 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se trató con bicarbonato de sodio acuoso saturado y EtOAc. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron (sobre Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. La mezcla cruda se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc al 0-100%/hexanos) para proporcionar el producto deseado.

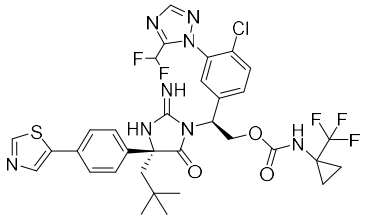
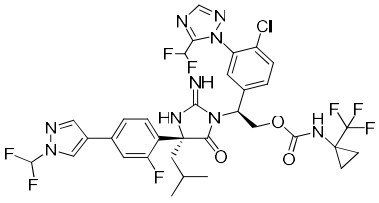
Preparación del **((*R*)-1-((*S*)-1-(4-cloro-3-(5-(difluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-2-(((1-(trifluorometil)ciclopropil)carbamoil)oxi)etil)-4-(2-fluoro-4-(5-fluoropiridin-2-il)fenil)-4-neopentil-5-oxoimidazolidin-2-ilideno)carbamato de bencilo**: Una mezcla desgasificada de ((*R*)-1-((*S*)-1-(4-cloro-3-(5-(difluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-2-(((1-(trifluorometil)ciclopropil)carbamoil)oxi)etil)-4-neopentil-5-oxo-4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3, 2-dioxaborolan-2-il)fenil)imidazolidin-2-ilideno)carbamato de bencilo (15 mg, 0,016 mmol) en dioxano (1,0 mL), 2-bromo-5-fluoropiridina (14 mg, 0,080 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (2,8 mg, 1,0 umol), carbonato de potasio (18 mg, 0,029 mmol) y agua (0,20 mL) se agitó a 100°C durante 45 min. La reacción se enfrió a t.a. y se detuvo mediante la adición de bicarbonato de sodio acuoso saturado, y la mezcla se extrajo con EtOAc. La capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron (sobre Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. La mezcla cruda se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-100% de EtOAc/hexanos) para proporcionar el producto deseado.

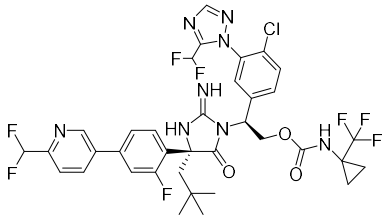
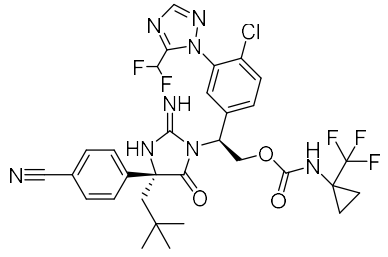
Preparación del **Compuesto 274:** una solución de ((*R*)-1-((*S*)-1-(4-cloro-3-(5-(difluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-ilo))fenil)-2-(((1-(trifluorometil)ciclopropil)carbamoil)oxi)etil)-4-(2-fluoro-4-(5-fluoropiridin-2-il)fenil)-4-neopentil-5-oxoimidazolidin-2-ilideno)carbamato de bencilo (5,0 mg, 0,0056 mmol) en TFA (1 mL) se calentó a 60°C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró, se disolvió en MeOH y se purificó por HPLC de fase inversa, eluyendo con 5-100% de acetonitrilo en agua que contenía TFA al 0,1% para proporcionar el **Compuesto 274** (3,0 mg, 65%). LCMS-ESI+ m/z Calculada para $C_{35}H_{33}ClF_6N_8O_3$ [M+H+]: 763,2 (M+H+);

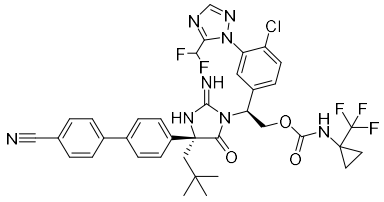
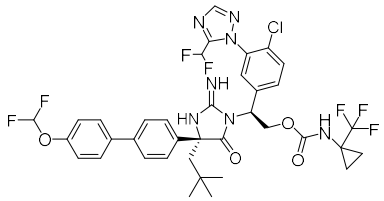
encontrada: 763,4 (M+H+). 1H-RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,56 (dt, J = 3,0, 0,6 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,09 - 7,82 (m, 4H), 7,71 (ddd, J = 8,9, 8,2, 3,0 Hz, 1H), 7,67 - 7,46 (m, 4H), 7,24 (s, 1H), 6,78 (t, J = 52 Hz, 1H), 5,69 (dd, J = 9,7, 4,9 Hz, 1H), 5,11 (dd, J = 11,5, 9,8 Hz, 1H), 4,71 (dd, J = 11,5, 4,9 Hz, 1H), 2,51 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 2,18 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 1,30 - 1,25 (m, 2H), 1,09 (m, 2H), 1,01 (s, 9H).

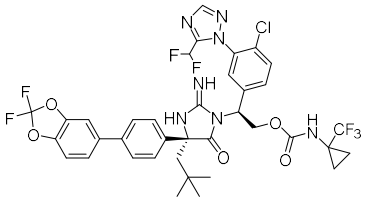
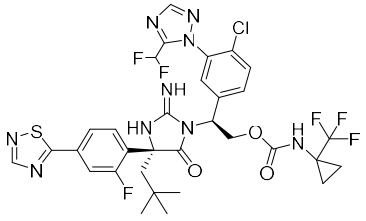
Del mismo modo, se prepararon los siguientes ejemplos.

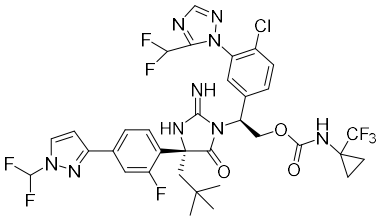
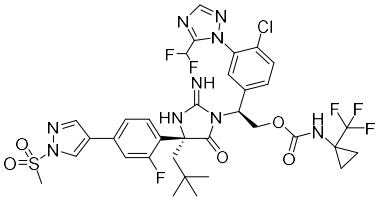
Compuesto #	Estructuras	Datos de Masas	Datos de RMN
275		LCMS-ESI+: calculada para $C_{34}H_{32}ClF_6N_9O_3$: 764,2 (M+H+); Encontrada: 764,4 (M+H+).	1H-RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,82 (s, 2H), 8,34 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 8,17 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,69 - 7,45 (m, 3H), 7,13 (s, 1H), 6,73 (t, J = 52,5 Hz, 1H), 5,74 - 5,62 (m, 1H), 5,15 - 4,98 (m, 1H), 4,76 - 4,65 (m, 1H), 2,51 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 2,19 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 1,35 - 1,18 (m, 2H), 1,09 (m, 2H), 1,01 (s, 9H).
276		LCMS-ESI+: calculada para $C_{33}H_{32}ClF_5N_8O_3S$: 751,2 (M+H+); Encontrada: 751,4 (M+H+).	1H-RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 9,01 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,02 - 7,90 (m, 3H), 7,80 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 7,66 - 7,40 (m, 4H), 7,20 (s, 1H), 6,78 (t, J = 52,2 Hz, 1H),

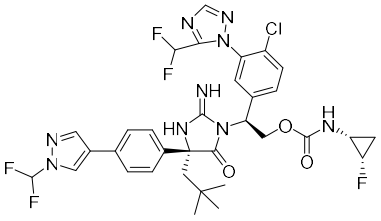
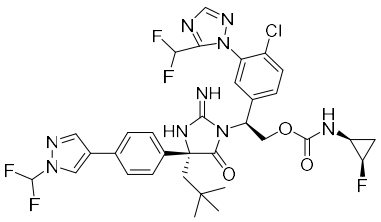
			5,67 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 5,09 (t, J = 10,5 Hz, 1H), 4,71 (dd, J = 11,6, 5,0 Hz, 1H), 2,5 (d, J = 15,2 Hz, 1H),2,18 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 1,30 – 1,05 (m, 4H), 1,01 (s, 9H).
277		LCMS-ESI+: calculada para $C_{33}H_{32}ClF_5N_8O_3S$: 751,2 (M+H+); Encontrada: 751,1 (M+H+).	1H-RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,34 - 7,90 (m, 3H), 7,71 - 7,52 (m, 4H), 7,48 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,79 (t, J = 52,3 Hz, 1H), 5,68 (dd, J = 9,4, 4,8 Hz, 1H), 5,11 (t, J = 10,7 Hz, 1H), 2,48 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 2,16 (d, J = 15,1 Hz, 1H),1,30 – 1,05 (m, 4H), 1,00 (s, 9H).
278		LCMS-ESI+: calculada para $C_{33}H_{30}ClF_8N_9O_3$: 788,2 (M+H+); Encontrada: 788,6(M+H+).	1H-RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,51 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 8,26 - 7,28 (m, 10H), 6,93 (t, J = 52,2 Hz, 1H), 5,69 (dd, J = 9,7, 4,9 Hz, 1H), 5,16 (t, J = 10,7 Hz, 1H), 4,72 (dd, J = 11,7, 4,9 Hz, 1H), 2,31 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 1,80 - 1,68 (m, 1H), 1,27 (m,

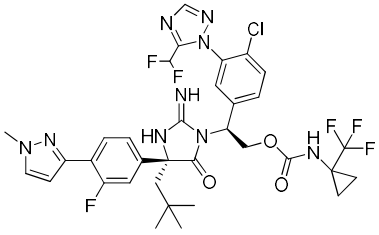
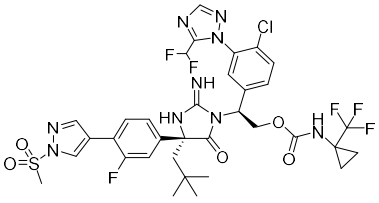
			2H), 1,09 (m, 2H), 1,05 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 0,99 (d, J = 6,7 Hz, 3H).
279		LCMS-ESI+: calculada para $C_{36}H_{33}ClF_8N_8O_3$: 813,2 (M+H+); Encontrada: 813,6 (M+H+).	1H-RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,89 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,26 - 8,15 (m, 3H), 7,80 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,73 (m, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,58 - 7,46 (m, 3H), 6,91 (t, J = 52,2 Hz, 1H), 6,78 (t, J = 55,3 Hz, 1H), 5,70 (dd, J = 9,6, 4,9 Hz, 1H), 5,16 (t, J = 10,6 Hz, 1H), 4,76 (dd, J = 11,6, 5,0 Hz, 1H), 2,44 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 2,39 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 1,27 (t, J = 3,8 Hz, 2H), 1,09 (s, 2H), 1,05 (s, 9H).
280		LCMS-ESI+: calculada para $C_{31}H_{30}ClF_5N_8O_3$: 692,2 (M+H+); Encontrada: 693,6 (M+H+).	1H-RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,24 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,71 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,66 - 7,49 (m, 4H), 7,24 (s, 1H), 6,85 (t, J = 52,2 Hz, 1H), 5,66 (dd, J = 9,7, 5,0 Hz, 1H), 5,09 (t, J = 10,6 Hz, 1H), 4,70 (dd, J = 11,6, 4,9 Hz,

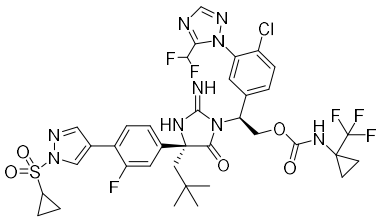
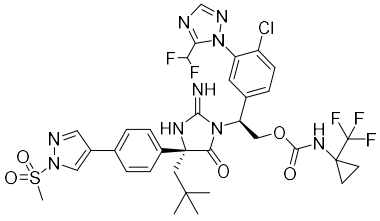
			1H), 2,46 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 2,14 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 1,28 (q, J = 5,4 Hz, 2H), 1,08 (m, 2H), 0,98 (s, 9H).
281		LCMS-ESI+: calculada para $C_{37}H_{34}ClF_5N_8O_3$: 769,2 (M+H+); Encontrada: 769,6 (M+H+).	1H-RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,16 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,87 - 7,77 (m, 4H), 7,68 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,65 - 7,54 (m, 2H), 7,54 - 7,50 (m, 2H), 7,26 (s, 1H), 6,79 (t, J = 52,2 Hz, 1H), 5,74 - 5,62 (m, 1H), 5,11 (t, J = 10,7 Hz, 1H), 4,71 (dd, J = 11,6, 5,0 Hz, 1H), 2,50 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 2,18 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 1,28 (q, J = 5,2 Hz, 2H), 1,09 (m, 2H), 1,01 (s, 9H).
282		LCMS-ESI+: calculada para $C_{37}H_{35}ClF_7N_7O_4$: 810,2 (M+H+); Encontrada: 810,6 (M+H+).	1H-RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,01 (s, 1H), 7,71 - 7,52 (m, 6H), 7,49 - 7,43 (m, 2H), 7,30 - 7,21 (m, 3H), 6,87 (t, J = 74,0 Hz, 1H), 6,79 (t, J = 52,2 Hz, 1H), 5,68 (dd, J = 9,6, 5,0 Hz, 1H), 5,11 (t, J = 10,6 Hz,

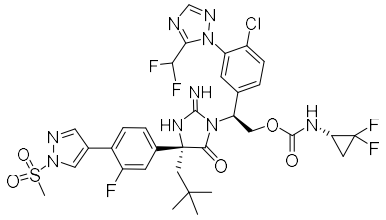
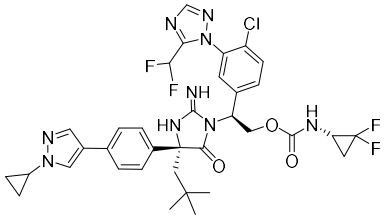
			1H), 4,71 (dd, J = 11,5, 5,0 Hz, 1H), 2,50 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 2,18 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 1,28 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 1,08 (m, 2H), 1,01 (s, 9H).
283		LCMS-ESI+: calculada para $C_{37}H_{33}ClF_7N_7O_5$: 824,2 (M+H+); Encontrada: 824,6 (M+H+).	1H-RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,17 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,59 (m, 4H), 7,52 - 7,45 (m, 3H), 7,42 (dd, J = 8,4, 1,8 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,79 (t, J = 52,2 Hz, 1H), 5,68 (dd, J = 9,7, 4,9 Hz, 1H), 5,11 (t, J = 10,6 Hz, 1H), 4,71 (dd, J = 11,5, 5,0 Hz, 1H), 2,48 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 2,17 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 1,30 - 1,24 (m, 2H), 1,09 (m, 2H), 1,00 (s, 9H).
284		LCMS-ESI+: calculada para $C_{32}H_{30}ClF_6N_9O_3S$: 770,2 (M+H+); Encontrada: 770,2 (M+H+).	1H-RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,82 (s, 1H), 8,19 (m, 2H), 7,90 - 7,83 (m, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,73 (m, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,54 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 6,90 (t, J = 52,2 Hz, 1H), 5,70

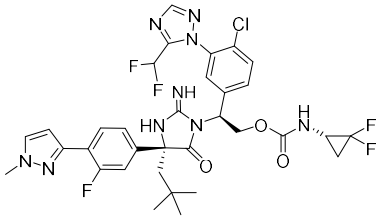
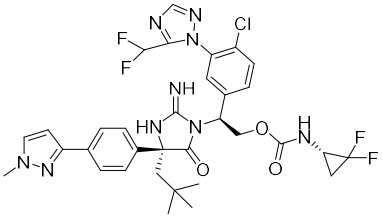
			(dd, J = 9,6, 4,9 Hz, 1H), 5,15 (t, J = 10,6 Hz, 1H), 4,76 (dd, J = 11,6, 4,9 Hz, 1H), 2,48 - 2,35 (m, 2H), 1,27 (m, 2H), 1,09 (m, 2H), 1,04 (s, 9H).
285		LCMS-ESI+: calculada para $C_{34}H_{32}ClF_8N_9O_3$: 802,2 (M+H+); Encontrada: 802,8 (M+H+).	1H-RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,18 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,79 - 7,46 (m, 6H), 7,45 - 7,34 (m, 1H), 7,05 - 6,71 (m, 2H), 5,69 (dd, J = 9,5, 4,9 Hz, 1H), 5,15 (t, J = 10,6 Hz, 1H), 4,76 (dd, J = 11,5, 5,0 Hz, 1H), 2,48 - 2,29 (m, 2H), 1,27 (m, 2H), 1,09 (m, 2H), 1,04 (s, 9H).
286		LCMS-ESI+: calculada para $C_{34}H_{34}ClF_6N_9O_5S$: 830,3 (M+H+); Encontrada: 830,2 (M+H+).	1H-RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,58 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,79 - 7,58 (m, 2H), 7,53 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,48 - 7,37 (m, 1H), 7,35 - 7,23 (m, 2H), 6,93 (d, J = 52,1 Hz, 1H), 5,57 (dd, J = 8,7, 5,9 Hz, 1H), 5,07 (dd, J

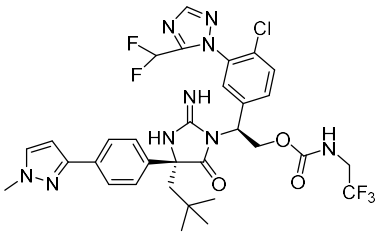
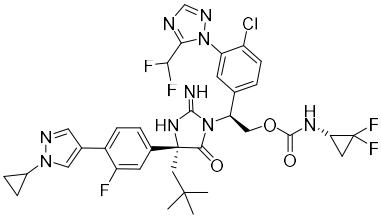
			= 11,1, 8,8 Hz, 1H), 4,74 (dd, J = 11,1, 5,9 Hz, 1H), 3,45 (s, 3H), 2,30 - 2,08 (m, 2H), 1,26 - 1,19 (m, 2H), 1,06 (m, 2H), 0,98 (s, 9H).
287		LCMS-ESI+: calculada para $C_{33}H_{33}ClF_5N_9O_3$: 734,2 (M+H+); Encontrada: 734,3 (M+H+).	1H-RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,46 (s, 1H), 8,07 (m, 2H), 7,76 - 7,17 (m, 8H), 6,79 (t, J = 52 Hz 1H), 5,66 (dd, J = 9,5, 4,9 Hz, 1H), 5,13 (dd, J = 11,5, 9,5 Hz, 1H), 4,73 (dd, J = 11,5, 5,0 Hz, 1H), 4,69 - 4,44 (m, 1H), 2,54 (dt, J = 9,9, 5,2 Hz, 1H), 2,45 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 2,15 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 1,18 - 1,01 (m, 1H), 1,0 – 0,80 (m, 10H).
288		LCMS-ESI+: calculada para $C_{33}H_{33}ClF_5N_9O_3$: 734,2 (M+H+); Encontrada: 734,3 (M+H+).	1H-RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,46 (s, 1H), 8,07 (m, 2H), 7,73 - 7,19 (m, 8H), 6,79 (t, J = 52 Hz 1H), 5,69 (dd, J = 9,6, 4,8 Hz, 1H), 5,12 (dd, J = 11,5, 9,8 Hz, 1H), 4,76 - 4,66 (m, 1H), 4,66-4,50 (m, 1H), 2,52 (dt, J = 9,4,

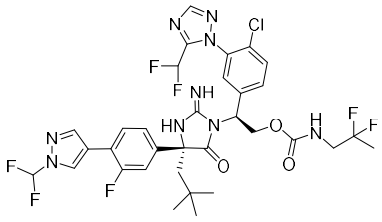
			5,3 Hz, 1H), 2,45 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 2,15 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 1,17 - 1,02 (m, 1H), 0,98 (s, 9H), 0,95 - 0,78 (m, 1H).
289		LCMS-ESI+: calculada para $C_{34}H_{34}ClF_6N_9O_3$: 766,2 (M+H+); Encontrada: 766,3 (M+H+).	1H-RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,03 (s, 1H), 7,77 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,39 – 7,15 (m, 3H), 6,92 – 6,61 (m, 2H), 5,49 (br s, 1H), 5,05 (dd, *J* = 11,1, 9,0 Hz, 1H), 4,70 – 4,58 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 2,25 (d, *J* = 14,6 Hz, 1H), 1,93 (d, *J* = 14,7 Hz, 1H), 1,23 (m, 2H), 1,04 (m, 2H), 0,95 (s, 9H).
290		LCMS-ESI+: calculada para $C_{34}H_{34}ClF_6N_9O_5S$: 830,3 (M+H+); Encontrada: 830,2 (M+H+).	1H-RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,51 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,59 (m, 3H), 7,47 – 7,23 (m, 2H), 7,17 (s, 1H), 6,74 (t, J = 52,2 Hz, 1H), 5,49 (dd, J = 8,9, 5,5 Hz, 1H), 5,15 – 4,98 (m, 1H), 4,65 (dd, J = 11,1, 5,6 Hz, 1H),

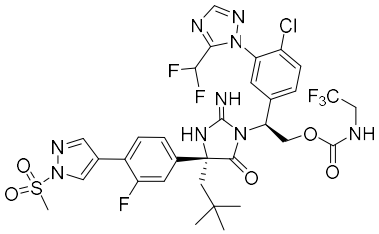
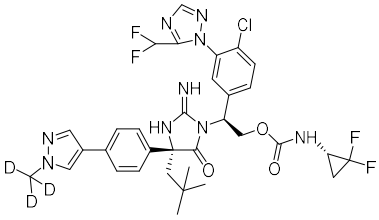
			3,47 (s, 3H), 2,29 – 2,17 (m, 1H), 1,98 – 1,88 (m, 1H), 1,32 – 1,26 (m, 4H), 0,94 (s, 9H).
291		LCMS-ESI+: calculada para $C_{36}H_{36}ClF_6N_9O_5S$: 856,2 (M+H+); Encontrada: 856,4 (M+H+).	1H-RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,49 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,59 (m, 3H), 7,39 – 7,16 (m, 3H), 6,74 (t, J = 52 Hz, 1H), 5,49 (dd, J = 8,8, 5,6 Hz, 1H), 5,13 – 5,01 (m, 1H), 4,65 (dd, J = 11,1, 5,6 Hz, 1H), 3,01 (ddd, J = 12,5, 8,1, 4,6 Hz,1H), 2,32 – 2,14 (m, 1H), 1,99 – 1,86 (m, 1H), 1,46 – 1,15 (m, 8H), 0,95 (s, 9H).
292		LCMS-ESI+: calculada para $C_{34}H_{35}ClF_5N_9O_5S$: 812,2 (M+H+); Encontrada: 812,2 (M+H+).	1H-RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,52 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,68 - 7,39 (m, 6H), 7,16 (s, 1H), 6,72 (t, J = 52,2 Hz, 1H), 5,52 (dd, J = 8,9, 5,5 Hz, 1H), 5,16 - 4,99 (m, 1H), 4,65 (dd, J = 11,1, 5,6 Hz, 1H), 3,45 (s,

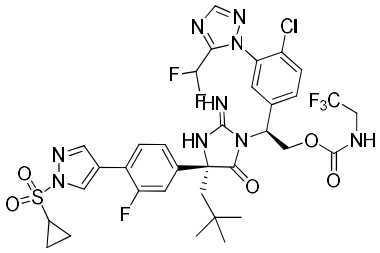
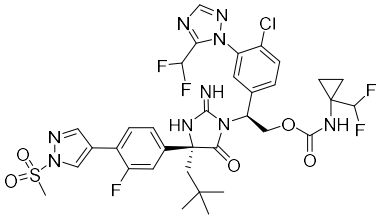
			3H), 2,31 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 2,00 - 1,90 (m, 1H), 1,23-1,05 (m, 4H), 0,95 (s, 9H).
293		LCMS-ESI+: calculada para $C_{33}H_{33}ClF_5N_9O_5S$: 798,2 (M+H+); Encontrada: 798,2 (M+H+).	1H-RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,52 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,60 (m, 3H), 7,48 - 7,24 (m, 2H), 7,19 (s, 1H), 6,76 (t, J = 52,2 Hz, 1H), 5,51 (s, 1H), 5,11 (t, J = 10,1 Hz, 1H), 4,75 - 4,56 (m, 1H), 3,47 (s, 3H), 3,12-3,09 (m, 1H), 2,33 - 2,19 (m, 1H), 2,02 - 1,89 (m, 1H), 1,70-1,64 (m, 1H), 1,45 - 1,31 (m, 1H), 0,95 (s, 9H).
294		LCMS-ESI+: calculada para $C_{35}H_{36}ClF_4N_9O_3$: 742,3 (M+H+); Encontrada: 742,4 (M+H+).	1H-RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,04 (m, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,73 - 7,11 (m, 7H), 6,79 (t, J = 52 HZ, 1H), 5,69 (dd, J = 9,7, 4,9 Hz, 1H), 5,19 - 5,03 (m, 1H), 4,74 (dd, J = 11,4, 5,0 Hz, 1H), 3,70 (tt, J = 7,3, 3,9 Hz, 1H), 3,10 (s, 1H),

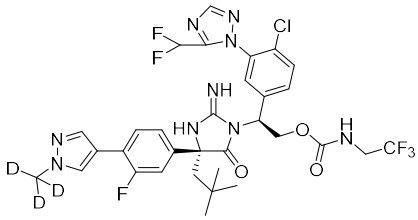
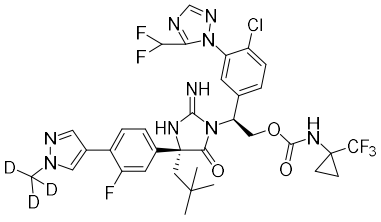
			2,45 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 2,13 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 1,78 (m, 1H), 1,40 (m, 2H), 1,25 - 1,10 (m, 2H), 1,07 (m, 2H), 0,99 (s, 9H).
295		LCMS-ESI+: calculada para $C_{33}H_{33}ClF_5N_9O_3$: 734,2 (M+H+); Encontrada: 734,2 (M+H+).	1H-RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,03 (s, 1H), 7,78 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,57 (m, 2H), 7,45 - 7,17 (m, 3H), 6,78 (t, J = 52 HZ, 1H), 6,65 (m, 1H), 5,50 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 5,11 (t, J = 10,1 Hz, 1H), 4,73 - 4,55 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,20-3,15 (m, 1H), 2,26 (d, J=14,6 Hz, 1H), 1,93 (d, J=14,6 Hz, 1H), 1,80 - 1,55 (m, 1H), 1,45 - 1,25 (m, 1H), 0,95 (s, 9H).
296		LCMS-ESI+: calculada para $C_{33}H_{34}ClF_4N_9O_3$: 716,2 (M+H+); Encontrada: 716,4 (M+H+).	1H-RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,03 (s, 1H), 7,78 - 7,12 (m, 8H), 6,80 (t, J = 52 Hz, 1H), 6,64 (m, 1H), 5,69 (dd, J = 9,8, 4,9 Hz, 1H), 5,11 (t, J = 10,6 Hz, 1H), 4,74 (dd, J =

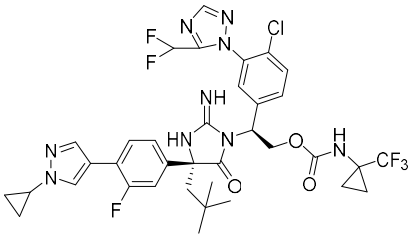
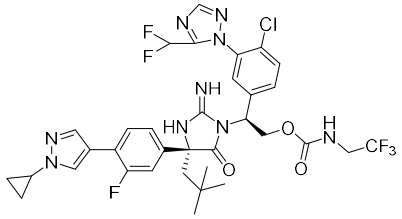
			11,6, 5,0 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,10 (m, 1H), 2,46 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 2,15 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 1,77-1,70 (m, 1H), 1,42-1,38 (m, 1H), 0,99 (s, 9H).
297		LCMS-ESI+: calculada para $C_{32}H_{33}ClF_5N_9O_3$: 722,2 (M+H+); Encontrada: 722,4 (M+H+).	1H-RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,03 (s, 1H), 7,88 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 7,80 - 7,68 (m, 2H), 7,68 - 7,58 (m, 2H), 7,58 - 7,17 (m, 3H), 6,80 (t, J = 52 Hz, 1H), 6,65 (s, 1H), 5,70 (dd, J = 9,7, 4,9 Hz, 1H), 5,14 (dd, J = 11,5, 9,8 Hz, 1H), 4,76 (dd, J = 11,5, 4,9 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,88 - 3,65 (m, 2H), 2,48 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 2,15 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 1,00 (s, 9H).
298		LCMS-ESI+: calculada para $C_{35}H_{35}ClF_5N_9O_3$: 760,2 (M+H+); Encontrada: 760,3(M+H+).	1H-RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,11 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,89 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,71 – 7,52 (m, 3H), 7,28 – 7,15 (m, 3H), 6,81 (t, J = 52,2 Hz, 1H),

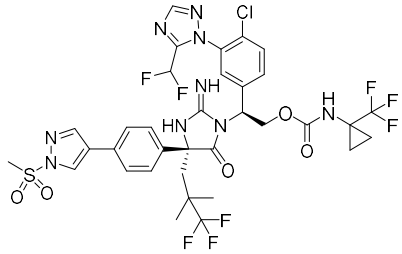
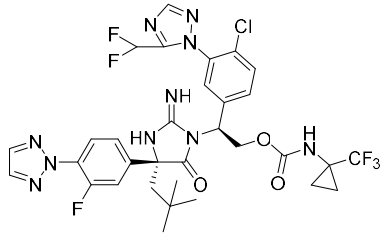
			5,71 (dd, *J* = 9,6, 5,0 Hz, 1H), 5,12 (dd, *J* = 11,6, 9,7 Hz, 1H), 4,74 (dd, *J* = 11,6, 5,0 Hz, 1H), 3,73 (tt, *J* = 7,3, 3,6 Hz, 1H), 3,11 (tdd, *J* = 10,2, 5,6, 2,8 Hz, 1H), 2,44 (d, *J* = 15,2 Hz, 1H), 2,20 – 2,05 (m, 1H), 1,85 – 1,67 (m, 1H), 1,46 – 1,43 (m, 1H), 1,20 – 1,05 (m, 4H), 0,98 (s, 9H).
299		LCMS-ESI+: calculada para $C_{33}H_{33}ClF_7N_9O_3$: 772,2 (M+H+); Encontrada: 772,4 (M+H+).	1H-RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,47 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,77 - 7,17 (m, 8H), 6,82 (t, J = 52,2 Hz, 1H), 5,69 (dd, J = 9,5, 4,9 Hz, 1H), 5,12 (dd, J = 11,5, 9,6 Hz, 1H), 4,75 (dd, J = 11,6, 5,0 Hz, 1H), 3,59 - 3,37 (m, 2H), 2,45 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 2,14 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 1,57 (t, J = 18,6 Hz, 3H), 1,00 (s, 9H).

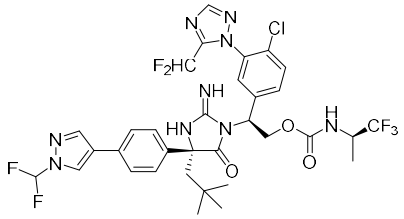
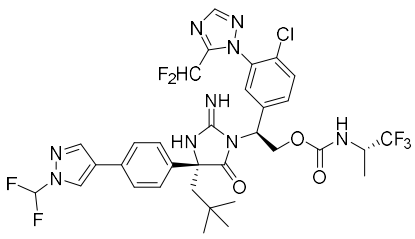
300		LCMS-ESI+: calculada para $C_{32}H_{32}ClF_6N_9O_5S$: 804,2 (M+H+); Encontrada: 804,2 (M+H+).	1H-RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,51 (dd, J = 1,7, 0,7 Hz, 1H), 8,29 (t, J = 1,0 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,65 - 7,55 (m, 3H), 7,38 - 7,26 (m, 2H), 7,19 (s, 1H), 6,75 (t, J = 52,2 Hz, 1H), 5,51 (dd, J = 8,9, 5,4 Hz, 1H), 5,11 (dd, J = 11,1, 9,0 Hz, 1H), 4,70 (dd, J = 11,2, 5,6 Hz, 1H), 3,75 (q, J = 8,9 Hz, 2H), 3,47 (s, 3H), 2,26 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 1,94 (m, 1H), 0,96 (s, 9H).
301		LCMS-ESI+: calculada para $C_{33}H_{31}D_3ClF_4N_9O_3$: 719,2 (M+H+); Encontrada: 719,4 (M+H+).	1H-RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,03 (s, 1H), 7,97 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,76 - 7,19 (m, 7H), 6,79 (t, J = 52,2 Hz, 1H), 5,77 - 5,63 (m, 1H), 5,11 (t, J = 10,5 Hz, 1H), 4,74 (dd, J = 11,5, 5,0 Hz, 1H), 3,11 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 2,45 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 2,13 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 1,75 (m, 1H),

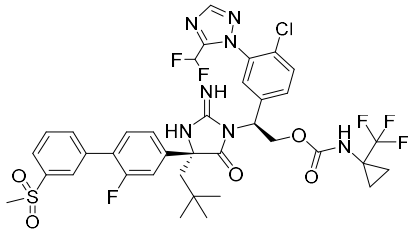
			1,38 (m, 1H), 0,99 (s, 9H).
302		LCMS-ESI+: calculada para $C_{34}H_{34}ClF_6N_9O_5S$: 830,2 (M+H+); Encontrada: 830,3 (M+H+).	1H-RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,49 (dd, J = 1,8, 0,7 Hz, 1H), 8,28 (t, J = 1,0 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,69 - 7,52 (m, 3H), 7,39 - 7,25 (m, 2H), 7,20 (s, 1H), 6,74 (t, J = 52,2 Hz, 1H), 5,53 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 5,11 (dd, J = 11,1, 9,0 Hz, 1H), 4,70 (dd, J = 11,1, 5,6 Hz, 1H), 3,75 (q, J = 9,2 Hz, 2H), 3,01 (tt, J = 7,9, 4,7 Hz, 1H), 2,26 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 1,93 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 1,47 - 1,37 (m, 2H), 1,27 - 1,20 (m, 2H), 0,96 (s, 9H).
303		LCMS-ESI+: calculada para $C_{34}H_{35}ClF_5N_9O_5S$: 812,2 (M+H+); Encontrada: 812,5 (M+H+).	1H-RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,59 - 8,44 (m, 1H), 8,29 (t, J = 1,0 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,65 - 7,51 (m, 3H), 7,32 (t, J = 11,7 Hz, 2H), 7,19 (s, 1H), 6,75 (t, J = 52,2 Hz, 1H), 5,81 (t, J = 57,3 Hz, 1H), 5,49 (s, 1H), 5,11 - 4,93 (m,

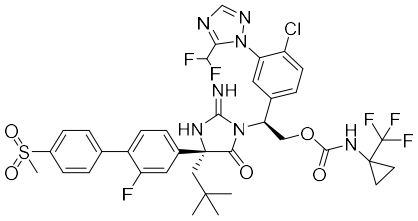
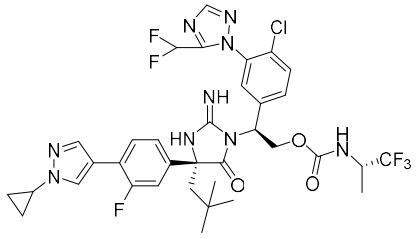
			1H), 4,66 (dd, J = 11,1, 5,6 Hz, 1H), 3,47 (s, 3H), 2,24 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 1,97 - 1,88 (m, 1H), 1,08-1,02 (m, 2H), 0,95 (s, 9H), 0,90-0,84 (m, 2H).
304		LCMS-ESI+: calculada para $C_{32}H_{29}ClD_3F_6N_9O_3$: 743,2 (M+H+); Encontrada: 743,4 (M+H+).	1H-RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,03 (m, 2H), 7,95 - 7,81 (m, 1H), 7,67 - 7,51 (m, 3H), 7,29 - 7,15 (m, 3H), 6,79 (t, J = 52 Hz, 1H), 5,70 (dd, J = 9,7, 4,8 Hz, 1H), 5,14 (dd, J = 11,5, 9,8 Hz, 1H), 4,76 (dd, J = 11,5, 4,8 Hz, 1H), 3,78 (m, 2H), 2,41 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 2,13 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 0,99 (s, 9H).
305		LCMS-ESI+: calculada para $C_{34}H_{31}ClD_3F_6N_9O_3$: 769,2 (M+H+); Encontrada: 769,4 (M+H+).	1H-RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,18 (s, 1H), 8,03 (m, 2H), 7,89 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,70 - 7,49 (m, 3H), 7,30 - 7,11 (m, 2H), 6,78 (t, J = 52 Hz, 1H), 5,68 (dd, J = 9,8, 4,8 Hz, 1H), 5,10 (dd, J = 11,5, 9,8 Hz, 1H), 4,70 (dd, J = 11,5, 4,8 Hz,

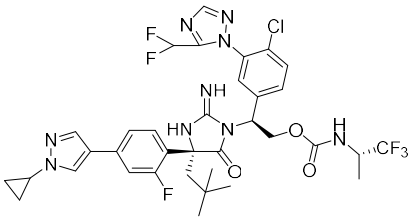
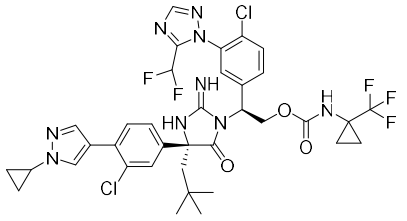
			1H), 2,40 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 2,13 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 1,36 - 1,21 (m, 2H), 1,08 (m, 2H), 0,98 (s, 9H).
306		LCMS-ESI+: calculada para $C_{36}H_{36}ClF_6N_9O_3$: 792,2 (M+H+); Encontrada: 792,4 (M+H+).	1H-RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,18 (s, 1H), 8,09 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,88 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,62 - 7,51 (m, 2H), 7,26 - 7,14 (m, 3H), 6,78 (t, J = 52 Hz, 1H), 5,68 (dd, J = 9,8, 4,8 Hz, 1H), 5,10 (dd, J = 11,5, 9,8 Hz, 1H), 4,70 (dd, J = 11,5, 4,8 Hz, 1H), 3,72 (tt, J = 7,4, 3,9 Hz, 1H), 2,40 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 2,13 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 1,27 (m, 2H), 1,15 (m, 2H), 1,08 (m, 4H), 0,98 (s, 9H).
307		LCMS-ESI+: calculada para $C_{34}H_{34}ClF_6N_9O_3$: 766,2 (M+H+); Encontrada: 766,4 (M+H+).	1H-RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,09 (m, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,91 - 7,81 (m, 2H), 7,71 - 7,53 (m, 3H), 7,26 - 7,19 (m, 2H), 6,79 (t, J = 52 Hz, 1H), 5,70 (dd, J = 9,7, 4,8 Hz,

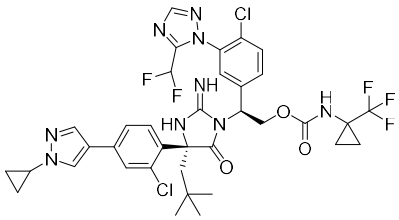
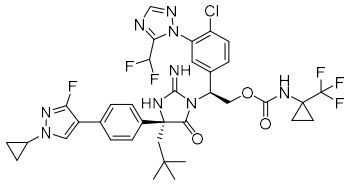
			1H), 5,14 (dd, J = 11,5, 9,8 Hz, 1H), 4,76 (dd, J = 11,5, 4,9 Hz, 1H), 3,88 - 3,65 (m, 3H), 2,42 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 2,13 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 1,18 - 1,10 (m, 2H), 1,11 - 1,04 (m, 2H), 0,99 (s,9H).
308		LCMS-ESI+: calculada para $C_{34}H_{32}ClF_8N_9O_5S$: 866,2 (M+H+); Encontrada: 866,4 (M+H+).	1H-RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,52 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,64 - 7,41 (m, 6H), 7,11 (s, 1H), 6,73 (t, J = 52,2 Hz, 1H), 5,48 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 5,08 (t, J = 10,3 Hz, 1H), 4,62 (dd, J = 11,2, 5,3 Hz, 1H), 3,46 (s, 3H), 2,53 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 2,19 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 1,24 (m, 2H), 1,16 (d, J = 7,1 Hz, 6H), 1,07 (m, 2H).
309		LCMS-ESI+: calculada para $C_{32}H_{31}ClF_6N_{10}O_3$: 753,2 (M+H+); Encontrada: 753,4 (M+H+).	1H-RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,18 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,02 (s, 2H), 7,85 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,70 - 7,56 (m, 2H), 7,48 (dd, J = 12,2, 2,1 Hz, 1H), 7,45 - 7,37

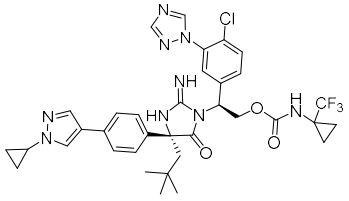
			(m, 1H), 7,37 - 7,26 (m, 1H), 6,83 (t, J = 52,2 Hz, 1H), 5,68 (dd, J = 9,7, 4,8 Hz, 1H), 5,10 (t, J = 10,6 Hz, 1H), 4,72 (dd, J = 11,6, 4,9 Hz, 1H), 2,46 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 2,18 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 1,33 - 1,22 (m, 2H), 1,14 - 1,03 (m, 2H), 1,00 (s, 9H).
310		LCMS-ESI+: calculada para $C_{33}H_{33}ClF_7N_9O_3$: 772,2 (M+H+); Encontrada: 772,2 (M+H+).	1H-RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,44 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,69 - 7,15 (m, 8H), 6,77 (t, J = 52,2 Hz, 1H), 5,66 (dd, J = 9,5, 4,8 Hz, 1H), 5,16 (dd, J = 11,4, 9,6 Hz, 1H), 4,71 (dd, J = 11,4, 4,9 Hz, 1H), 4,32 (m, 1H), 2,42 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 2,15 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 1,31 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 0,98 (s, 9H).
311		LCMS-ESI+: calculada para $C_{33}H_{33}ClF_7N_9O_3$: 772,2 (M+H+); Encontrada: 772,3 (M+H+).	1H-RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,45 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,73 - 7,13 (m, 8H), 6,79 (t, J = 52,2 Hz,

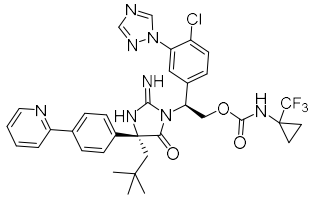
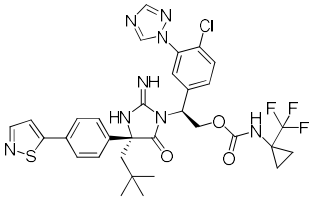
			1H), 5,74 (dd, J = 9,6, 5,0 Hz, 1H), 5,12 (dd, J = 11,6, 9,7 Hz, 1H), 4,74 (dd, J = 11,6, 5,0 Hz, 1H), 4,31 (m, 1H), 2,44 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 2,16 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 1,29 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,00 (s, 9H).
312		LCMS-ESI+: calc'd $C_{37}H_{36}ClF_6N_7O_5S$: 840,2 (M+H+); Encontrada: 840,5 (M+H+).	1H-RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,20 (s, 1H), 8,13 - 8,08 (m, 2H), 8,01 (ddd, J = 7,9, 1,9, 1,1 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,75 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,69 - 7,60 (m, 2H), 7,55 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 7,42 - 7,26 (m, 3H), 6,82 (t, J = 52,2 Hz, 1H), 5,69 (dd, J = 9,7, 4,8 Hz, 1H), 5,12 (t, J = 10,6 Hz, 1H), 4,72 (dd, J = 11,5, 4,9 Hz, 1H), 3,19 (s, 3H), 2,46 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 2,18 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 1,33 - 1,23 (m, 2H), 1,09 (m, 2H), 1,00 (s, 9H).

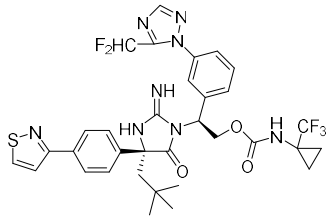
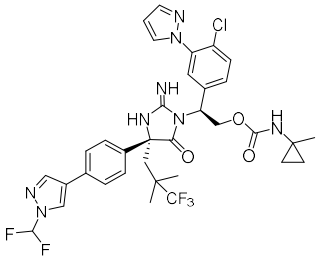
313		LCMS-ESI+: calc'd $C_{37}H_{36}ClF_6N_7O_5S$: 840,2 (M+H+); Encontrada: 840,3 (M+H+).	1H-RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,19 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,06 (m, 2H), 7,80 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 2H), 7,60 (m, 3H), 7,35 (m, 3H), 6,82 (t, J = 52,2 Hz, 1H), 5,68 (dd, J = 9,8, 4,8 Hz, 1H), 5,20 - 5,05 (m, 1H), 4,72 (dd, J = 11,5, 4,9 Hz, 1H), 3,17 (s, 3H), 2,46 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 2,18 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 1,35 - 1,20 (m, 2H), 1,09 (m, 2H), 1,00 (s, 9H).
314		LCMS-ESI+: calc'd $C_{35}H_{37}ClF_6N_9O_3$: 780,3 (M+H+); Encontrada: 780,6 (M+H+).	1H-RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,10 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,86 (m, 2H), 7,70 - 7,50 (m, 3H), 7,32 - 7,13 (m, 3H), 6,80 (t, J = 52,2 Hz, 1H), 5,75 (dd, J = 9,6, 5,0 Hz, 1H), 5,11 (dd, J = 11,6, 9,7 Hz, 1H), 4,75 (dd, J = 11,6, 5,0 Hz, 1H), 4,40 - 4,14 (m, 1H), 3,73 (dt, J = 7,4, 3,5 Hz, 1H), 2,42 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 2,14 (d, J = 15,1 Hz, 1H),

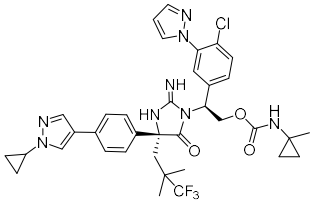
			1,29 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,15 (m, 2H), 1,12 - 1,04 (m, 2H), 1,00 (s, 9H).
315		LCMS-ESI+: calc'd $C_{35}H_{36}ClF_6N_9O_3$: 780,3 (M+H+); Encontrada: 781,0 (M+H+).	1H-RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,18 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,72 (m, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,36 - 7,24 (m, 3H), 6,90 (t, J = 52,2 Hz, 1H), 5,74 (dd, J = 9,5, 5,0 Hz, 1H), 5,16 (dd, J = 11,6, 9,5 Hz, 1H), 4,83 - 4,74 (m, 1H), 4,33 (p, J = 7,1 Hz, 1H), 3,69 (tt, J = 7,4, 3,6 Hz, 1H), 2,36 (m, 2H), 1,31 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,19 - 1,10 (m, 2H), 1,08 – 1,04 (m, 11H).
316		LCMS-ESI+: calc'd $C_{36}H_{36}Cl_2F_5N_9O_3$: 808,2 (M+H+); Encontrada: 808,3 (M+H+).	1H-RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,17 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,86 – 7,82 (m, 1H), 7,68 – 7,49 (m, 3H), 7,47 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,34 (dd, *J* = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,80 (t, J = 52,2 Hz, 1H), 5,68 (dd, J = 9,6, 4,9 Hz, 1H), 5,21 - 5,01

			(m, 1H), 4,71 (dd, J = 11,6, 5,0 Hz, 1H), 3,79 - 3,68 (m, 1H), 2,43 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 2,13 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 1,35 - 1,04 (m, 8H), 0,99 (s, 9H).
317		LCMS-ESI+: calc'd $C_{36}H_{36}Cl_2F_5N_9O_3$: 808,2 (M+H+); Encontrada: 808,4 (M+H+).	1H-RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,33 - 8,05 (m, 2H), 7,92 - 7,62 (m, 5H), 7,38 (dd, J = 8,4, 1,9 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,94 (t, J = 52,2 Hz, 1H), 5,71 (dd, J = 9,7, 4,8 Hz, 1H), 5,15 (t, J = 10,6 Hz, 1H), 4,78 (dd, J = 11,5, 4,9 Hz, 1H), 3,68 (tt, J = 7,3, 3,6 Hz, 1H), 2,49 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 2,27 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 1,27 (m, J = 2,3 Hz, 2H), 1,14 - 1,05 (m, 6H), 1,04 (s, 9H).
318		LCMS-ESI+: calculada para C36H36ClF6N9O3: 792,2 (M+H+); Encontrada: 792,2 (M+H+).	1H-RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,17 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,98 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,4

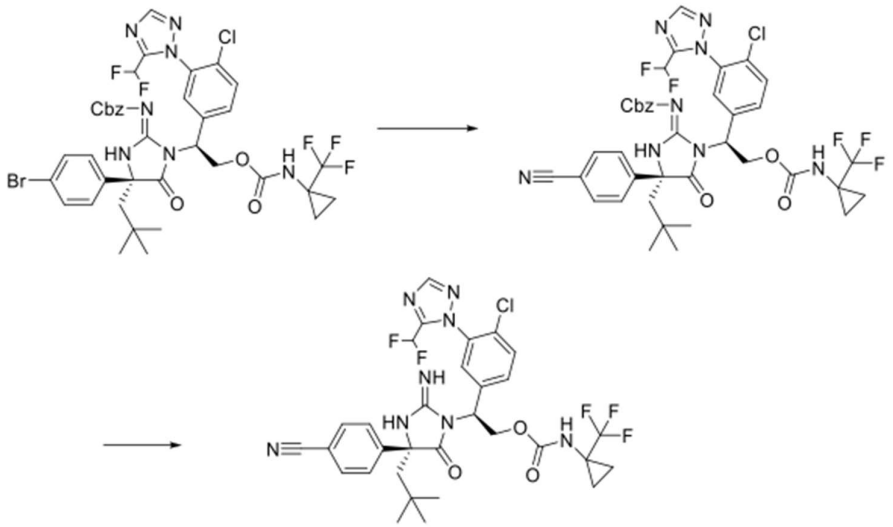
			Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 8,7, 2,1 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,40 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,21 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,76 (t, J = 52,2 Hz, 1H), 5,67 (dd, J = 9,7, 4,8 Hz, 1H), 5,09 (t, J = 10,6 Hz, 1H), 4,69 (dd, J = 11,5, 4,9 Hz, 1H), 3,60 (tt, J = 7,3, 3,8 Hz, 1H), 2,43 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 2,14 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 1,27 (d, J = 2,3 Hz, 2H), 1,14 - 1,05 (m, 4H), 1,05 - 0,99 (m, 2H), 0,98 (s, 9H).
319		LCMS-ESI+: calculada para $C_{35}H_{37}ClF_3N_9O_3$: 724,3 (M+H+); Encontrada: 724,2 (M+H+).	1H-RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,47 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,71 (d, J = 10,9 Hz, 2H), 7,52 (m, 4H), 7,41 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,33 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,51 (dd, J = 9,1, 6,0 Hz, 1H), 4,87 - 4,60 (m, 3H), 3,63 (tt, J = 7,3, 3,8 Hz, 1H), 2,29 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 2,11 - 1,97 (m, 1H), 1,20 - 0,99 (m, 6H),

			0,95 – 0,80 (m, 11H).
320		LCMS-ESI+: calculada para $C_{34}H_{34}ClF_3N_8O_3$: 695,2 (M+H+); Encontrada: 695,2 (M+H+).	1H-RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 – 8,65 (m, 2H), 8,18 (m, 2H), 8,08 - 7,99 (m, 2H), 7,96 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,61 (m, 4H), 7,45 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 5,68 (dt, J = 9,8, 4,8 Hz, 1H), 5,10 (t, J = 10,6 Hz, 1H), 4,72 (dd, J = 11,5, 4,9 Hz, 1H), 2,50 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 2,33 - 2,12 (m, 1H), 1,15 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 1,09 (m, 1H), 1,01 (s, 9H).
321		LCMS-ESI+: calculada para $C_{32}H_{32}ClF_3N_8O_3S$: 701,2 (M+H+); Encontrada: 701,3 (M+H+).	1H-RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,57 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,69 (m, 2H), 7,58 (m, 2H), 7,45 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,22 (dd, J = 24,3, 7,7 Hz, 2H), 7,05 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 5,67 (dd, J = 9,5, 4,8 Hz, 1H), 5,09 (t, J = 10,5 Hz, 1H), 4,70 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 2,44 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 2,17 (d, J =

			15,1 Hz, 1H), 1,28 (m, 2H), 1,08 (m, 2H), 0,99 (s, 9H).
322		LCMS-ESI+: calculada para $C_{33}H_{33}F_5N_8O_3S$: 717,2 (M+H+); Encontrada: 717,3 (M+H+).	1H-RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,74 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 8,14 - 7,84 (m, 2H), 7,70 - 7,55 (m, 4H), 7,53 - 7,33 (m, 2H), 6,83 (t, J = 52,3 Hz, 1H), 5,76 (m, 2H), 5,03 (dd, J = 12,3, 7,4 Hz, 1H), 4,58 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 2,27 (q, J = 15,2 Hz, 2H), 1,23 m, 2H), 0,99 (m, 2H), 0,92 (s, 9H).
323		LCMS-ESI+: calculada para $C_{34}H_{34}Cl_1F_5N_8O_3$: 733,2 (M+H+); Encontrada: 733,0 (M+H+).	1H-RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,41 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,62 – 7,35 (m, 9H), 7,33 (dd, J = 8,8, 2,3 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,28 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 5,44 (td, J = 11,2, 9,1, 4,8 Hz, 1H), 5,00 (dd, J = 11,1, 9,3 Hz, 1H), 4,60 (dd, J = 11,2, 5,5 Hz, 1H), 2,53 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 2,21 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 1,28

			(s, 3H), 1,16 (s, 3H), 1,15 (s, 3H), 0,66 (q, J = 4,8, 4,3 Hz, 2H), 0,54 (q, J = 4,8 Hz, 2H).
324		LCMS-ESI+: calculada para $C_{36}H_{38}ClF_3N_8O_3$: 723,2 (M+H+); Encontrada: 723,1 (M+H+).	1H-RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,03 (s, 1H), 7,80 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 4,9, 2,2 Hz, 2H), 7,48 – 7,43 (m, 6H), 7,32 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,29 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 5,44 (br s, 1H), 4,99 (t, J = 10,2 Hz, 1H), 4,59 (dd, J = 11,1, 5,5 Hz, 1H), 3,68 (tt, J = 7,3, 3,6 Hz, 1H), 2,51 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 2,18 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 1,28 (s, 3H), 1,16 (s, 3H), 1,14 (s, 3H), 0,65 (t, J = 3,3 Hz, 2H), 0,54 (t, J = 3,2 Hz, 2H).

Ejemplo 78: Preparación del Compuesto 325

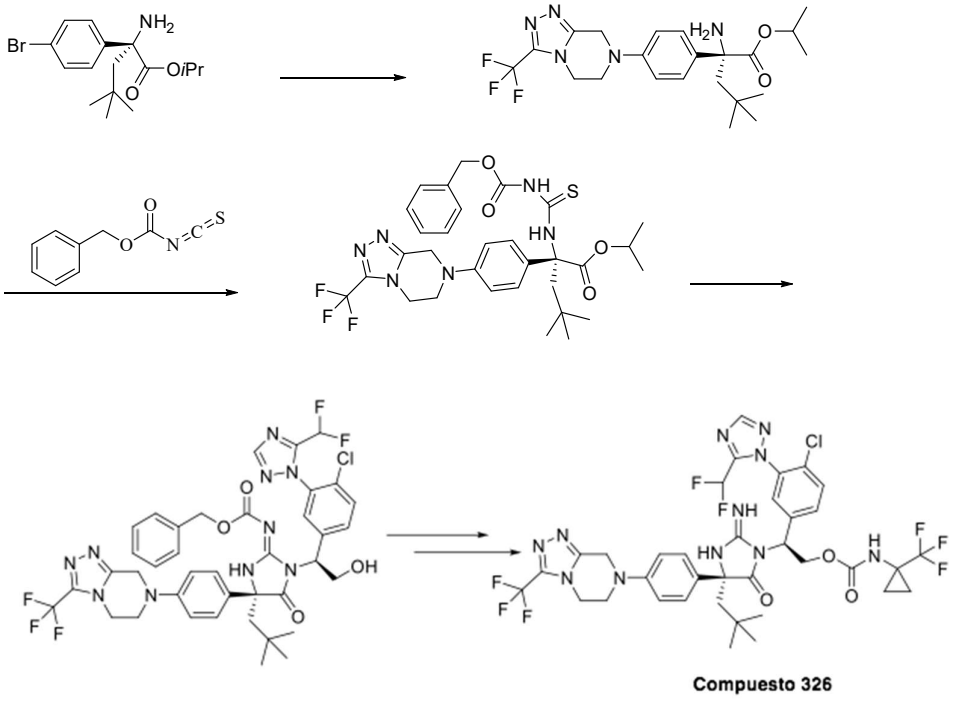


Compuesto 325

Preparación de **((*R*)-1-((*S*)-1-(4-cloro-3-(5-(difluorometil)-**1*H*-**1,2,4-triazol-1-il)fenil)-2-(((1-(trifluorometil)ciclopropil)carbamoil)oxi)etil)-4-(4-cianofenil)-4-neopentil-5-oxoimidazolidin-2-ilideno)carbamato de bencilo**: Una solución desgasificada de ((*R*)-4-(4-bromofenil)-1-((*S*)-1-(4-cloro-3-(5-(difluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-2-(((1-(trifluorometil)ciclopropil)carbamoil)oxi)etil)-4-neopentil-5-oxoimidazolidin-2-ilideno)carbamato de bencilo (30 mg, 0,034 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (5,9 mg, 10 umol), cianuro de zinc (12 mg, 0,10 mmol) en DMF (1,0 mL) se calentó a 100°C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con cloruro de litio acuoso al 5% y luego con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con un gradiente de EtOAc al 0-100%/hexanos) para dar el producto.

Preparación del **Compuesto 325**: una solución de ((*R*)-1-((*S*)-1-(4-cloro-3-(5-(difluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-ilo))fenil)-2-(((1-(trifluorometil)ciclopropil) carbamoil)oxi)etil)-4-(4-cianofenil)-4-neopentil-5-oxoimidazolidin-2-ilideno)carbamato de bencilo (15 mg, 0,018 mmol) en TFA (1,0 mL) se calentó a 60°C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró, se disolvió en MeOH y se purificó por HPLC de fase inversa, eluyendo con 5-100% de acetonitrilo en agua que contenía TFA al 0,1%, para proporcionar el producto.

Ejemplo 79: Preparación del Compuesto 326

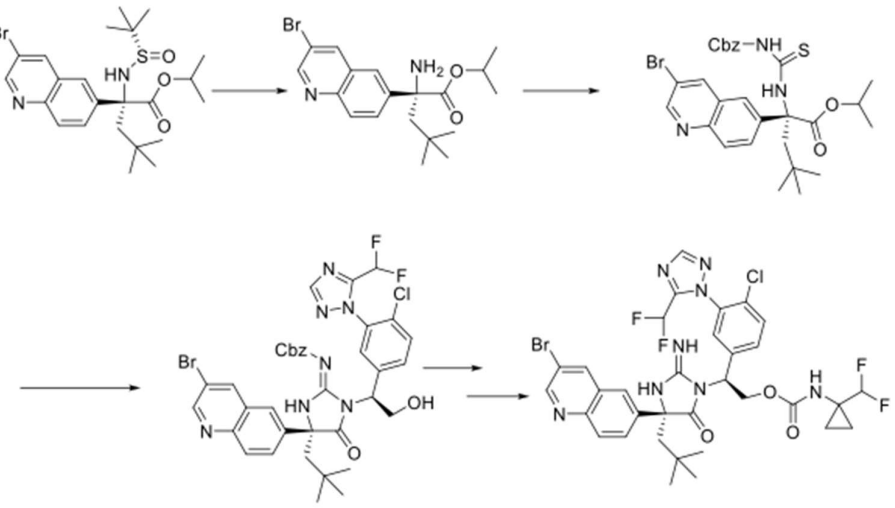


Preparación de (***R***)**-2-amino-4,4-dimetil-2-(4-(3-(trifluorometil)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo [4,3-a]pirazin-7 (8H)-il)fenil)pentanoato de isopropilo**: A una solución desgasificada de (*R*)-2-amino-2-(4-bromofenil)-4,4-dimetilpentanoato de isopropilo (57 mg, 0,017 mmol), 3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (57 mg, 0,030 mmol), precatalizador de cloruro de S-Phos fenetilamina (12 mg, 0,015 mol)) en 1,4-dioxano (2 mL) se añadió t-butóxido de potasio (57 g, 0,51 mmol). La reacción se agitó a 100ºC durante 15 min. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se trató con solución acuosa saturada. solución de cloruro de amonio y EtOAc. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, se concentró y el residuo se usó directamente en la siguiente etapa.

El **Compuesto 326** se preparó luego siguiendo el procedimiento para preparar el **Compuesto 177.** LCMS-ESI+: calculada para $C_{36}H_{36}ClF_8N_{11}O_3$ [M+H+]: 858,3; Encontrada: 858,8 [M+H+]. 1H-RMN (400 MHz, CD_3CN) δ 8,13 (s, 1H), 7,59 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,39 – 7,28 (m, 3H), 7,04 – 6,93 (m, 2H), 6,85 – 6,53 (m, 2H), 5,39 (dd, *J* = 9,6, 4,5 Hz, 1H), 4,91 (t, *J* = 10,6 Hz, 1H), 4,63 (s, 3H), 4,25

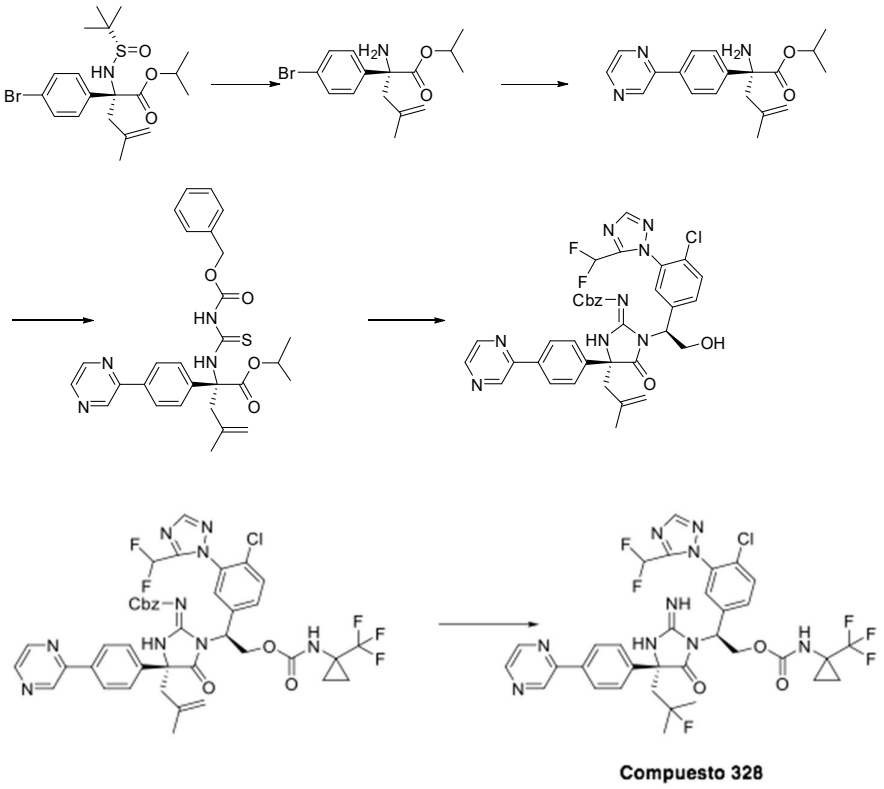
(t, *J* = 5,4 Hz, 2H), 3,77 (t, *J* = 5,5 Hz, 2H), 2,30 – 2,05 (m, 2H), 1,31 – 1,22 (m, 2H), 1,07 (s, 2H), 0,90 (s, 9H).

Ejemplo 80: Preparación del Compuesto 327



El **Compuesto 327** se preparó siguiendo el procedimiento para preparar el **Compuesto 179**, comenzando con (*R*)-2-(3-bromoquinolin-6-il)-2-(((*S*)-terc-butilsulfinil)amino)-4,4-dimetilpentanoato de isopropilo. LCMS-ESI+: calculada para $C_{33}H_{32}BrClF_4N_8O_3$: 779,1 (M+H+); Encontrada: 779,4 (M+H+). 1H-RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,97 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,54 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,10 - 7,96 (m, 2H), 7,94 - 7,79 (m, 2H), 7,57 (d, *J* = 1,2 Hz, 2H), 7,22 (d, *J* = 25,0 Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 5,69 (dd, *J* = 9,4, 5,1 Hz, 1H), 5,17 - 4,98 (m, 1H), 4,69 (dd, *J* = 11,6, 5,2 Hz, 1H), 2,55 (d, *J* = 15,1 Hz, 1H), 2,28 (d, *J* = 15,1 Hz, 1H), 1,32 (s, 6H), 1,02 (s, 9H).

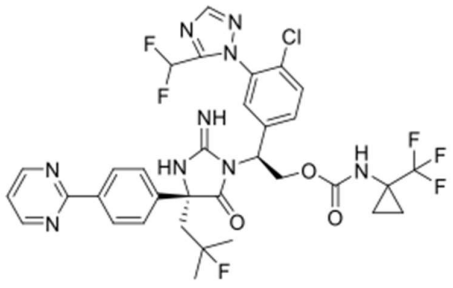
Ejemplo 81: Preparación del Compuesto 328



Preparación de **(1-(trifluorometil)ciclopropil)carbamato de (*S*)-2-((*R*)-2-(((benciloxi) carbonil)imino)-4-(2-metilalilil)-5-oxo-4-(4-(pirazin-2-il)fenilo)imidazolidin-1-il)-2-(4-cloro-3-(5-(difluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)fenil)etil : (*S*)-2-((*R*)-2-(((benciloxi)carbonil)imino)-4-(2-metilalil)-5-oxo-4-(4-(pirazin-2-il)fenilo) El carbamato de imidazolidin-1-il)-2-(4-cloro-3-(5-(difluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)fenil)etilo**: el **(**1-(trifluorometil)ciclopropil)carbamato de (*S*)-2-((*R*)-2-(((benciloxi) carbonil)imino)-4-(2-metilalilil)-5-oxo-4-(4-(pirazin-2-il)fenilo)imidazolidin-1-il)-2-(4-cloro-3-(5-(difluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)fenil)etil : (*S*)-2-((*R*)-2-(((benciloxi) carbonil)imino)-4-(2-metilalil)-5-oxo-4-(4-(pirazin-2-il)fenilo) El carbamato de imidazolidin-1-il)-2-(4-cloro-3-(5-(difluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)fenil)etilo fue preparado siguiendo el procedimiento para preparar ((*R*)-1-((*S*)-1-(4-cloro-3-(5-(difluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)fenilo)-2-hidroxietil)-4-(2-fluoro-4-(pirazin-2-il)fenil)-4-neopentil-5-oxoimidazolidin-2-ilideno)carbamato de bencilo descrito en el **Ejemplo 75**, comenzando con (*R*)-2-(4-bromofenil)-2-(((*S*)-terc-butilsulfinil)amino)-4-metilpent-4-enoato de isopropilo.

Preparación del **Compuesto 328**: Una solución de (1-(trifluorometil)ciclopropil)carbamato de (*S*)-2-((*R*)-2-(((benciloxi) carbonil)imino)-4-(2-metilalil)-5-oxo-4-(4-(pirazina)-2-il)fenil) imidazolidin-1-il)-2-(4-cloro-3-(5-(difluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)fenil)etilo (126 mg, 0,146 mmol) en DCM (0,6 mL), se añadió a una botella de polipropileno que contenía 70% de HF-urea (3 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla se añadió luego lentamente a una mezcla agitada de DCM (100 mL), NaOH acuoso (1 M, 100 mL) y gránulos de NaOH (10 g) a 0ºC. La mezcla neutralizada se extrajo con DCM. La fase orgánica se lavó con agua y luego con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa, eluyendo con acetonitrilo al 5-100% en agua que contenía TFA al 0,1%, para dar el producto. LCMS-ESI+ m/z Calculada para $C_{33}H_{30}ClF_6N_9O_3$ [M+H+]: 750,2; Encontrada: 750,6 [M+H+]. 1H-RMN (400 MHz, CD_3CN) δ 9,11 (s, 1H), 8,66 (t, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,16 – 8,01 (m, 3H), 7,70 – 7,37 (m, 5H), 6,72 (t, J = 52,3 Hz, 1H), 6,50 (s, 1H), 5,48 (dd, *J* = 9,0, 4,3 Hz, 1H), 4,97 – 4,82 (m, 1H), 4,62 (dd, *J* = 11,5, 4,3 Hz, 1H), 2,90 – 2,43 (m, 2H), 1,44 – 1,32 (m, 6H), 1,29 – 1,20 (m, 2H), 1,09 – 0,99 (m, 2H).

Ejemplo 82: Preparación del Compuesto 329

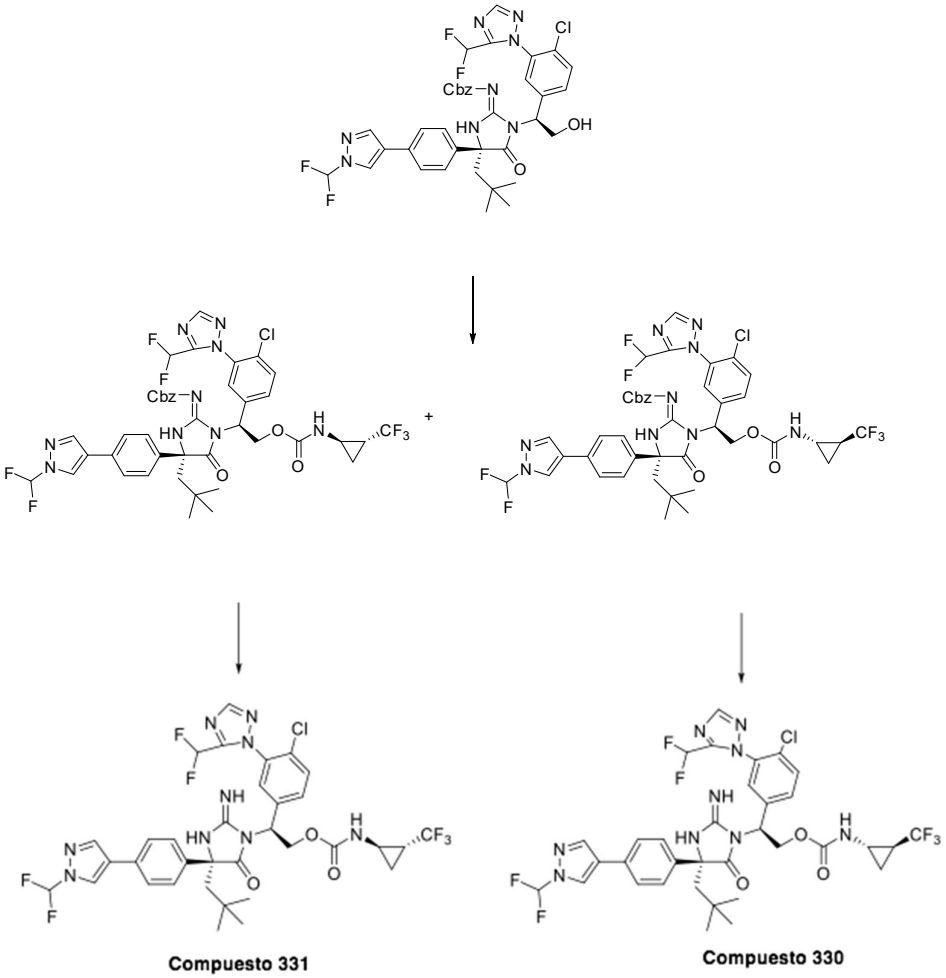


Compuesto 329

El **Compuesto 329** se preparó luego siguiendo el procedimiento para preparar el **Compuesto 278**, excepto que se usó 2-(tributilestannil)pirimidina en lugar de 2-(tributilestannil)pirazina. LCMS-ESI+ m/z Calculada para $C_{33}H_{30}ClF_6N_9O_3$ [M+H+]: 750,2; Encontrada: 750,6 [M+H+]. 1H-RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,88 (d, *J* = 4,9 Hz, 2H), 8,41 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 8,07 (s, 1H), 7,67 - 7,55 (m, 4H), 7,40 (t, *J* = 4,9 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 6,78 (t, *J* = 52,2 Hz, 1H), 5,68 (dd, *J* = 9,2, 5,2 Hz, 1H), 5,06 (dd, *J* = 11,5, 9,3 Hz, 1H), 4,71 (dd, *J* = 11,6, 5,1 Hz, 1H), 2,97 (dd, *J* = 15,4, 8,9

Hz, 1H), 2,61 (dd, *J* = 25,7, 15,4 Hz, 1H), 1,46 (d, *J* = 22,2 Hz, 3H), 1,35 (d, *J* = 21,6 Hz, 3H), 1,28 - 1,20 (m, 2H), 1,05 (s, 2H).

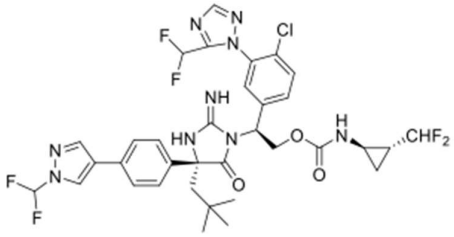
Ejemplo 83: Preparación del Compuesto 330 y el Compuesto 331



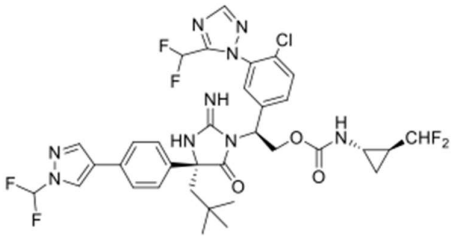
Tanto el **Compuesto 330** como el **Compuesto 331** se prepararon siguiendo el procedimiento para preparar el **Compuesto 204**, excepto que los dos diastereoisómeros individuales se obtienen por separación quiral en la etapa protegida con Cbz (Chiralpak IC, 150 x 4,6 nm, 5 micras, 15 mL/min, 200 bar, heptano: isopropanol, 70:30) y se dirigió al paso final de desprotección individualmente. La estereoquímica de los dos diastereómeros en el grupo ciclopropilo se asigna arbitrariamente. Para el isómero de elución rápida **Compuesto 330**: LCMS-ESI+: calculada para $C_{34}H_{33}ClF_4N_9O_3$: 784,2 (M+H+); Encontrada: 784,3 (M+H+). 1H-RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,60 (s, 1H), 8,21 (d, *J* = 24,3 Hz, 2H), 7,85 - 7,30 (m, 8H), 6,94 (s, 1H), 5,79 (s, 1H), 5,22 (t, *J* = 10,5

Hz, 1H), 4,88 (dd, *J* = 11,4, 5,2 Hz, 1H), 3,03 (s, 1H), 2,59 (dd, *J* = 15,0, 4,2 Hz, 1H), 2,28 (d, *J* = 15,3 Hz, 1H), 1,88 (s, 1H), 1,24 (d, *J* = 37,4 Hz, 2H), 1,12 (s, 9H). Para el isómero de elución lenta **Compuesto 331**: LCMS-ESI+: calculada para $C_{34}H_{33}ClF_7N_9O_3$: 784,2 (M+H+); Encontrada: 784,3 (M+H+). 1H-RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,45 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,71 - 7,16 (m, 8H), 6,80 (s, 1H), 5,65 (dd, *J* = 9,4, 5,0 Hz, 1H), 5,10 (t, *J* = 10,4 Hz, 1H), 4,73 (dd, *J* = 11,6, 5,0 Hz, 1H), 2,87 (s, 1H), 2,46 (d, *J* = 15,2 Hz, 1H), 2,15 (d, *J* = 15,2 Hz, 1H), 1,74 (s, 1H), 1,18 - 1,10 (m, 1H), 1,05 (s, 1H), 0,99 (s, 9H).

Ejemplo 84: Preparación del Compuesto 332 y el Compuesto 333



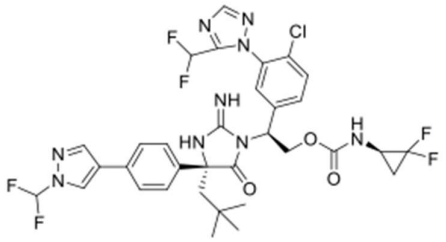
Compuesto 332



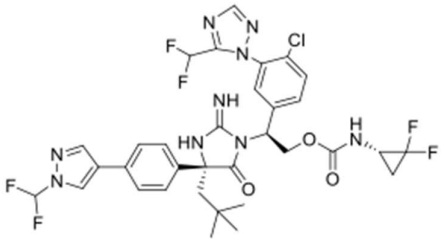
Compuesto 333

Tanto el **Compuesto 332** como el **Compuesto 333** se prepararon siguiendo el procedimiento para preparar un par de diasteroisómeros individuales **Compuesto 330** y **Compuesto 331**, excepto que se usó HCl de trans-2-(difluorometil)ciclopropilamina en lugar de HCl de trans-2-(trifluorometil)ciclopropilamina. La estereoquímica de los productos se asigna al azar. Para el **Compuesto 332**, LCMS-ESI+: calculada para $C_{34}H_{34}ClF_6N_9O_3$: 766,2 (M+H+); Encontrada: 766,2 (M+H+). 1H-RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,45 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,71 – 7,17 (m, 8H), 6,80 (s, 1H), 5,92 – 5,53 (m, 2H), 5,08 (t, *J* = 10,5 Hz, 1H), 4,73 (dd, *J* = 11,4, 5,2 Hz, 1H), 2,72 (s, 1H), 2,47 (d, *J* = 15,2 Hz, 1H), 2,24 – 2,08 (m, 1H), 1,43 (s, 1H), 1,00 (s, 9H), 0,86 (d, *J* = 14,2 Hz, 2H). Para el **Compuesto 333**, LCMS-ESI+: calculada para $C_{34}H_{34}ClF_6N_9O_3$: 766,2 (M+H+); Encontrada: 766,3 (M+H+). 1H-RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,49 - 8,37 (m, 1H), 8,07 (d, *J* = 22,4 Hz, 2H), 7,72 - 7,20 (m, 8H), 6,80 (s, 1H), 5,91 - 5,53 (m, 2H), 5,09 (t, *J* = 10,5 Hz, 1H), 4,74 - 4,60 (m, 1H), 2,71 (s, 1H), 2,46 (d, *J* = 15,1 Hz, 1H), 2,15 (d, *J* = 15,1 Hz, 1H), 1,42 (s, 1H), 1,00 (s, 9H), 0,87 (s, 1H).

Ejemplo 85: Preparación del Compuesto 334 y el Compuesto 335



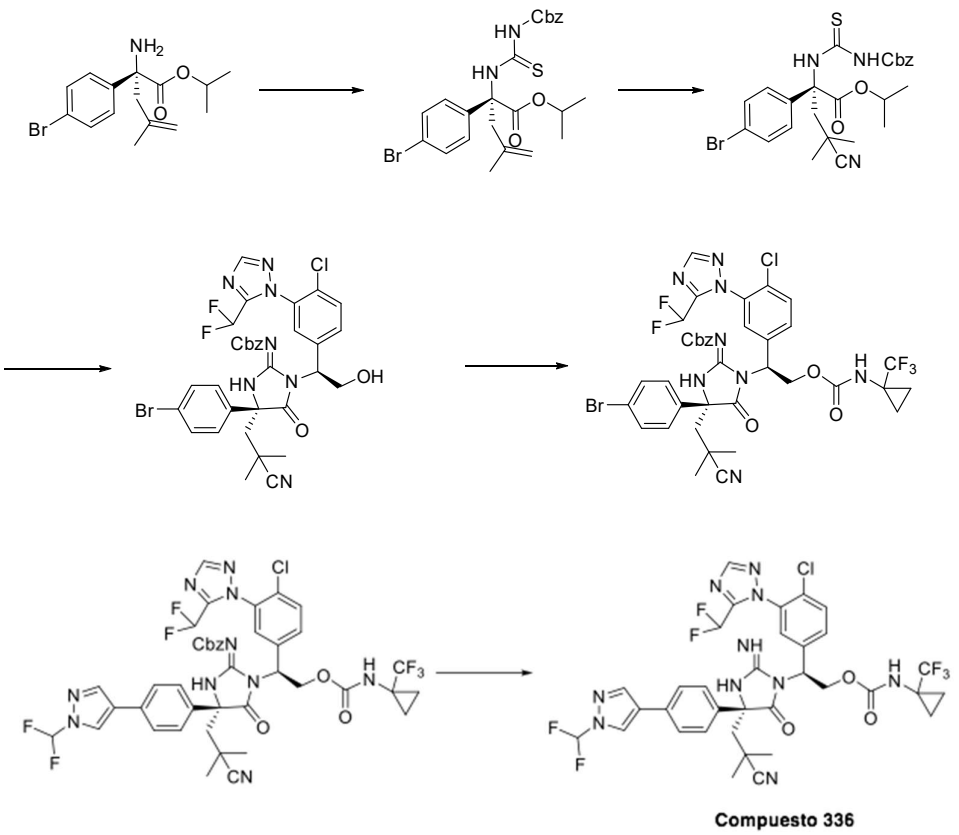
Compuesto 334



Compuesto 335

Cada uno de los dos estereoisómeros individuales, **Compuesto 334** y **Compuesto 335**, se obtuvieron de una manera similar a la de la preparación de los diastereoisómeros individuales **Compuesto 330** y **Compuesto 331**, excepto que se usó clorhidrato de 2,2-difluorociclopropan-1-amina en lugar de HCl trans-2-(trifluorometil)ciclopropilamina. La estereoquímica de los dos compuestos se asigna al azar. Para el **Compuesto 334,** LCMS-ESI+: calculada para $C_{33}H_{32}ClF_6N_9O_3$: 752,2 (M+H+); Encontrada: 752,7 (M+H+). 1H-RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,44 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,81 - 7,33 (m, 8H), 7,25 (s, 1H), 6,78 (t, *J* = 52,2 Hz, 1H), 5,65 (dd, *J* = 9,0, 4,5 Hz, 1H), 5,14 (t, *J* = 10,5 Hz, 1H), 4,73 (dd, *J* = 11,6, 4,9 Hz, 1H), 3,24 - 3,10 (m, 1H), 2,44 (d, *J* = 15,1 Hz, 1H), 2,15 (d, *J* = 15,1 Hz, 1H), 1,88 - 1,66 (m, 1H), 1,50 - 1,31 (m, 1H), 0,98 (s, 9H). Para el **Compuesto 335**, LCMS-ESI+: calculada para $C_{33}H_{32}ClF_6N_9O_3$: 752,2 (M+H+); Encontrada: 752,7 (M+H+). 1H-RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,45 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,69 - 7,35 (m, 7H), 7,23 (s, 1H), 6,79 (t, *J* = 52,2 Hz, 1H), 5,69 (dd, *J* = 9,6, 4,9 Hz, 1H), 5,29 - 5,05 (m, 1H), 4,74 (dd, *J* = 11,6, 5,0 Hz, 1H), 3,16 - 3,00 (m, 1H), 2,45 (d, *J* = 15,2 Hz, 1H), 2,14 (d, *J* = 15,1 Hz, 1H), 1,84 - 1,66 (m, 1H), 1,52 - 1,32 (m, 1H), 0,99 (s, 9H).

Ejemplo 86: Preparación del Compuesto 336



Compuesto 336

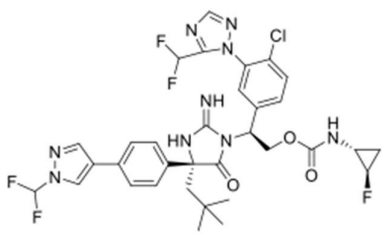
Preparación de **(*R*)-2-(3-((benciloxi) carbonil) tioureido)-2-(4-bromofenil)-4-metilpent-4-enoato: isopropil (*R*)-2-(3-((benciloxi)) carbonil) tioureido)-2-(4-bromofenil)-4-metilpent-4-enoato de isopropilo** se preparó siguiendo el procedimiento para preparar (*R*)-2-(3-((benciloxi) carbonil) tioureido)-2-(4-(1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-4,4-dimetilpen tanoato de isopropilo descrito en el **Ejemplo 65.**

Preparación de **(*R*)-2-(3-((benciloxi) carbonil) tioureido)-2-(4-bromofenil)-4-ciano-4-metilpentanoato de isopropilo**: Catalizador Catalyst CO salen (7 mg, 0,01 mmol) se desintegró en EtOH (5,0 mL; absoluto) a temperatura ambiente bajo argón. Después de 2 min, se añadió (*R*)-2-(3-((benciloxi)carbonil)tioureido)-2-(4-bromofenil)-4-metilpent-4-enoato de isopropilo (300 mg, 0,58 mmol) a la solución roja seguido de TsCN (136 mg, 0,75 mmol). Luego se agregaron fenilsilano (0,08 mL, 0,58 mmol) y otra porción de EtOH (0,5 mL). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El disolvente se eliminó por evaporación y el residuo crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gradiente de EtOAc/hexanos al 0-100%) para proporcionar el producto.

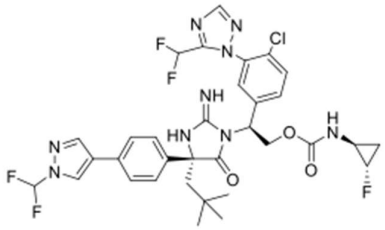
Preparación de **((*R*)-4-(4-bromofenil)-1-((*S*)-1-(4-cloro-3-(5-(difluorometil)-**1*H*-**1,2,4-triazol-1-il)fenil)-2-hidroxietil)-4-(2-ciano-2-metilpropil)-5-oxoimidazolidin-2-ilideno)carbamato de bencilo**: ((*R*)-4-(4-bromofenil)-1-((*S*)-1-(4-cloro-3-(5-(difluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-2-hidroxietil)-4-(2-ciano-2-metilpropil)-5-oxoimidazolidin-2-ilideno)carbamato de bencilo se preparó siguiendo el procedimiento para preparar ((*R*)-1-((*S*)-1-(4-cloro-3-(5-(difluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-2-hidroxietil)-4-(4-(1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-4-neopentil-5-oxoimidazolidina-2-ilideno)carbamato descrito en el Ejemplo 65.

El **Compuesto 336** se preparó luego siguiendo el procedimiento para preparar el **Compuesto 272,** comenzando con ((*R*)-4-(4-bromofenil)-1-((*S*)-1-(4-cloro-3-(5-(difluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-2-hidroxietil)-4-(2-ciano-2-metilpropil)-5-oxoimidazolidin-2-ilideno)carbamato de bencilo. LCMS-ESI+: calculada para $C_{34}H_{30}ClF_7N_{10}O_3$: 795,2 (M+H+); Encontrada: 795,2 (M+H+). 1H-RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,46 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,70 - 7,33 (m, 7H), 7,28 (s, 1H), 6,79 (t, *J* = 52,2 Hz, 1H), 5,69 (dd, *J* = 9,2, 5,3 Hz, 1H), 5,06 (dd, *J* = 11,6, 9,3 Hz, 1H), 4,79 (dd, *J* = 11,6, 5,3 Hz, 1H), 2,80 (d, *J* = 15,3 Hz, 1H), 2,52 (d, *J* = 15,3 Hz, 1H), 1,48 - 1,39 (m, 6H), 1,29 - 1,23 (m, 2H), 1,16 - 1,04 (m, 2H).

Ejemplo 87: Preparación del Compuesto 337 y el Compuesto 338



Compuesto 337

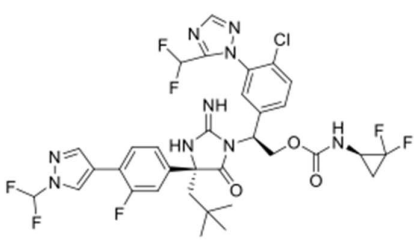


Compuesto 338

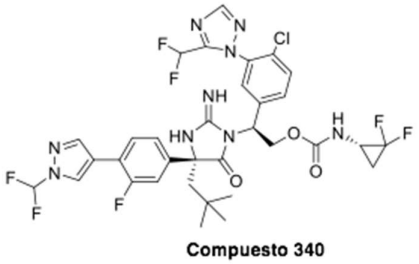
Cada uno de los dos diastereoisómeros individuales, el **Compuesto 337** y el **Compuesto 338** se obtuvieron de una manera similar a la del **Compuesto 331** y el **Compuesto 332**, excepto que comienzan con el ácido trans-2-fluorociclopanoocarboxílico en lugar de HCl trans-2-(trifluorometil)ciclopropilamina. Los estereoquímicos finales fueron asignados al azar. Para el **Compuesto 337:** LCMS-ESI+: calculada para $C_{33}H_{33}ClF_5N_9O_3$: 734,2 (M+H+); Encontrada: 734,2 (M+H+). 1H-RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,45 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,73 - 7,19 (m, 8H), 6,79 (s, 1H), 5,64 (s, 1H), 5,08 (t, *J* = 10,5

Hz, 1H), 4,72 (dd, *J* = 11,7, 4,9 Hz, 1H), 4,59 (s, 1H), 2,84 (s, 1H), 2,45 (d, *J* = 15,1 Hz, 1H), 2,15 (d, *J* = 15,2 Hz, 1H), 1,36 - 1,14 (m, 1H), 0,99 (s, 9H), 0,90 (dt, *J* = 12,6, 6,5 Hz, 1H). Para el **Compuesto 338**: LCMS-ESI+: calculada para $C_{33}H_{33}ClF_5N_9O_3$: 734,2 (M+H+); Encontrada: 734,2 (M+H+). 1H-RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,45 (s, 1H), 8,07 (d, *J* = 20,8 Hz, 2H), 7,73 - 7,20 (m, 8H), 6,79 (t, *J* = 50 Hz, 1H), 5,66-5,64 (m, 1H), 5,18 - 5,01 (m, 1H), 4,72 (dd, *J* = 10,8, 4,7 Hz, 1H), 4,51 (d, *J* = 60,6 Hz, 1H), 2,86-2,81 (m, 1H), 2,45 (d, *J* = 15,1 Hz, 1H), 2,14 (d, *J* = 15,1 Hz, 1H), 1,24 (dd, *J* = 21,3, 10,0 Hz, 1H), 0,99 (s, 9H), 0,89 (dq, *J* = 12,9, 7,0 Hz, 1H).

Ejemplo 88: Preparación del Compuesto 339 y el Compuesto 340



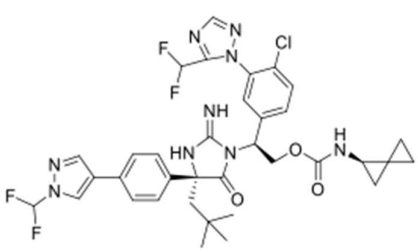
Compuesto 339



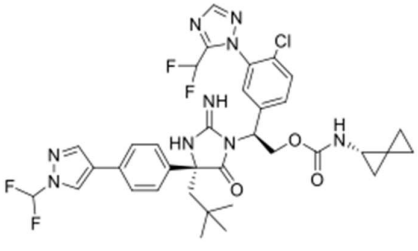
Compuesto 340

Cada uno de los dos disatereoisómeros individuales **Compuesto 339** y **Compuesto 340** se obtuvieron siguiendo el procedimiento para preparar el **Compuesto 330** y el **Compuesto 331**, excepto que se usó ácido 2,2-difluorociclopropano-1-carboxílico en lugar de HCl de trans-2-(trifluorometil)ciclopropilamina. Para el **Compuesto 339**: LCMS-ESI+: calculada para $C_{33}H_{31}ClF_7N_9O_3$: 770,2 (M+H+); Encontrada: 770,0 (M+H+). 1H-RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,42 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,75 – 7,16 (m, 6H), 6,76 (t, *J* = 52,2 Hz, 1H), 5,44 (s, 1H), 5,07 (t, *J* = 10,0 Hz, 1H), 4,70 (dd, *J* = 11,1, 5,8 Hz, 1H), 3,10 (s, 1H), 2,25 (d, *J* = 14,6 Hz, 1H), 1,92 (d, *J* = 14,6 Hz, 1H), 1,80-1,67 (m, 1H), 1,43-1,30 (m, 1H), 0,95 (s, 9H). Para el **Compuesto 340**: LCMS-ESI+: calculada para $C_{33}H_{31}ClF_7N_9O_3$: 770,2 (M+H+); Encontrada: 770,0 (M+H+). 1H-RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,50 – 8,26 (m, 1H), 8,14 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,78 – 7,15 (m, 7H), 6,76 (t, *J* = 52,2 Hz, 1H), 5,60-5,40 (m, 1H), 5,22 – 5,03 (m, 1H), 4,66 (dd, *J* = 11,1, 5,6 Hz, 1H), 3,20 – 2,99 (m, 1H), 2,25 (d, *J* = 14,6 Hz, 1H), 1,99 – 1,83 (m, 1H), 1,78 -1,67 (m, 1H), 1,46 – 1,27 (m, 1H), 0,95 (s, 9H).

Ejemplo 89: Preparación del Compuesto 341 y el Compuesto 342



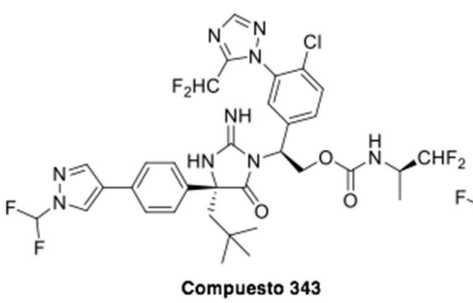
Compuesto 341



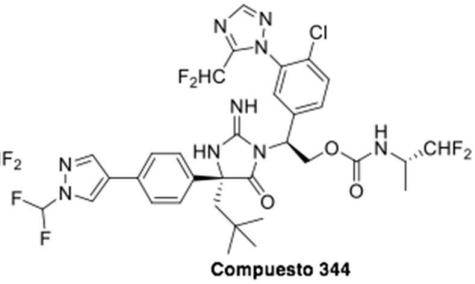
Compuesto 342

Cada uno de los dos diastereoisómeros, el **Compuesto 341** y el **Compuesto 342** se obtuvieron siguiendo el procedimiento para preparar el **Compuesto 330** y el **Compuesto 331**, excepto que se usó ácido espiro[2,2]pentano-1-carboxílico en lugar de HCl trans-2-(trifluorometil)ciclopropilamina. Los estereoquímicos finales fueron asignados al azar. Para el **Compuesto 341**: LCMS-ESI+: calculada para $C_{35}H_{36}ClF_4N_9O_3$: 742,3 (M+H+); Encontrada: 742,4 (M+H+). 1H-RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,45 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,72 - 7,10 (m, 8H), 6,80 (t, *J* = 52 Hz, 1H), 5,65 (dd, *J* = 9,3, 5,1 Hz, 1H), 5,17 - 4,95 (m, 1H), 4,70 (dd, *J* = 11,5, 5,0 Hz, 1H), 2,80 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 2,46 (d, *J* = 15,2 Hz, 1H), 2,15 (d, *J* = 15,1 Hz, 1H), 1,18 (q, *J* = 7,0, 6,5 Hz, 2H), 1,00 (s, 9H), 0,95 - 0,84 (m, 2H), 0,78 (q, *J* = 9,0 Hz, 2H). Para el **Compuesto 342**: LCMS-ESI+: calculada para $C_{35}H_{36}ClF_4N_9O_3$: 742,3 (M+H+); Encontrada: 742,4 (M+H+). 1H-RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,45 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,77 - 7,14 (m, 8H), 6,80 (t, *J* = 52 Hz, 1H), 5,66 (dd, *J* = 9,4, 5,1 Hz, 1H), 5,06 (q, *J* = 16,3, 13,5 Hz, 1H), 4,67 (dd, *J* = 11,6, 5,2 Hz, 1H), 2,80 (d, *J* = 4,1 Hz, 1H), 2,47 (d, *J* = 15,2 Hz, 1H), 2,15 (d, *J* = 15,1 Hz, 1H), 1,17 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 1,00 (s, 9H), 0,90 (d, *J* = 14,6 Hz, 2H), 0,78 (d, *J* = 17,1 Hz, 2H).

Ejemplo 90: Preparación del Compuesto 343 y el Compuesto 344



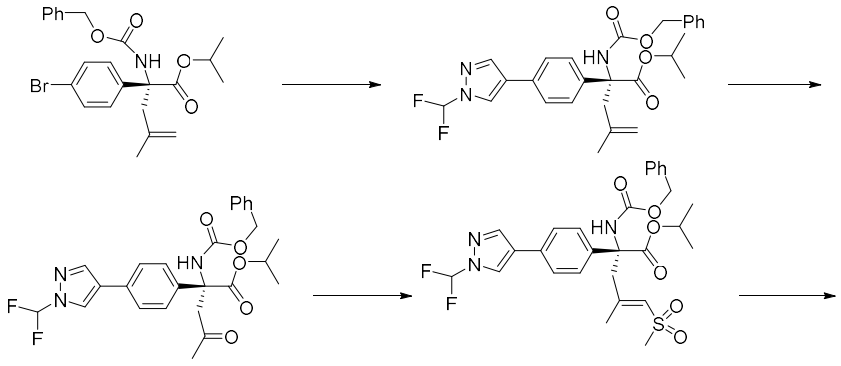
Compuesto 343

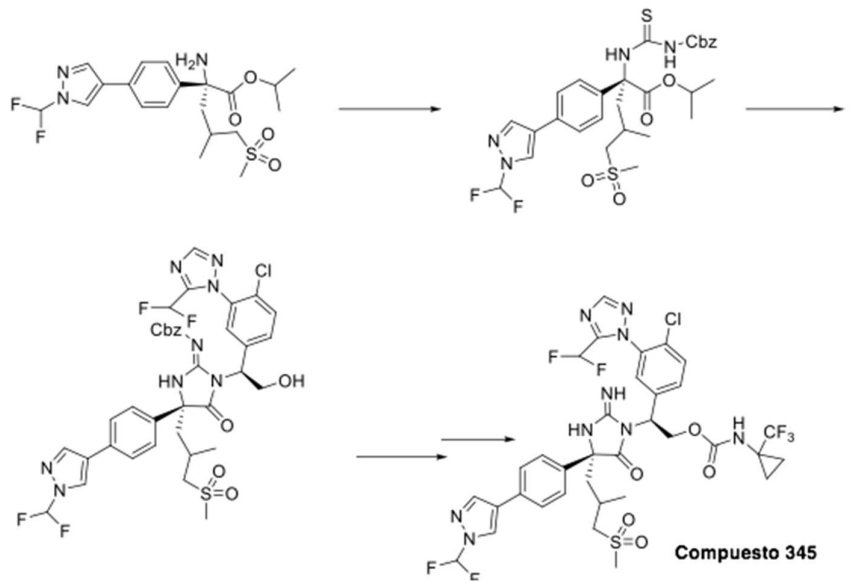


Compuesto 344

Cada uno de los dos estereoisómeros, el **Compuesto 343** y el **Compuesto 344** se obtuvieron de una manera similar a la del **Compuesto 312**, excepto que se usó 1,1-difluoropropan-2-amina en lugar de que (*R*)-1,1,1-trifluoro-2-propilamina. Los dos intermedios isoméricos de (1,1)-difluoropropan-2-il)carbamato de (*S*)-2-((*R*)-2-(((benciloxi) carbonil)imino)-4-(4-(1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-4-neopentil-5-oxoimidazolidin-1-il)-2-(4-cloro-3-(5-(difluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)fenil)etilo se separaron por HPLC quiral y la estereoquímica se asignó al azar. Para el **Compuesto 343**, LCMS-ESI+: calculada para for $C_{33}H_{34}ClF_6N_9O_3$: 754,2 (M+H); Encontrada: 754,3 (M+H). 1H-RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,60 - 7,90 (m, 3H), 7,73 - 7,15 (m, 9H), 6,79 (t, *J* = 52,2 Hz, 1H), 5,77 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H), 5,64 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,29 - 5,00 (m, 1H), 4,71 (dd, *J* = 11,6, 5,1 Hz, 1H), 2,46 (d, *J* = 15,2 Hz, 1H), 2,15 (d, *J* = 15,1 Hz, 1H), 1,17 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,00 (s, 9H). Para el **Compuesto 344**, LCMS-ESI+: calculada para for $C_{33}H_{34}ClF_6N_9O_3$: 754,2 (M+H); Encontrada: 754,3 (M+H). 1H-RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,60 - 7,92 (m, 3H), 7,83 - 7,14 (m, 8H), 6,79 (t, *J* = 52,2 Hz, 1H), 5,85 - 5,58 (m, 2H), 5,09 (dd, *J* = 11,6, 9,5 Hz, 1H), 4,73 (dd, *J* = 11,7, 5,1 Hz, 1H), 3,93 (s, 1H), 2,46 (d, *J* = 15,2 Hz, 1H), 2,16 (d, *J* = 15,1 Hz, 1H), 1,18 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,00 (s, 9H).

Ejemplo 91: Preparación del Compuesto 345





Preparación de **(*R*)-2-(((benciloxi) carbonil)amino)-2-(4-(1-(difluorometil)-**1*H*-**pirazol-4-il)fenil)-4-metilpent-4-enoato de isopropilo**: (*R*)-2-(((benciloxi) carbonil)amino)-2-(4-(1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-4-metilpent-4-enoato de isopropilo se preparó siguiendo el procedimiento para preparar (*R*)-2-amino-2-(4-(1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-4-metilpentanoato de isopropilo descrito en el **Ejemplo 65.**

Preparación **de (*R*)-2-(((benciloxi) carbonil)amino)-2-(4-(1-(difluorometil)-**1*H*-**pirazol-4-il)fenil)-4-oxopentanoato de isopropilo**: A una solución de (*R*)-2-(((benciloxi) carbonil)amino)-2-(4-(1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-4-metilpent-4-enoato de isopropilo (0,50 g, 1 mmol) en THF (18 mL) y agua (0,5 mL) se agregaron tetraóxido de osmio (3,15 mL, 0,25 mmol) y peryodato de sodio (2,15 g, 0,01 mol) secuencialmente. La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante la noche. Luego, la mezcla se vertió sobre una solución de cloruro de amonio y acetato de etilo, y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 0-100% con acetato de etilo/hexanos para proporcionar el producto deseado.

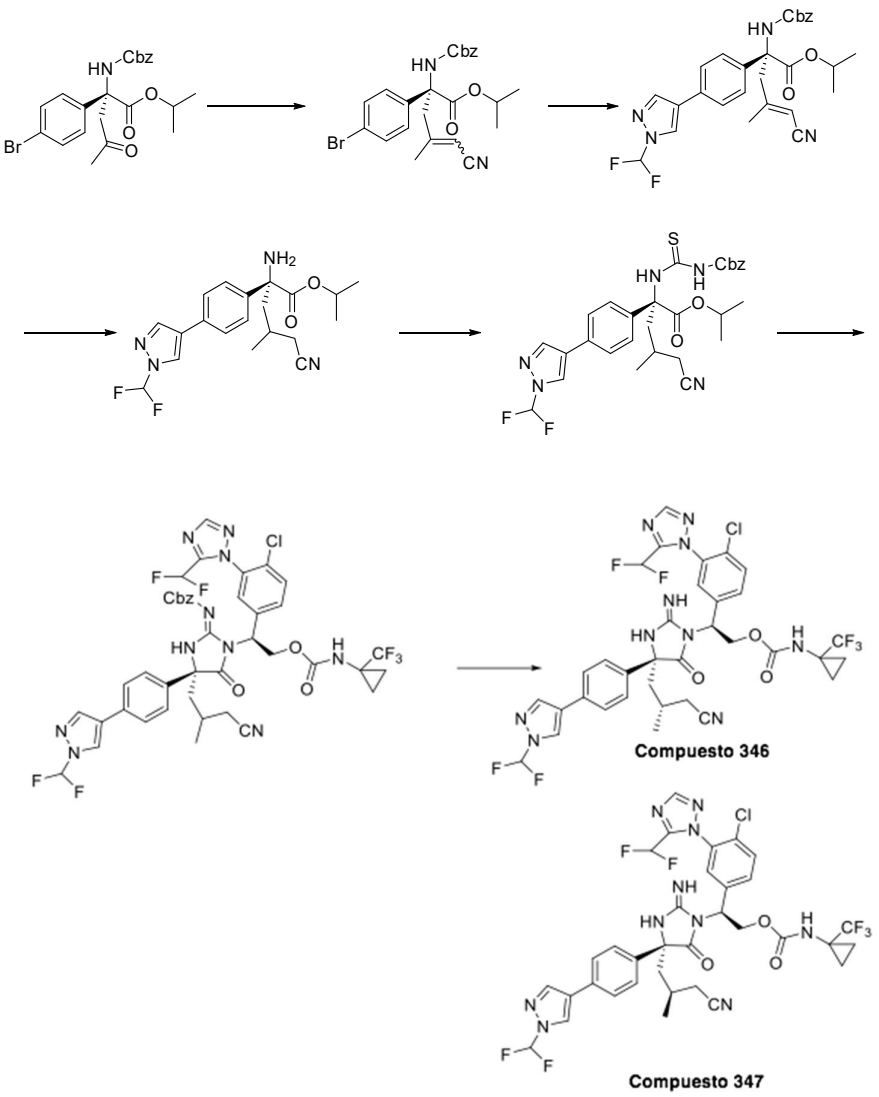
Preparación de **(*R*)-2-(((benciloxi) carbonil)amino)-2-(4-(1-(difluorometil)-**1*H*-**pirazol-4-il)fenil)-4-metil-5-(metilsulfonilo))pent-4-enoato de isopropilo**: A una solución de (metilsulfonilmetil)fosfonato de dietilo (0,14 g, 0,60 mmol) en THF (2 mL)

a 0°C se le añadió solución de n-butillitio en hexanos (2,5 M, 0,23 mL). La reacción se agitó a 0ºC durante 30 minutos. Luego, una solución de (*R*)-2-(((benciloxi) carbonil)amino)-2-(4-(1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-4-oxopentanoato de isopropilo (0,1 g, 0,2 mmol) en THF (1 mL)fue agregada. La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla cruda se concentró y se repartió entre agua y EtOAc. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 0-100% con acetato de etilo/hexanos para proporcionar el producto deseado.

Preparación de **(2R)-2-amino-2-(4-(1-(difluorometil)-**1*H*-**pirazol-4-il)fenil)-4-metil-5-(metilsulfonil)pentanoato de isopropilo**: A una solución de (*R*)-2-(((benciloxi) carbonil)amino)-2-(4-(1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-4-metil-5-(metilsulfonil)pent-4-enoato de isopropilo (0,05 g, 0,087 mmol) en EtOH (1,5 mL) se añadió paladio sobre carbono (10%, 0,046 g, 0,043 mmol) y se unió un globo de hidrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Luego la mezcla de reacción se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró. El residuo se diluyó en metanol y se purificó por HPLC de fase inversa eluyendo con un gradiente de 30-100% de acetonitrilo/agua, ambos disolventes que contenían TFA al 0,1%, para dar el producto.

El **Compuesto 345** se preparó luego siguiendo el procedimiento para preparar el **Compuesto 178** y el **Compuesto 179**. LCMS-ESI+: calculada para $C_{34}H_{33}ClF_7N_9O_5S$: 848,2 (M+H+); Encontrada: 848,2 (M+H+),1H-RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,46 (s, 1H), 8,11 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 7,85 – 7,37 (m, 8H), 6,83 (t, J = 52,0 Hz 1H), 5,66 (s, 1H), 5,10 – 4,97 (m, 1H), 4,80-4,78 (m, 1H), 3,15 (s, 1H), 2,97 (d, J = 11,0 Hz, 3H), 2,89 (s, 1H), 2,30 (dd, J = 14,3, 8,0 Hz, 2H), 1,27 (d, J = 10,9 Hz, 2H), 1,21 – 1,01 (m, 4H), 0,88 (d, J = 15,8 Hz, 2H).

Ejemplo 92: Preparación del Compuesto 346 y el Compuesto 347



Preparación de **(*R*)-2-(((benciloxi) carbonil)amino)-2-(4-bromofenil)-5-ciano-4-metilpent-4-enoato de isopropilo**: A una solución de (*R*)-2-(((benciloxi) carbonil)amino)-2-(4-bromofenil)-4-oxopentanoato de isopropilo (172 mg, 0,37 mmol) en THF (3,8 mL) se añadió éster dietílico del ácido cianometilfosfónico (0,24 mL, 1,49 mmol) a -20ºC. La reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se detuvo añadiendo cloruro de amonio saturado y la mezcla se extrajo con EtOAc. El extracto de acetato de etilo se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, se concentró y se purificó por columna de gel de sílice, eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexanos al 0-100% para dar el producto deseado.

Preparación de **(*R*)-2-(((benciloxi) carbonil)amino)-5-ciano-2-(4-(1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-4-metilpent 4-enoato de isopropilo**: (*R*)-2-(((benciloxi) carbonil)amino)-5-ciano-2-(4-(1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-4-El metilpent-4-enoato de isopropilo se preparó siguiendo el procedimiento para preparar (*R*)-2-amino-2-(4-(1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-4-metilpentanoato de isopropilo descrito en el **Ejemplo 65**.

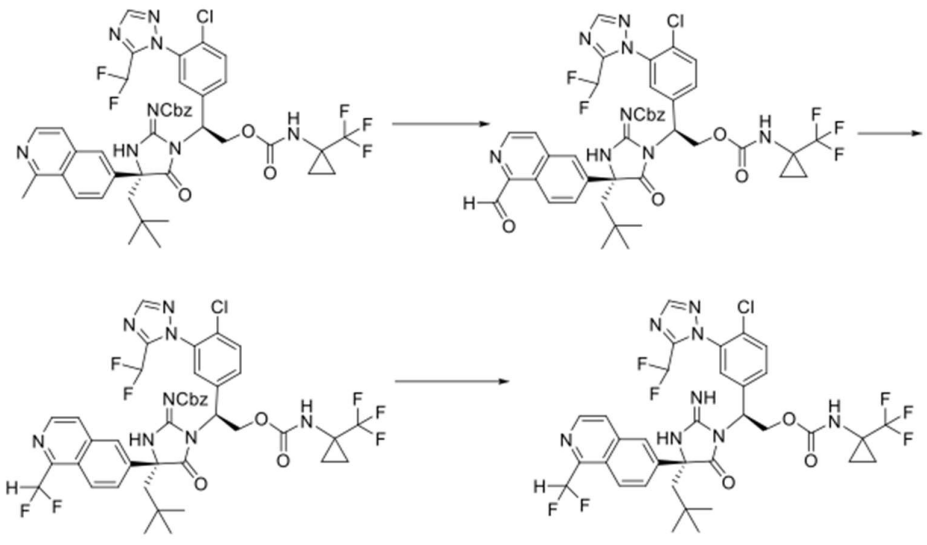
Preparación de **(2R)-2-(3-((benciloxi) carbonil) tioureido)-5-ciano-2-(4-(1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-4-metilpentanoato de isopropilo**: (2R)-2-(3-((benciloxi) carbonil) tioureido)-5-ciano-2-(4-(1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-4-metilpentanoato de isopropilo se preparó siguiendo el procedimiento para preparar (2R)-2-(3-((benciloxi) carbonil) tioureido)-2-(4-(1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)fenil) 4-metil-5-(metilsulfonil)pentanoato de isopropilo descrito en el **Ejemplo 91**. Los dos isómeros se separaron mediante cromatografía en columna de gel de sílice y avanzaron respectivamente.

Preparación de **((4R)-1-((*S*)-1-(4-cloro-3-(5-(difluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-2-(((1-(trifluorometil)ciclopropil)carbamoil)oxi)etil)-4-(3-ciano-2-metilpropil)-4-(4-(1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)fenilo)-5-oxoimidazolidin-2-ilideno)carbamato de bencilo**: A una solución de (2R)-2-(3-((benciloxi) carbonil) tioureido)-5-ciano-2-(4-(1-(difluorometilo)-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-4-metilpentanoato de isopropilo (30 mg, 0,05 mmol) en DMF (0,5 mL) Se añadió (1-(trifluorometil)ciclopropil)carbamato de (*S*)-2-amino-2-(4-cloro-3-(5-(difluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)fenil)etilo (34 mg, 0,08 mmol), 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida hidrocloruro (30 mg, 0,15 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,04 mL, 0,26 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 65ºC durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se trató con una solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (sobre sulfato de sodio), se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente de EtOAc/hexanos al 0-100%) para dar el producto.

Cada uno de los dos isómeros, el **Compuesto 346** y el **Compuesto 347** se obtuvieron de manera similar a la preparación del **Compuesto 177**, comenzando con ((4R)-1-((*S*)-1-(4-cloro-3-(5).-(difluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-2-(((1-(trifluorometil) ciclopropil)carbamoil)oxi)etil)-4-(3-ciano-2-Metilpropil)-4-(4-(1-(difluorometil)-1*H*-

pirazol-4-il)fenil)-5-oxoimidazolidin-2-ilideno)carbamato de bencilo. La estereoquímica de los dos compuestos fue asignada arbitrariamente. Para el **Compuesto 346**: LCMS-ESI+: calculada para $C_{34}H_{30}ClF_7N_{10}O_3$: 795,2 (M+H+); Encontrada: 795,3 (M+H+). 1H-RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,47 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 8,30 (s, 0,2H), 8,17 (s, 0,8H), 8,11 (d, *J* = 2,3 Hz, 1,6H), 8,01 (s, 0,4H), 7,98 - 7,33 (m, 9H), 7,20 - 6,61 (m, 1H), 5,70 - 5,59 (m, 1H), 5,22 - 5,11 (m, 0,8H), 4,99 (t, *J* = 10,6 Hz, 0,2H), 4,74 (dd, *J* = 11,8, 4,7 Hz, 0,8H), 4,69 (dd, *J* = 11,6, 5,1 Hz, 0,2H), 2,57 - 2,12 (m, 4H), 2,12 - 1,97 (m, 0,8H), 1,85 - 1,66 (m, 0,2H), 1,35 - 1,21 (m, 2H), 1,12 (m, 2H), 1,00 (d, *J* = 6,7 Hz, 2,4H), 0,93 (d, *J* = 6,8 Hz, 0,6H). Para el **Compuesto 347**: LCMS-ESI+: calculada para $C_{34}H_{30}ClF_7N_{10}O_3$: 795,2 (M+H+); Encontrada: 795,3 (M+H+). 1H-RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,47 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 8,28 (s, 0,2H), 8,24 (s, 0,8H), 8,15-7,96 (m, 2H), 7,89 - 7,30 (m, 9H), 7,24 - 6,40 (m, 1H), 5,65 (dd, *J* = 9,7, 4,6 Hz, 1H), 5,18 (t, *J* = 10,7 Hz, 0,8H), 5,00 (t, *J* = 10,7 Hz, 0,2H), 4,71 (dd, *J* = 11,7, 4,7 Hz, 0,8H), 4,65 (dd, *J* = 11,5, 5,0 Hz, 0,2H), 2,53 - 2,18 (m, 4H), 2,06 (m, 0,8H), 1,86 (m, 0,2H), 1,35 - 1,20 (m, 2H), 1,14 (m, 2H), 1,08 (d, *J* = 6,7 Hz, 2,4H), 0,81 (d, *J* = 6,7 Hz, 0,6H).

Ejemplo 93: Preparación del Compuesto 348



Compuesto 348

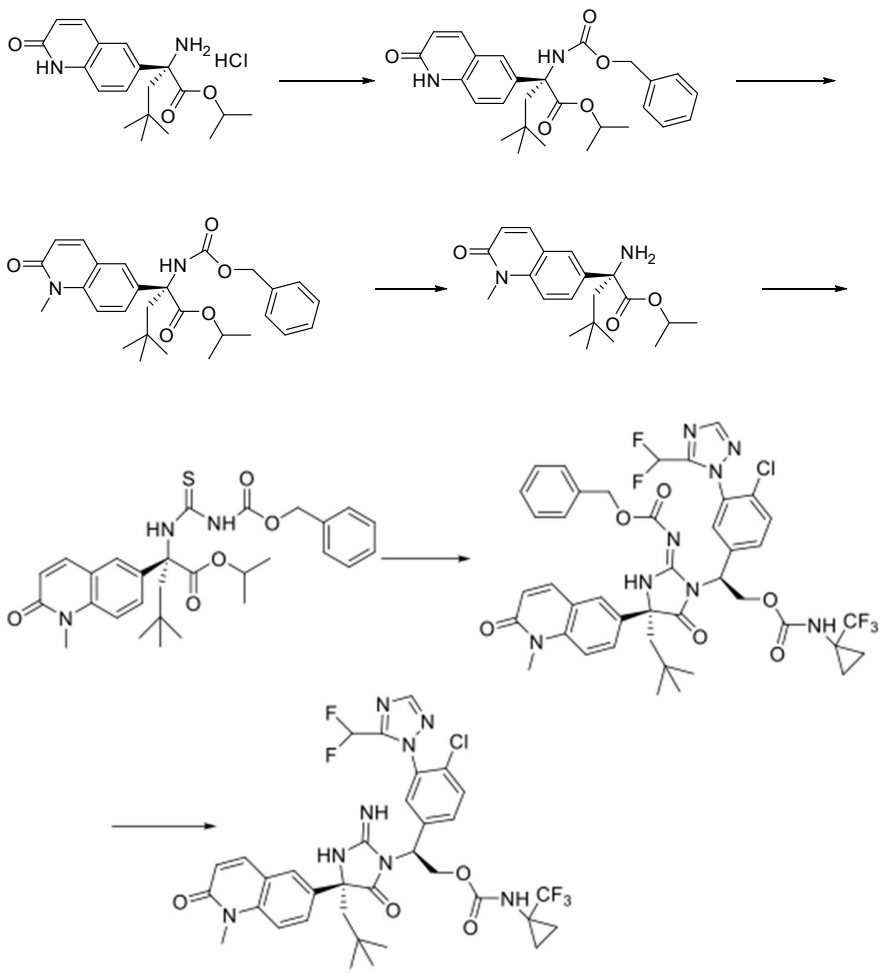
Preparación de **(1-(trifluorometil)ciclopropil)carbamato de (*S*)-2-((*R*)-2-(((benciloxi) carbonil)imino)-4-(1-formilisoquinolin-6-il)-4-neopentil-5-oxoimidazolidin-1-il)-2-(4-cloro-3-(5-(difluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)fenil)etilo**: A una solución de (1-(trifluorometil)ciclopropil)carbamato de (*S*)-2-((*R*)-2-(((benciloxi) carbonil)imino)-4-(1-

metilisoquinolin-6-il)-4-neopentil-5-oxoimidazolidin-1-il)-2-(4-cloro-3-(5-(difluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)fenil)etilo (100 mg, 0,12 mmol) en dioxano (2 mL) Se añadió óxido de selenio (IV) (13 mg, 0,12 mmol). La reacción se calentó a 60ºC durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente de EtOAc al 0-100%/hexanos) para dar el producto.

Preparación de **(1-(trifluorometil)ciclopropil)carbamato de (*S*)-2-((*R*)-2-(((benciloxi) carbonil)imino)-4-(1-(difluorometil)isoquinolin-6-il)-4-neopentil-5-oxoimidazolidin-1-il)-2-(4-cloro-3-(5-(difluorometil)-**1*H*-**1,2,4-triazol-1-il)fenil)etilo**: A una solución de (1-(trifluorometil)ciclopropil)carbamato de (*S*)-2-((*R*)-2-(((benciloxi)carbonil)imino)-4-(1-formilisoquinolin-6-il)-4-neopentil-5-oxoimidazolidin-1-il)-2-(4-cloro-3-(5-(difluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)fenil)etilo (80 mg, 0,09 mmol) en DCM (2 mL, que contenían 2 gotas de etanol) se añadió deoxo-Fluor (30 mg, 0,014 mol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se vertió A una solución acuosa fría de bicarbonato de sodio y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de EtOAc/hexanos al 0-100%) para dar el producto.

El **Compuesto 348** se preparó luego siguiendo el procedimiento para preparar el **Compuesto 177**, comenzando con (1-(trifluorometil)ciclopropil)carbamato de (*S*)-2-((*R*)-2-(((benciloxi) carbonil)imino)-4-(1-(difluorometil)isoquinolin-6).-il)-4-neopentil-5-oxoimidazolidin-1-il)-2-(4-cloro-3-(5-(difluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)fenil)etilo. LCMS-ESI+: calculada para $C_{34}H_{32}ClF_7N_8O_3$: 769,2 (M+H+); Encontrada: 769,7 (M+H+). 1H-RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,56 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 8,45 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H, D_2O exchangeable), 8,02 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,98 - 7,89 (m, 2H), 7,86 (dd, *J* = 9,1, 2,1 Hz, 1H), 7,64 - 7,50 (m, 2H), 7,23 (d, *J* = 18,3 Hz, 1H), 7,05 (d, *J* = 54,0 Hz, 1H), 6,64 (t, *J* = 52,3 Hz, 1H), 5,70 (dd, *J* = 9,7, 4,8 Hz, 1H), 5,13 (t, *J* = 10,6 Hz, 1H), 4,72 (dd, *J* = 11,6, 4,9 Hz, 1H), 2,57 (d, *J* = 15,2 Hz, 1H), 2,26 (d, *J* = 15,2 Hz, 1H), 1,29 (dt, *J* = 12,8, 6,7 Hz, 2H), 1,08 (s, 2H), 1,01 (s, 9H).

Ejemplo 94: Preparación del Compuesto 349



Compuesto 349

Preparación de **(*R*)-2-(((benciloxi) carbonil)amino)-4,4-dimetil-2-(2-oxo-1,2-dihidroquinol in-6-il)pentanoato isopropilo**: A una suspensión clorhidrato de (*R*)-2-amino-4,4-dimetil-2-(2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-il)pentanoato de isopropilo (1,0 g, 2,72 mmol) en EtOAc (50 mL) se añadió solución saturada de $NaHCO_3$ (50 mL). Una vez que se disolvió todo el sólido, se añadió cloroformiato de bencilo (0,97 mL, 6,81 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La fase orgánica se separó y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar el producto.

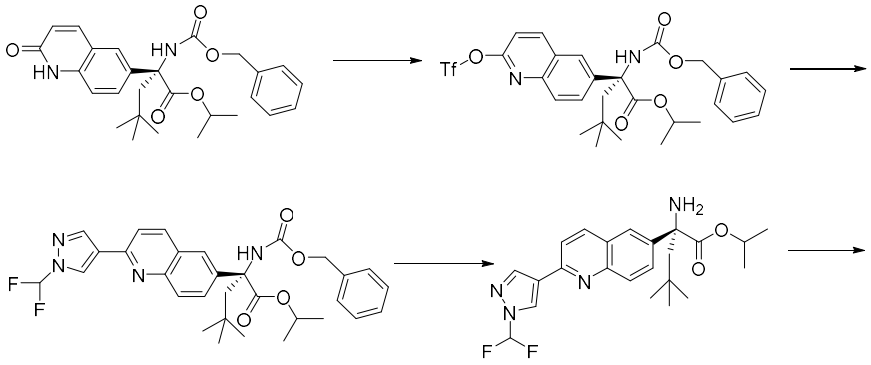
Preparación de **(*R*)-2-(((benciloxi) carbonil)amino)-4,4-dimetil-2-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-il)pentanoato de isopropilo**: A a solución de (*R*)-2-(((benciloxi)

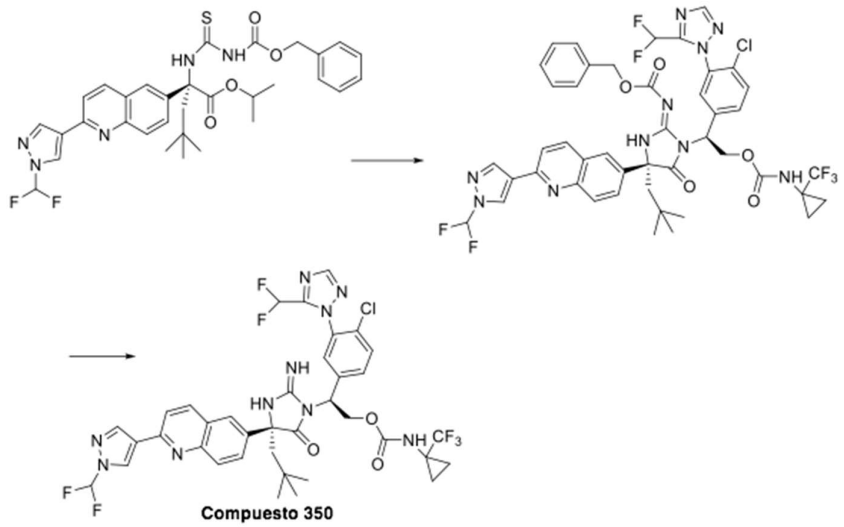
carbonil)amino)-4,4-dimetil-2-(2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-il)pentanoato de isopropilo (60 mg, 0,129 mmol) en DMF (1,5 mL) se añadió carbonato de cesio (126 mg, 0,39 mmol) y yodometano (16 µl, 0,26 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 55ºC durante 90 min. La mezcla se enfrió a t.a. La reacción se detuvo añadiendo agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se separó y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar el producto.

Preparación de **(*R*)-2-amino-4,4-dimetil-2-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-il)pen tanoato de isopropilo**: Una solución de (*R*)-2-(((benciloxi) carbonil)amino)-4,4-dimetil-2-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-il)pentanoato de isopropilo (55 mg, 0,11 mmol) en TFA (1 mL) se calentó a 60ºC durante 6 h. Luego, la mezcla de reacción se agitó a 50ºC durante la noche. La mezcla cruda se concentró y se usó para la siguiente reacción sin purificación adicional.

El **Compuesto 351** se preparó luego siguiendo el procedimiento para preparar el **Compuesto 349.** LCMS-ESI+: calculada para $C_{34}H_{35}ClF_5N_8O_3$: 749,2 (M+H+); Encontrada: 749,2 (M+H+). 1H-RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,19 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,83 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 7,75 - 7,45 (m, 5H), 7,04 (s, 1H), 6,89 - 6,44 (m, 1H), 5,69 (dd, *J* = 9,7, 4,9 Hz, 1H), 5,10 (dd, *J* = 11,5, 9,8 Hz, 1H), 4,71 (dd, *J* = 11,5, 4,9 Hz, 1H), 3,72 (d, *J* = 1,0 Hz, 3H), 2,51 (d, *J* = 15,2 Hz, 1H), 2,17 (d, *J* = 15,1 Hz, 1H), 1,35 - 1,16 (m, 2H), 1,09 (s, 2H), 1,00 (s, 9H).

Ejemplo 95: Preparación del Compuesto 350





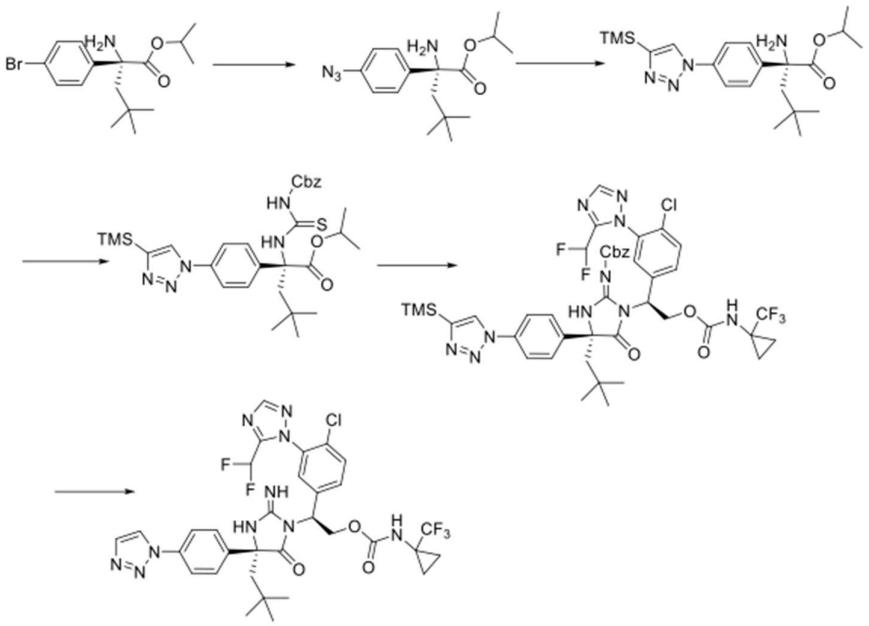
Preparación de **(*R*)-2-(((benciloxi) carbonil)amino)-4,4-dimetil-2-(2-((trifluorometil) sulfonil)oxi) quinolin-6-il)pentanoato de isopropilo**: A una solución de (*R*)-2-(((benciloxi) carbonil)amino)-4,4-dimetil-2-(2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-il)pentanoato de isopropilo en pirida (1,5 mL) se añadió trifluorometanosulfónico anhídrido (0,12 mL, 0,71 mmol) gota a gota a 0°C. La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se detuvo añadiendo agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se separó y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar el producto.

Preparación de **(*R*)-2-(((benciloxi) carbonil)amino)-2-(2-(1-(difluorometil)-**1*H*-**pirazol-4-il) quinolin-6-il)-4,4-dimetilpentanoato isopropilo**: una solución de (*R*)-2-(((benciloxi) carbonil)amino)-4,4-dimetil-2-(2 (((trifluorometil) sulfonil)oxi) quinolin-6-il)pentanoato de isopropil (50 mg, 0,08 mmol), 1-(difluorometil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (102mg, 0,42 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (9,7 mg, 0,01 mmol) y carbonato de potasio (116 mg, 0,84 mmol) en dioxano (2 mL) y agua (0,5 mL) se agitó a 80°C durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió a ta. La reacción se detuvo añadiendo una solución saturada de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se separó y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar el producto.

El **Compuesto 350** se preparó luego siguiendo el procedimiento para preparar el **Compuesto 349**, comenzando con (*R*)-2-(((benciloxi) carbonil)amino)-2-(2-(1-

(difluorometil)-1*H*-pirazol-4).-il) quinolin-6-il)-4,4-dimetilpentanoato de isopropilo. LCMS-ESI+: calculada para $C_{39}H_{36}ClF_{10}N_{10}O_4$: 835,2 (M+H+); Encontrada: 835,6 (M+H+). 1H-RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,89 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,35 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,11 - 7,41 (m, 7H), 7,17 (s, 1H), 6,68 (t, *J* = 52,2 Hz, 1H), 5,70 (dd, *J* = 9,7, 4,9 Hz, 1H), 5,12 (t, *J* = 10,6 Hz, 1H), 4,72 (dd, *J* = 11,6, 4,9 Hz, 1H), 2,58 (d, *J* = 15,2 Hz, 1H), 2,26 (d, *J* = 15,2 Hz, 1H), 1,28 (s, 2H), 1,09 (s, 2H), 1,02 (s, 9H).

Ejemplo 96: Preparación del Compuesto 351



Compuesto 351

Preparación de **(*R*)-2-amino-2-(4-azidofenil)-4,4-dimetilpentanoato isopropulo:** La solución de (*R*)-2-amino-2-(4-bromofenil)-4,4-dimetilpentanoato de isopropilo (1000 mg, 2,92 mmol), azida de sodio (380 mg, 5,84 mmol) y ascorbato de sodio (+) (29 mg, 0,15 mmol) en alcohol isopropílico (3,5 mL) y agua (1,5 mL) se roció con argón durante 5 minutos . Luego se añadió yoduro de cobre y se volvió a rociar con argón durante 3 min. La mezcla de reacción se calentó a 80ºC en un tubo sellado. Después de 4,5 h, se añadieron azida de sodio (596 mg, 9,17 mmol) y ascorbato de sodio(+) (44 mg, 0,23 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 80ºC. La mezcla resultante se trató con una solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se separó y se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente de EtOAc/hexanos al 0-100%) para dar el producto.

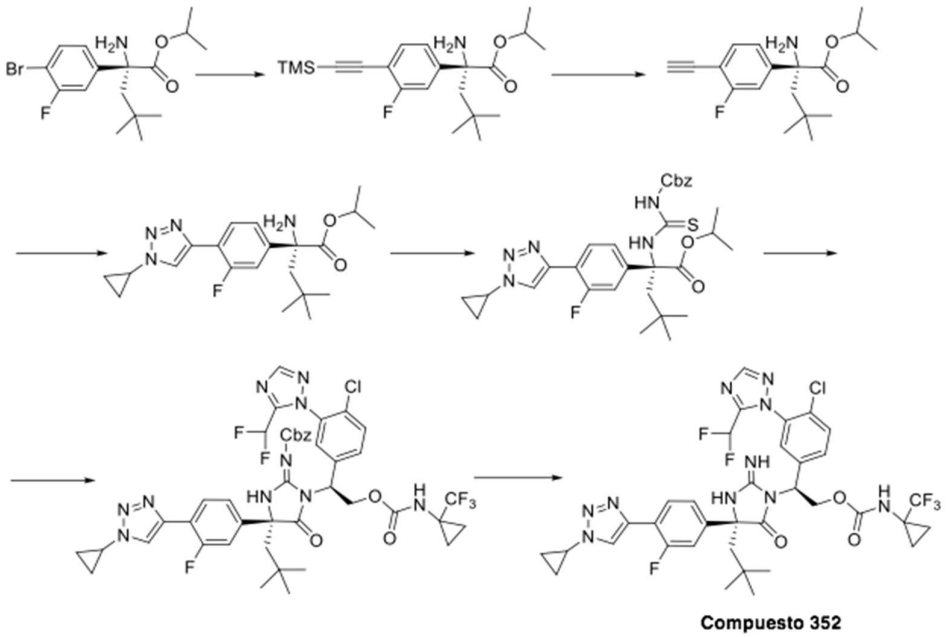
Preparación de **(*R*)-2-amino-4,4-dimetil-2-(4-(4-(trimetilsilil)-**1*H*-**1,2,3-triazol-1-il)fenil) pentanoato de isopropilo**: A una solución de (*R*)-2-amino-2-(4-azidofenil)-4,4-dimetilpentanoato de isopropilo (150 mg, 0,49 mmol) en THF (1 mL) se añadió etiniltrimetilsilano (95%, 66 mg, 0,64 mmol) y tiofeno-2-carboxilato de cobre (I) en THF (0,1 M, 0,74 mL). La suspensión se sometió a sonicación durante 30 segundos y luego se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se trató con salmuera y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se separó, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar el producto.

Preparación del **((*R*)-1-((*S*)-1-(4-cloro-3-(5-(difluorometil)-**1*H*-**1,2,4-triazol-1-il)fenil)-2-(((1-(trifluorometil)ciclopropil)carbamoil)oxi)etil)-4-neopentil-5-oxo-4-(4-(4-(trimetilsilil)-**1*H*-**1,2,3-triazol-1-il))fenil)imidazolidin-2-ilideno)carbamato de bencilo**: ((*R*)-1-((*S*)-1-(4-cloro-3-(5-(difluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol) 1-il)fenil)-2-(((1-(trifluorometil) ciclopropil)carbamoil)oxi)etil)-4-neopentil-5-oxo-4-(4-(4-(trimetilsilil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)imidazolidin-2-ilideno)carbamato de bencilo se preparó siguiendo el procedimiento para preparar ((*R*)-1-((*S*)-1-(4-cloro-3-(5).-(difluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-2-(((1-(trifluorometil)ciclopropil)carbamoil)oxi)etil)-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-il)-4-neopentil-5-oxoimidazolidin-2-ilideno)carbamato de bencilo descrito en el **Ejemplo 94**, comenzando con (*R*)-2-amino-4,4-dimetil-2-(4-(4-(trimetilsilil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pentanoato de isopropilo.

Preparación del **Compuesto 351**: la solución de ((*R*)-1-((*S*)-1-(4-cloro-3-(5-(difluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-ilo))fenil)-2-(((1-(trifluorometil)ciclopropil)carbamoil)oxi)etil)-4-neopentil-5-oxo-4-(4-(4-(trimetilsilil)-1*H*-1,2,3)-triazol-1-il)fenil)imidazolidin-2-ilideno)carbamato de bencilo (38 mg, 0,04 mmol) en fluoruro de hidrógeno-urea (1 mL) en un frasco de halcón se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se neutralizó luego a pH = 8 y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se concentró y el residuo se purificó por HPLC de fase de reserva, eluyendo con 5-100% de acetonitrilo en agua que contenía TFA al 0,1%, para dar el producto (4 mg, 13%). LCMS-ESI+: calculada para $C_{32}H_{32}ClF_5N_{10}O_3$, 735,2 (M+H); Encontrada 735,3 (M+H). 1H-RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,56 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,94 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,92 – 7,84 (m, 2H), 7,63 (d, *J* = 8,2 Hz, 3H), 7,58 (dd, *J* = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 7,21 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 6,80 (t, *J* = 52,2 Hz, 1H), 5,69 (dd, *J* = 9,6, 5,0 Hz, 1H), 5,16 – 5,06 (m, 1H), 4,72 (dd, *J* = 11,6, 5,0 Hz, 1H),

2,52 (d, *J* = 15,1 Hz, 1H), 2,19 (d, *J* = 15,2 Hz, 1H), 1,30-1,26 (m, 2H), 1,12-1,08 (m, 2H), 1,02 (s, 9H).

Ejemplo 97: Preparación del Compuesto 352



Preparación de **(*R*)-2-amino-2-(3-fluoro-4-((trimetilsilil) etinil)fenil)-4,4-dimetilpentanoato de isopropilo**: A una solución de (*R*)-2-amino-2-(4-bromofenil)-4,4-dimetilpentanoato de isopropilo (1000 mg, 2,78 mmol) en trietilamina (7 mL) se le añadió acetileno TMS (1,78 mL, 12,5 mmol) y CuI (264 mg, 1,39 mmol) en argón. La mezcla se roció con argón. Luego se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (1058 mg, 0,92 mmol) y se roció con argón. La mezcla de reacción se calentó luego a 90ºC durante 1,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y agua. La mezcla resultante se filtró a través de Celite. Las dos capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar el producto.

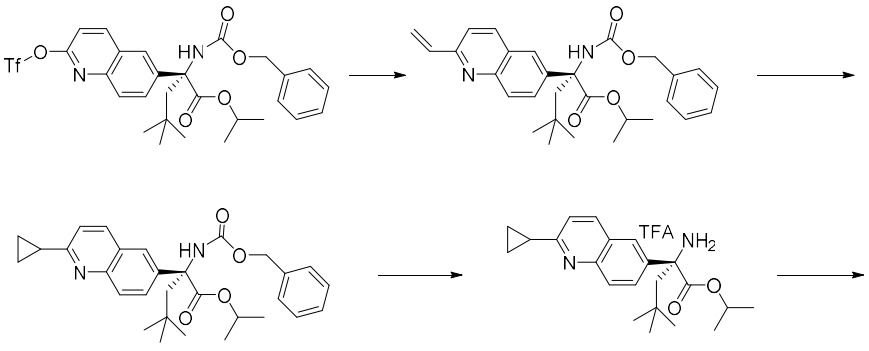
Preparación de **(*R*)-2-amino-2-(4-etinil-3-fluorofenil)-4,4-dimetilpentanoato de isopropilo**: A una solución de (*R*)-2-amino-2-(3-fluoro-4)-((trimetilsilil) etinil)fenil)-4,4-dimetilpentanoato de isopropilp (417 mg, 1,1 mmol) en THF (8 mL) se añadió fluoruro de tetra-n-butilamonio en THF (1,5 M, 0,74 mL) gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo argón durante 10 min. La mezcla de reacción

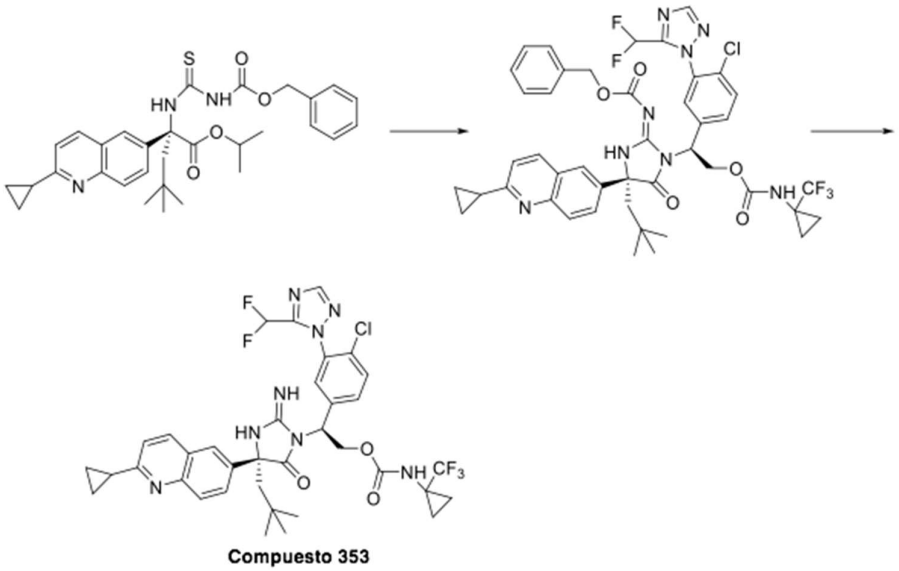
se repartió entre agua y EtOAc. La fase orgánica se lavó con una solución saturada de cloruro de amonio y luego con agua y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar el producto.

Preparación de **(*R*)-2-amino-2-(4-(1-ciclopropil-**1*H*-**1,2,3-triazol-4-il)-3-fluorofenil)-4,4-dimetilpentanoato isopropilo**: A una solución de (*R*)-2-amino-2-(4-etinil-3-fluorofenil)-4,4-dimetilpentanoato de isopropilo(400 mg, 1,39 mmol) en THF (4 mL) bajo argón, se añadió ciclopropil azida (95%, 158 mg, 1,81 mmol) y cobre (I) tiofeno-2-carboxilato en THF (0,1M, 2,09 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se repartió entre una solución saturada de $NaHCO_3$ y EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el producto.

El **Compuesto 352** se preparó luego siguiendo el procedimiento para preparar el **Compuesto 350**, comenzando con (*R*)-2-amino-2-(4-(1-ciclopropil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-3-fluorofenil)-4,4-dimetilpentanoato de isopropilo. LCMS-ESI+: calculada para $C_{35}H_{35}ClF_6N_{10}O_3$: 793,2 (M+H+); Encontrada: 793,5 (M+H+). 1H-RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,32 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 8,11 – 8,00 (m, 2H), 7,68 – 7,55 (m, 2H), 7,37 – 7,28 (m, 2H), 7,21 (s, 1H), 6,78 (t, *J* = 52,2 Hz, 1H), 5,68 (dd, *J* = 9,6, 4,9 Hz, 1H), 5,10 (dd, *J* = 11,5, 9,7 Hz, 1H), 4,71 (dd, *J* = 11,6, 5,0 Hz, 1H), 4,01 (tt, *J* = 7,5, 3,9 Hz, 1H), 2,47 (d, *J* = 15,1 Hz, 1H), 2,15 (d, *J* = 15,2 Hz, 1H), 1,35-1,31 (m, 2H), 1,31 – 1,20 (m, 4H), 1,11-1,07 (m, 2H), 1,00 (s, 9H).

Ejemplo 98: Preparación del Compuesto 353





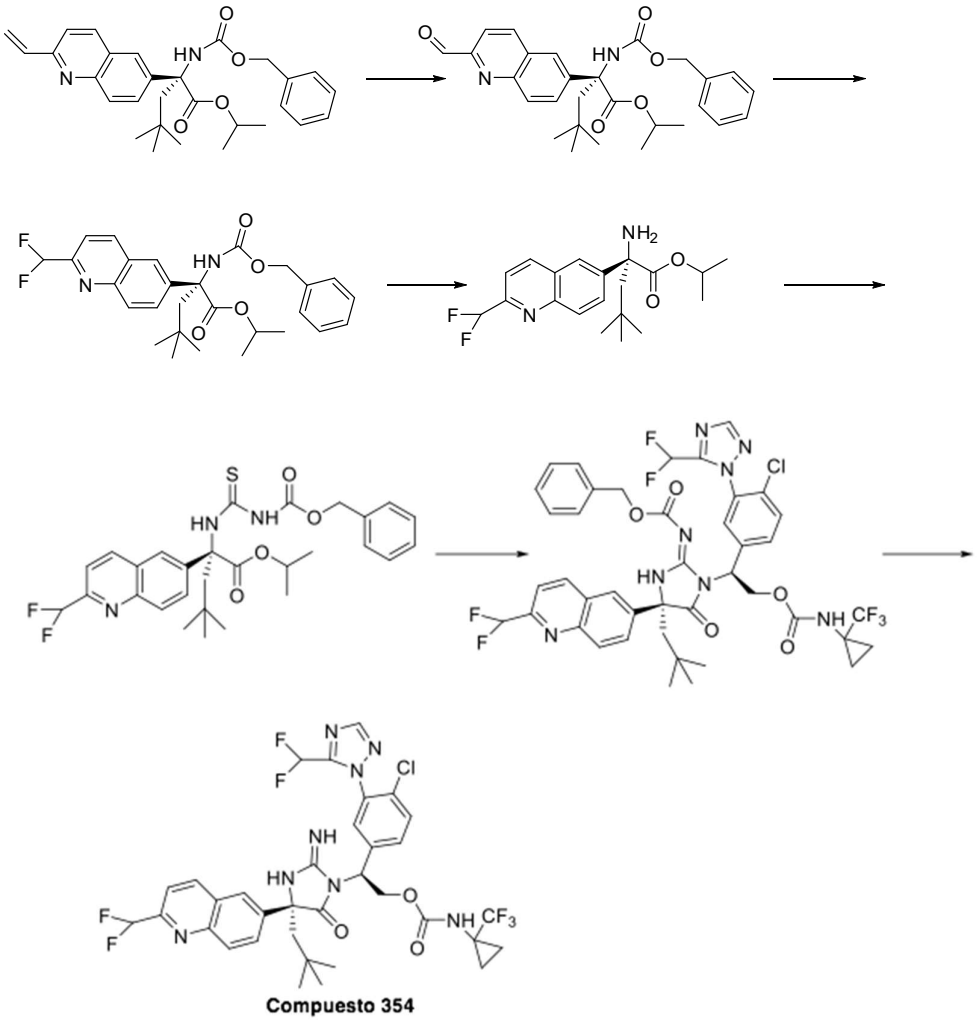
Compuesto 353

Preparación de **(*R*)-2-(((benciloxi) carbonil)amino)-4,4-dimetil-2-(2-vinilquinolin-6-il)pentanoato isopropilo**: Una mezcla de (*R*)-2-(((benciloxi) carbonil)amino)-4,4-dimetil-2-(2-(((trifluorometil) sulfonil)oxi) quinolin-6-il)pentanoato de isopropilo (100 mg, 0,17 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (0,14 mL, 0,84 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (19 mg, 0,02 mmol), carbonato de potasio (232 mg, 1,68 mmol) y trimetiloacetato de paladio (II) (10 mg, 0,03 mmol) en THF (2 mL) y agua (0,3 mL) se agitó a 80ºC durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con $NaHCO_3$ saturado y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el producto.

Preparación de **(*R*)-2-(((benciloxi) carbonil)amino)-2-(2-ciclopropilquinolin-6-il)-4,4-dimetilpentanoato de isopropilo**: se preparó diazometano mediante el siguiente procedimiento: A una suspensión de 1-Metil-3-nitro-1-nitrosoguaidina en éster etílico (1 mL) a 0°C se añadió hidróxido de potasio al 50% (1 mL). Luego, la capa orgánica resultante se usó para la siguiente reacción. A una solución de (*R*)-2-(((benciloxi) carbonil)amino)-4,4-dimetil-2-(2-vinilquinolin-6-il)pentanoato de isopropilo (28 mg, 0,06 mmol) se le añadió trimetilacetato de paladio (II) (3,6 mg, 0,01 mmol). Luego a la mezcla se le añadió gota a gota la solución de diazometano recién hecha en éster etílico. La mezcla de reacción se agitó a 0ºC durante 5 min. La mezcla se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar el producto.

El **Compuesto 353** se preparó luego siguiendo el procedimiento para preparar el **Compuesto 349**, comenzando con (*R*)-2-(((benciloxi) carbonil)amino)-2-(2-ciclopropilquinolin-6-il)-4,4-dimetilpentanoato de isopropilo. LCMS-ESI+: calculada para for $C_{36}H_{37}ClF_5N_8O_3$: 759,3 (M+H+); Encontrada: 759,6 (M+H+). 1H-RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,50 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,99 (d, *J* = 4,0 Hz, 3H), 7,57 (d, *J* = 1,3 Hz, 2H), 7,47 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,67 (t, *J* = 52,2 Hz, 1H), 5,69 (dd, *J* = 9,7, 4,9 Hz, 1H), 5,12 (t, *J* = 10,6 Hz, 1H), 4,71 (dd, *J* = 11,5, 4,9 Hz, 1H), 2,57 (d, *J* = 15,1 Hz, 1H), 2,46 (dt, *J* = 8,1, 3,7 Hz, 1H), 2,24 (d, *J* = 15,2 Hz, 1H), 1,53 - 1,41 (m, 2H), 1,42 - 1,32 (m, 2H), 1,27 (d, *J* = 6,5 Hz, 2H), 1,09 (s, 2H), 1,01 (s, 9H).

Ejemplo 99: Preparación del Compuesto 354



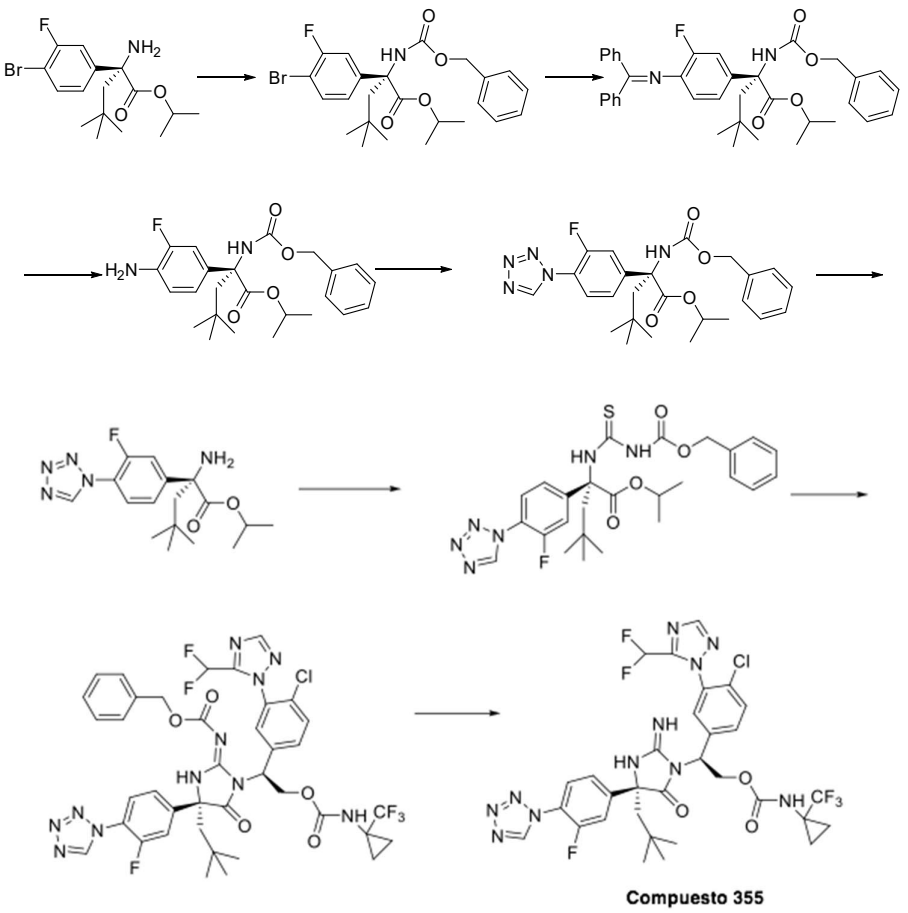
Compuesto 354

Preparación de **(*R*)-2-(((benciloxi) carbonil)amino)-2-(2-formilquinolin-6-il)-4,4-dimetilpentanoato de isopropilo**: A una solución de (*R*)-2-(((benciloxi) carbonil)amino)-4,4-dimetil-2-(2-vinilquinolin-6-il)pentanoato de isopropilo (30 mg, 0,063 mmol) en THF (1,5 mL) y agua (1,2 mL) se añadió tetraóxido de osmio en t-BuOH (2,5% en peso, 12,86 µl, 0,001 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Luego se añadió peryodato de sodio (41 mg, 0,19 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con H_2O y luego con salmuera. El extracto orgánico se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar el producto.

Preparación de **(*R*)-2-(((benciloxi) carbonil)amino)-2-(2-(difluorometil) quinolin-6-il)-4,4-dimetilpentanoato de isopropilo**: A una solución de (*R*)-2-(((benciloxi) carbonil)amino)-2-(2-formilquinolin-6-il)-4,4-dimetilpentanoato de isopropilo (15 mg, 31 µmol) en DCM (2 mL) se añadió desoxo-fluor (209 mg, 0,094 mmol). La reacción se agitó a t.a. La mezcla cruda se añadió gota a gota a una solución saturada de carbonato de sodio enfriada con hielo. Esta mezcla acuosa se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el producto.

El **Compuesto 354** se preparó luego siguiendo el procedimiento para preparar el **Compuesto 349**, comenzando con (*R*)-2-(((benciloxi) carbonil)amino)-2-(2-(difluorometil) quinolin-6-il)-4,4-dimetilpentanoato de isopropilo. LCMS-ESI+: calculada para $C_{34}H_{33}ClF_7N_8O_3$: 769,2 (M+H+); Encontrada: 769,5 (M+H+). 1H-RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,47 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,09 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 8,03 - 7,87 (m, 2H), 7,83 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 1,3 Hz, 2H), 7,15 (s, 1H), 7,06 - 6,45 (m, 2H), 5,70 (dd, *J* = 9,6, 4,9 Hz, 1H), 5,12 (dd, *J* = 11,5, 9,7 Hz, 1H), 4,72 (dd, *J* = 11,6, 4,9 Hz, 1H), 2,59 (d, *J* = 15,2 Hz, 1H), 2,26 (d, *J* = 15,2 Hz, 1H), 1,36 - 1,22 (m, 2H), 1,08 (s, 2H), 1,02 (s, 9H).

Ejemplo 100: Preparación del Compuesto 355



Preparación de **(*R*)-2-(((benciloxi) carbonil)amino)-2-(4-bromo-3-fluorofenil)-4,4-dimetilpentanoato de isopropilo**: A una solución bifásica de (*R*)-2-amino-2-(4-bromo-3-fluorofenil)-4,4-dimetilpentanoato de isopropilo (1,0 g, 2,78 mmol) en EtOAc (50 mL) y $NaHCO_3$ acuoso saturado (50 mL) se añadió cloroformo de bencilo (0,99 mL, 6,94 mmol) . La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La fase orgánica se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el producto.

Preparación de **(*R*)-2-(((benciloxi) carbonil)amino)-2-(4-((difenilmetilen)amino)-3-fluorofenil)-4,4-dimetilpentanoato de isopropilo**: A una solución de (*R*)-2-(((benciloxi) carbonil)amino)-2-(4-bromo-3-fluorofenil)-4,4-dimetilpentanoato de isopropilo (400 mg, 0,81 mmol) en tolueno (6 mL) se agregaron 2-(di-t-butilfosfino) bifenilo (56 mg, 0,19 mmol), tris(dibencilideneacetona)dipaladio (0) (89 mg, 0,1 mmol) y t-butóxido de sodio (194 mg, 2,02 mmol). La mezcla se purgó con argón y luego se

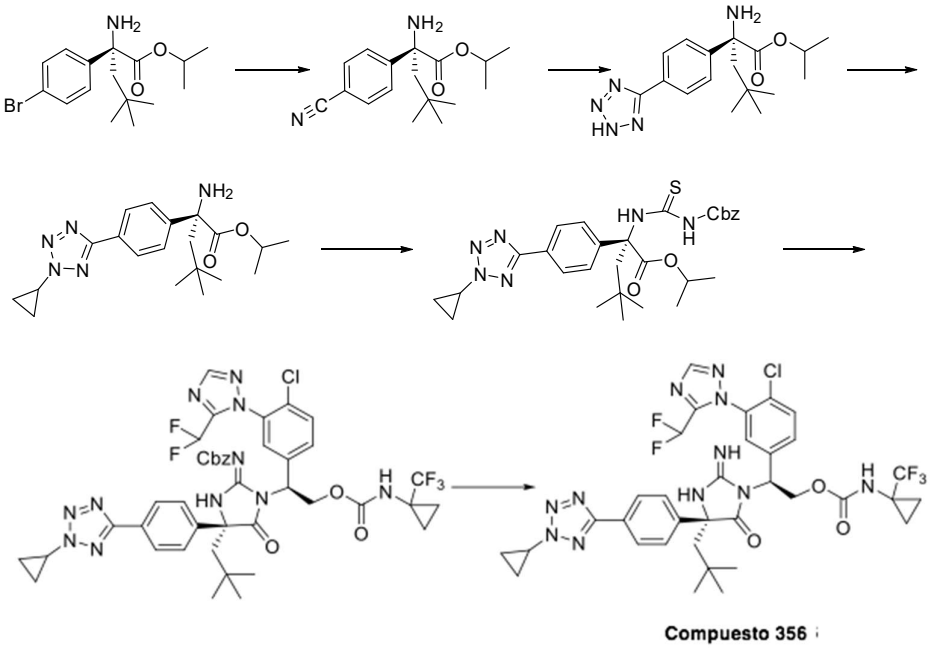
calentó a 63ºC durante 2 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar el producto.

Preparación de **(*R*)-2-(4-amino-3-fluorofenil)-2-(((benciloxi) carbonil)amino)-4,4-dimetilpentanoato de isopropilo:** A una solución de (*R*)-2-(((Benciloxi) carbonil)amino)-2-(4-((difenilmetileno)amino)-3-fluorofenil)-4,4-dimetilpentanoato de isopropilo (481 mg, 0,81 mmol) en THF (5 mL) se le añadió HCl concentrado (2 mL)) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. La mezcla se diluyó con salmuera y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar el producto.

Preparación de **(*R*)-2-(((benciloxi) carbonil)amino)-2-(3-fluoro-4-(1*H*-tetrazol-1-il)fenil)-4,4-dimetilpentanoato de isopropilo**: A una solución de (*R*)-2-(4-amino-3-fluorofenil)-2-(((benciloxi) carbonil)amino)-4,4-dimetilpentanoato de isopropilo (169 mg, 392 µmol) en AcOH (4 mL) se añadió azida de sodio (0,08 g, 1,18 mmol). Luego se añadió ortoformiato de trimetilo (0,13 mL, 1,21 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con tolueno y luego se concentró para eliminar el AcOH. El residuo se diluyó con $NaHCO_3$ saturado y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente de EtOAc/hexanos al 0-100%) para dar el producto.

El **Compuesto 355** se preparó luego siguiendo el procedimiento para preparar el **Compuesto 349**, comenzando con (*R*)-2-(((benciloxi) carbonil)amino)-2-(3-fluoro-4-(1*H*-tetrazol-1-ilo).)fenil)-4,4-dimetilpentanoato de isopropilo. LCMS-ESI+: calculada para $C_{31}H_{31}ClF_6N_{11}O_3$: 754,2 (M+H+); Encontrada: 754,3 (M+H+). 1H-RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 9,63 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,91 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,63 (dt, *J* = 12,0, 5,2 Hz, 2H), 7,53 (dd, *J* = 8,8, 2,1 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,84 (t, *J* = 52,2 Hz, 1H), 5,69 (dd, *J* = 9,7, 4,7 Hz, 1H), 5,12 (dd, *J* = 11,5, 9,8 Hz, 1H), 4,71 (dd, *J* = 11,6, 4,8 Hz, 1H), 2,46 (d, *J* = 15,1 Hz, 1H), 2,19 (d, *J* = 15,1 Hz, 1H), 1,28 (d, *J* = 2,3 Hz, 2H), 1,09 (s, 2H), 1,00 (s, 9H).

Ejemplo 101: Preparación del Compuesto 356



Preparación de **(*R*)-2-amino-2-(4-cianofenil)-4,4-dimetilpentanoato de isopropilo**: A una solución de (*R*)-2-amino-2-(4-bromofenil)-4,4-dimetilpentanoato de isopropilo (100 mg, 0,29 mmol) en DMF (1,0 mL) y agua (0,01 mL) se añadió cianuro de zinc (34 mg, 0,29 mmol), cloro (2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxi-1,1'-bifenil)(2'-amino-1,1'-bifenil-2-il) paladio(II) min. 98% de [SPhos Palladacycle] (40,1 mg, 0,06 mmol), tris(dibencilideneacetona)dipalladio (0) (27 mg, 0,03 mmol) y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (32 mg, 0,06 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 95ºC durante 16 h. La mezcla de reacción se trató con una solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente de EtOAc/hexanos al 0-100%) para dar el producto.

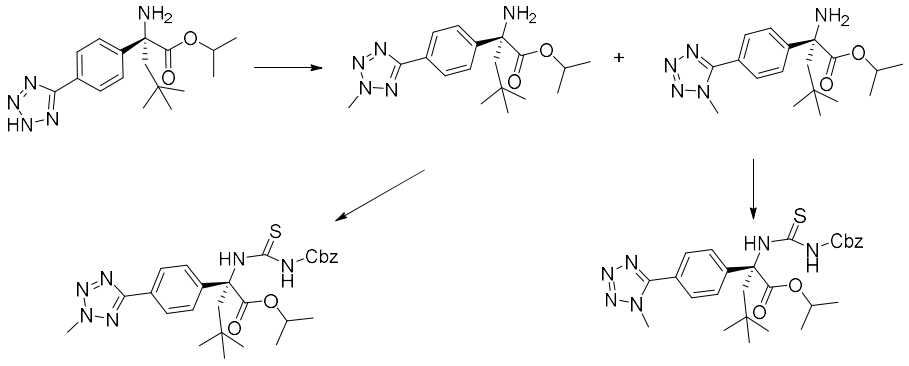
Preparación de **(*R*)-2-(4-(2*H*-tetrazol-5-il)fenil)-2-amino-4,4-dimetilpentanoato de isopropilo**: una mezcla de (*R*)-2-amino-2-(4)-cianofenil)-4,4-dimetilpentanoato de isopropilo (450 mg, 1,56 mmol) y azida de sodio (182 mg, 2,81 mmol) en DMF (1,5 mL) se calentó a 110ºC durante 10 h. Después de enfriar, la mezcla se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa de acetato de etilo se disolvió con LiCl al 10% y luego con salmuera y se concentró. El crudo se trató con diclorometano. El precipitado resultante se recogió por filtración para proporcionar el producto (180 mg). El filtrado se purificó

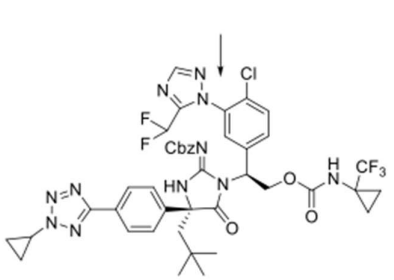
mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente de EtOAc al 0-100%/hexanos) para obtener el producto.

Preparación de **(*R*)-2-amino-2-(4-(2-ciclopropil-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)-4,4-dimetilpentanoato de isopropilo**: una mezcla de acetato cúprico (anhidro, 164 mg, 0,91 mmol) y 2,2'-bipiridilo (141 mg, 0,91 mmol) en DCE (1 mL) se agitó a 70°C durante 30 min. Luego a la mezcla se agregaron ácido ciclopropilborónico (97 mg, 1,13 mmol), carbonato de sodio (120 mg, 1,13 mmol) y una solución de (*R*)-2-(4-(2*H*-tetrazol-5-il)fenilo)-2-amino-4,4-dimetilpentanoato de isopropilo (150 mg, 0,45 mmol) en DCE y 2-Me THF (1 mL, 1:1). La mezcla de reacción se agitó a 70ºC durante 3 h. La reacción se detuvo mediante la adición de una solución saturada de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar el producto.

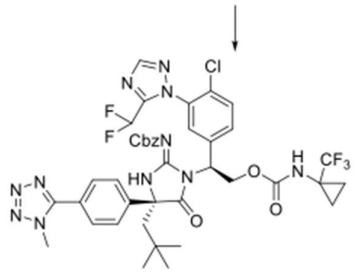
El **Compuesto** 356 se preparó luego de manera similar a la preparación del Compuesto 349, comenzando con (*R*)-2-amino-2-(4-(2-ciclopropil-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)-4,4-dimetilpentanoa to de isopropilo. LCMS-ESI+: calculada para $C_{34}H_{35}ClF_5N_{11}O_3$: 776,2 (M+H+); Encontrada: 776,6 (M+H+). 1H-RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,21 (s, 1H), 8,11 - 7,94 (m, 3H), 7,66 - 7,51 (m, 4H), 7,31 - 7,18 (m, 1H), 6,75 (t, *J* = 52,2 Hz, 1H), 5,70 (dd, *J* = 9,8, 4,8 Hz, 1H), 5,11 (dd, *J* = 11,4, 9,8 Hz, 1H), 4,70 (dd, *J* = 11,4, 4,8 Hz, 1H), 4,40 (tt, *J* = 7,5, 3,8 Hz, 1H), 2,46 (d, *J* = 15,1 Hz, 1H), 2,18 (d, *J* = 15,1 Hz, 1H), 1,49 (ddt, *J* = 5,7, 4,4, 2,9 Hz, 2H), 1,35 - 1,24 (m, 4H), 1,09 (s, 2H), 1,03 - 0,92 (m, 9H).

Ejemplo 102: Preparación del Compuesto 357 y el Compuesto 358





Compuesto 357



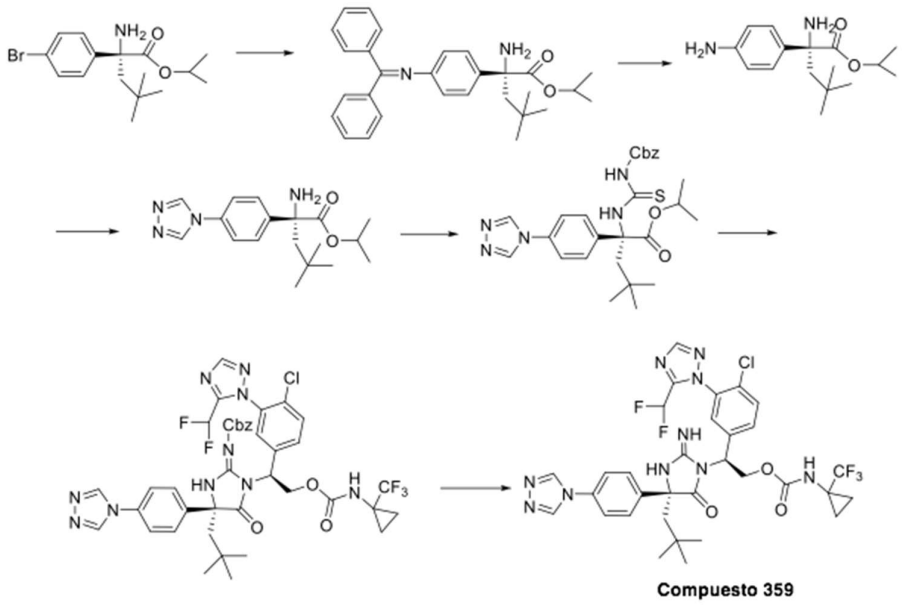
Compuesto 358

Preparación de **(*R*)-2-amino-4,4-dimetil-2-(4-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)fenil) pentanoato de isopropilo** y **(*R*)-2-amino-4, 4-dimetil-2-(4-(1-metil-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)pentanoato de isopropilo:** A una solución de (*R*)-2-(4-(2*H*-tetrazol-5-il)fenilo)-2-amino-4,4-dimetilpentanoato de isopropilo (100 mg, 0,30 mmol) en tolueno (3,0 mL) y metanol (1,5 mL) se añadió una solución de (trimetilsilil)diazometano en hexanos (2M, 0,18 mL). La mezcla de reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante 0,5 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-100% de EtOAc/hexano) para proporcionar los productos. El primer isómero eluyente fue el principal y se designó provisionalmente como el isómero N_2. También se recolectó el isómero menor.

Tanto el **Compuesto 357** como el **Compuesto 358** se prepararon siguiendo el procedimiento para preparar el **Compuesto 356**, comenzando con (*R*)-2-amino-4,4-dimetil-2-(4-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)pentanoato de isopropilo. Para el **Compuesto 357**: LCMS-ESI+: calculada para $C_{32}H_{33}ClF_5N_{11}O_3$: 750,2 (M+H+); Encontrada: 750,6 (M+H+). 1H-RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,22 (s, 1H), 8,10 - 8,02 (m, 3H), 7,65 - 7,52 (m, 4H), 7,20 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 6,76 (t, *J* = 52,2 Hz, 1H), 5,70 (dd, *J* = 9,8, 4,8 Hz, 1H), 5,10 (dd, *J* = 11,4, 9,8 Hz, 1H), 4,71 (dd, *J* = 11,5, 4,8 Hz, 1H), 4,44 (s, 3H), 2,48 (d, *J* = 15,1 Hz, 1H), 2,18 (d, *J* = 15,1 Hz, 1H), 1,34 - 1,24 (m, 2H), 1,11 - 1,01 (m, 2H), 1,00 (s, 9H). Para el **Compuesto 358**: LCMS-ESI+: calculada para $C_{32}H_{33}ClF_5N_{11}O_3$: 750,2 (M+H+); Encontrada: 750,6 (M+H+). 1H-RMN (400 MHz,

Metanol-d_4) δ 8,24 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,90 - 7,81 (m, 2H), 7,69 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,67 - 7,52 (m, 2H), 7,38 (s, 1H), 6,84 (t, *J* = 52,1 Hz, 1H), 5,68 (dd, *J* = 9,8, 4,8 Hz, 1H), 5,13 (t, *J* = 10,6 Hz, 1H), 4,71 (dd, *J* = 11,5, 4,8 Hz, 1H), 4,19 (s, 3H), 2,48 (d, *J* = 15,2 Hz, 1H), 2,20 (d, *J* = 15,2 Hz, 1H), 1,33 - 1,22 (m, 2H), 1,14 - 1,05 (m, 2H), 1,00 (s, 9H).

Ejemplo 103: Preparación del Compuesto 359



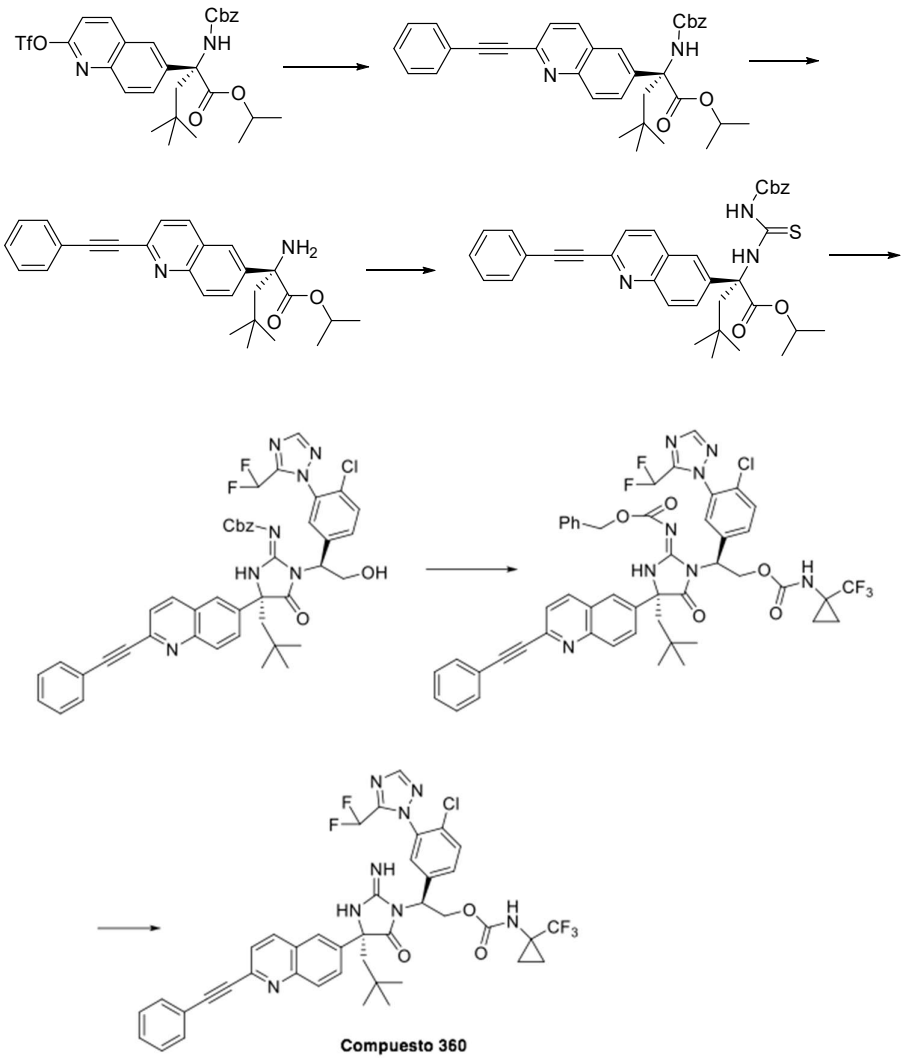
Preparación de **(*R*)-2-amino-2-(4-aminofenil)-4,4-dimetilpentanoato de isopropilo**: se preparó (*R*)-2-amino-2-(4-aminofenil)-4,4-dimetilpentanoato de isopropilo siguiendo el procedimiento para preparar (*R*)-2-(4-amino-3-fluorofenil)-2-(((benciloxi) carbonil)amino)-4,4-dimetilpentanoato de isopropilo descrito en el **Ejemplo 100**, comenzando con (*R*)-2-amino-2-(4-bromofenil)-4,4-dimetilpentanoato de isopropilo.

Preparación de **(*R*)-2-(4-(4H-1,2,4-triazol-4-il)fenil)-2-amino-4,4-dimetilpentanoato de isopropilo**: A una solución de (*R*)-2-amino-2-(4-((difenilmetilen)amino)fenil)-4,4-dimetilpentanoato de isopropilo (100 mg, 0,23 mmol) en THF (2 mL) se añadió gota a gota HCl concentrado (0,35 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 5 min a temperatura ambiente. La mezcla se repartió entre EtOAc y salmuera. La capa orgánica se lavó adicionalmente con $NaHCO_3$ acuoso saturado, se filtró y se concentró al vacío.

El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente de EtOAc/hexanos al 0-100%) para dar el producto.

El **Compuesto 359** se preparó luego siguiendo el procedimiento para preparar el **Compuesto 349**, comenzando con (*R*)-2-(4-(4H-1,2,4-triazol-4-il)fenil)-2-amino-4,4-dimetilpentanoato de isopropilo. LCMS-ESI+: calc'd $C_{32}H_{32}ClF_5N_{10}O_3$, 735,2 (M+H+); Encontrada: 735,3 (M+H+). 1H-RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 9,05 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,65-7,55 (m, 7H), 7,25 (s, 1H), 6,82 (t, *J* = 52,2 Hz, 1H), 5,68 (dd, *J* = 9,7, 4,8 Hz, 1H), 5,11 (dd, *J* = 11,5, 9,7 Hz, 1H), 4,71 (dd, *J* = 11,5, 4,9 Hz, 1H), 2,48 (d, *J* = 15,2 Hz, 1H), 2,17 (d, *J* = 15,1 Hz, 1H), 1,34 – 1,23 (m, 2H), 1,11-1,08 (m, 2H), 1,00 (s, 9H).

Ejemplo 104: Preparación del Compuesto 360

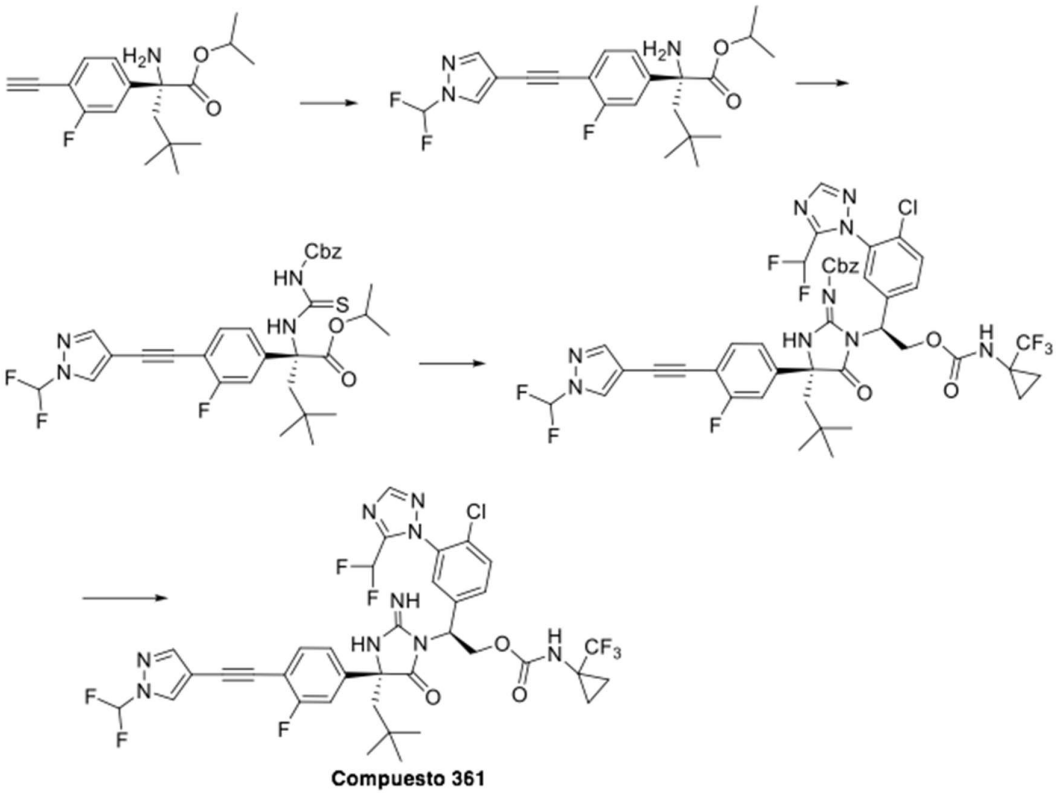


Preparación de **(*R*)-2-(((benciloxi) carbonil)amino)-4,4-dimetil-2-(2-(feniletinil) quinolin-6-il)pentanoato de isopropilo**: A una mezcla de (*R*)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-4,4-dimetil-2-(2-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)quinolin-6-il)pentanoato de isopropilo (140 mg, 0,23 mmol), fenil acetileno (36 mg, 0,35 mmoles), trietilamina (1 mL) y acetato de etilo (1 mL) purgados con argón se agregaron yoduro de cobre (I) (3 mg, 0,016 mmoles) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (21 mg, 0,03 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Luego la mezcla se repartió entre agua y EtOAc. La fase orgánica se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el producto.

Preparación de **(*R*)-2-amino-4,4-dimetil-2-(2-(feniletinil) quinolin-6-il)pentanoato de isopropilo**: la mezcla de (*R*)-2-(((benciloxi) carbonilo)amino)-4,4-dimetil-2-(2-(feniletinil) quinolin-6-il)pentanoato de isopropilo (120 mg, 0,219 mmol) en TFA (2,0 mL) se calentó a 60ºC durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió, se concentró y se usó para la siguiente reacción sin purificación adicional.

El **Compuesto 362** se preparó luego siguiendo el procedimiento para preparar el **Compuesto 178** y el **Compuesto 179**, comenzando con (*R*)-2-amino-4,4-dimetil-2-(2-(feniletinil) quinolin-6-il)pentanoato de isopropilo. LCMS-ESI+: calc'd $C_{41}H_{36}ClF_5N_8O_3$: 819,2 (M+H+); Encontrada: 820,2 (M+H+). 1H-RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,36 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,04 - 7,94 (m, 3H), 7,90 (dd, *J* = 9,0, 2,3 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,73 - 7,65 (m, 2H), 7,57 (d, *J* = 1,3 Hz, 2H), 7,51 - 7,41 (m, 3H), 7,21 (s, 1H), 6,69 (t, *J* = 52,1 Hz, 1H), 5,70 (dd, *J* = 9,7, 4,8 Hz, 1H), 5,12 (t, *J* = 10,6 Hz, 1H), 4,72 (dd, *J* = 11,5, 4,9 Hz, 1H), 2,57 (d, *J* = 15,2 Hz, 1H), 2,26 (d, *J* = 15,2 Hz, 1H), 1,28 (dt, *J* = 7,6, 3,5 Hz, 2H), 1,09 (s, 2H), 1,01 (s, 9H).

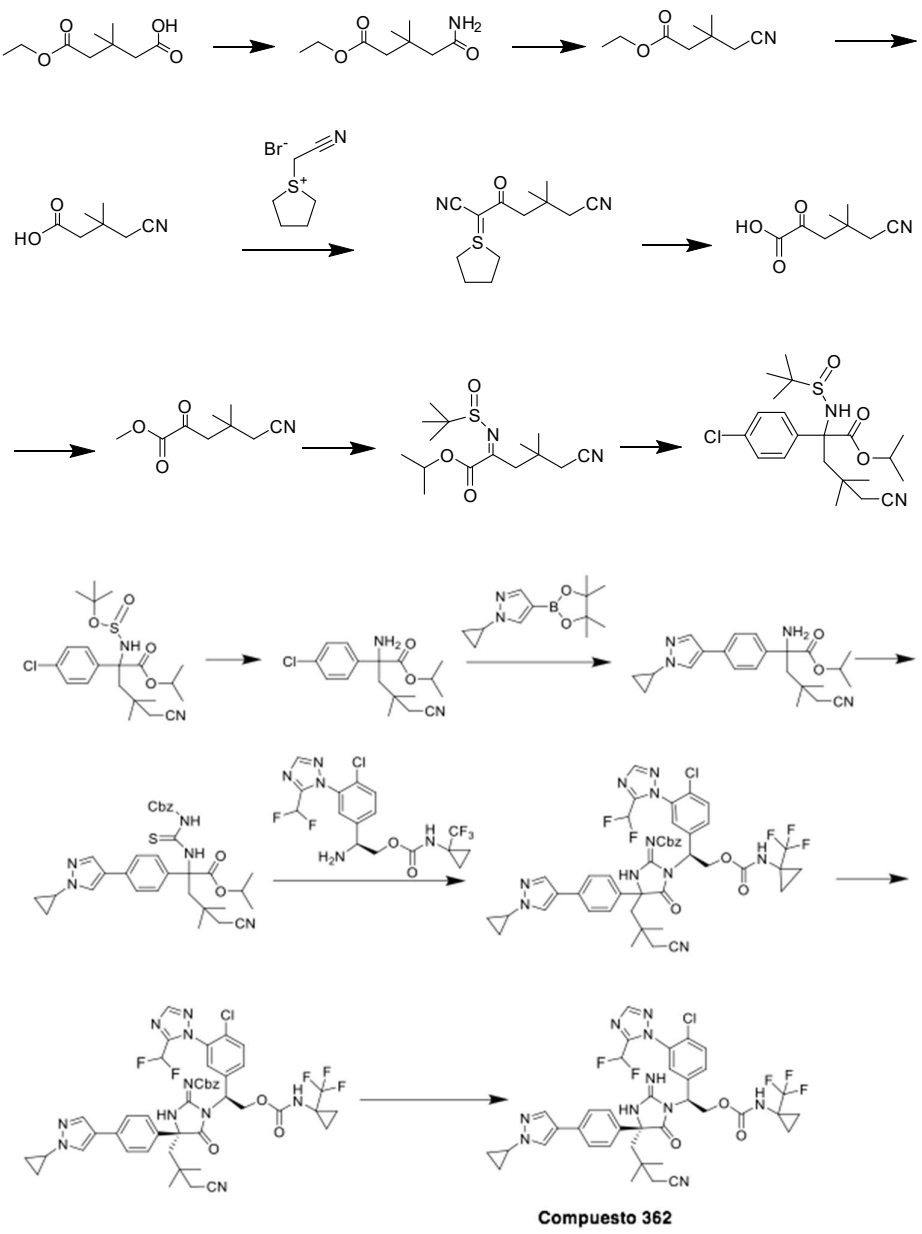
Ejemplo 105: Preparación del Compuesto 361



Preparación de **(*R*)-2-amino-2-(4-((1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il) etinil)-3-fluorofenil)-4,4-dimetilpentanoato de isopropilo**: A una solución de (*R*)-2-amino-2-(4-etinil-3-fluorofenil)-4,4-dimetilpentanoato de isopropilo (200 mg, 0,65 mmol) en trietilamina (14 mL) se agregaron 1-(difluorometil)-4-yodo-1*H*-pirazol (1,04 mL, 2,95 mmol), CuI (62 mg, 0,33 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (250 mg, 0,22 mmol). La mezcla se roció con argón durante 3 minutos y luego se calentó a 85°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar el producto.

El **Compuesto 361** se preparó luego siguiendo el procedimiento para preparar el **Compuesto 352.** LCMS-ESI+: calculada para $C_{36}H_{32}ClF_8N_9O_3$, 826,2 (M+H); Encontrada, 826,3 (M+H). 1H-RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,40 (d, *J* = 0,6 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,66-7,37 (t, J=60 Hz, 1H), 7,64 – 7,56 (m, 2H), 7,50-7,46 (m, 1H), 7,33 – 7,23 (m, 3H), 6,98-6,72 (t, J=52 Hz, 1H), 5,67 (dd, *J* = 9,7, 4,8 Hz, 1H), 5,09 (dd, *J* = 11,5, 9,8 Hz, 1H), 4,70 (dd, *J* = 11,5, 4,8 Hz, 1H), 2,40 (d, *J* = 15,1 Hz, 1H), 2,13 (d, *J* = 15,2 Hz, 1H), 1,33 – 1,24 (m, 2H), 1,11-1,07 (m, 2H), 0,99 (s, 9H).

Ejemplo 106: Preparación del Compuesto 362



Preparación de **5-amino-3,3-dimetil-5-oxopentanoato de etilo**: A una solución de ácido 5-etoxi-3,3-dimetil-5-oxopentanoico (4,0 g, 21,3 mmol), cloruro de amonio (3,13 g, 58,4 mmol), se añadió HATU (12,1 g, 31,9 mmol) en DMF (30 mL) N,N-diisopropiletilamina (14,8 mL, 85 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó luego mediante la adición de NH_4Cl sat. Y EtOAc. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con LiCl al 10% (ac.) Y luego con salmuera,

se secaron (sobre sulfato de sodio), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (oro ISCO, 120 g de columna; EtOAc/hexanos con gradiente de 0-100%) para proporcionar el producto.

Preparación de **4-ciano-3,3-dimetilbutanoato de etilo**: A una solución de baño de hielo (0°C) de 5-amino-3,3-dimetil-5-oxopentanoato de etilo (4,0 g, 21,4 mmol) y trietilamina (6,0 mL, 42,7 mmol) en CH_2Cl_2 (200 mL) se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (4,03 mL, 24,6 mmol) lentamente como una corriente constante por el lado del recipiente de reacción. La mezcla se mantuvo a 0ºC durante 30 minutos y luego se detuvo mediante la adición de agua y EtOAc. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (sobre sulfato de sodio), se filtraron y se concentraron al vacío. La mezcla cruda se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (oro ISCO, columna de 120 g; gradiente de EtOAc/hexanos al 0-100%) para proporcionar el producto.

Preparación de **ácido 4-ciano-3,3-dimetilbutanoico**: A una solución de 4-ciano-3,3-dimetilbutanoato de etilo (2,6 g, 15,4 mmol) en THF/metanol (50 mL y 15 mL) se añadió hidróxido de sodio 2 M Solución (9,6 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que se consumió el material de partida (~7 h). La mezcla de reacción se neutralizó mediante la adición de HCl 2N y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (sobre sulfato de sodio), se filtraron y se concentraron al vacío. El producto crudo se procesó en el siguiente paso inmediatamente (2,23 g).

Preparación de **bromuro de 1-(cianometil) tetrahidro-1*H*-tiofen-1-io**: A tetrahidrotiofeno (2,0 g, 23 mmol) se le añadió bromoacetonitrilo (2,72 g, 23 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 24 h a temperatura ambiente. El sólido resultante se lavó con éter dietílico (3 x 20 mL) y se secó al vacío para proporcionar el producto, que se almacenó bajo nitrógeno en el refrigerador antes de usar.

Preparación de **5,5-dimetil-3-oxo-2-(tetrahidro-1-λ^4-tiofen-1-ilideno) heptanodinitrilo**:

A una solución de ácido 4-ciano-3,3-dimetilbutanoico (2,2 g, 15,6 mmol) y bromuro de 1-(cianometil)tetrahidro-1*H*-tiofen-1-io (4,87 g, 23,4 mmol) en DCM (40 mL) y DMF (4

mL) se añadió HATU (8,89 g, 23,4 mmol) y DIEA (8,1 mL, 46,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 17 h. Después de este período, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se cargó en un cartucho de gel de sílice de 80 g y se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con un gradiente de 0-50% de DCM/(20% de MeOH en DCM). El producto eluyó aproximadamente el 25% de MeOH al 20% en DCM (3,9 g, 99%).

Preparación de **ácido 5-ciano-4,4-dimetil-2-oxopentanoico**: El producto del paso anterior 5,5-dimetil-3-oxo-2-(tetrahidro-1-λ4-tiofen-1-ilideno)heptanodinitrilo se disolvió en THF (100 mL). A esta mezcla se le añadió compuesto de monopersulfato OXONE$^{(R)}$ (10,3 g, 33,4 mmol) como una solución en agua (100 mL), mientras se enfriaba en un baño de agua. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, y luego se detuvo mediante la adición de tiosulfato de sodio acuoso saturado y EtOAc. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto crudo fue llevado inmediatamente.

Preparación de **5-ciano-4,4-dimetil-2-oxopentanoato de metilo**: a una solución de ácido 5-ciano-4,4-dimetil-2-oxopentanoico (2,6 g, 15,6 mmol) en DCM (45 mL) TEA (2,17 mL, 15,6 mmol) y la solución se enfrió a 0ºC. Luego, esta solución se añadió cloroformiato de metilo (1,2 mL, 15,6 mmol) y se agitó durante 30 minutos. Después de este período, la mezcla de reacción se trató con agua y éter dietílico. Se tomó la capa orgánica y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con éter dietílico. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. La mezcla cruda se cargó en una columna de gel de sílice y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente de EtOAc/hexanos al 0-100%) para proporcionar el producto.

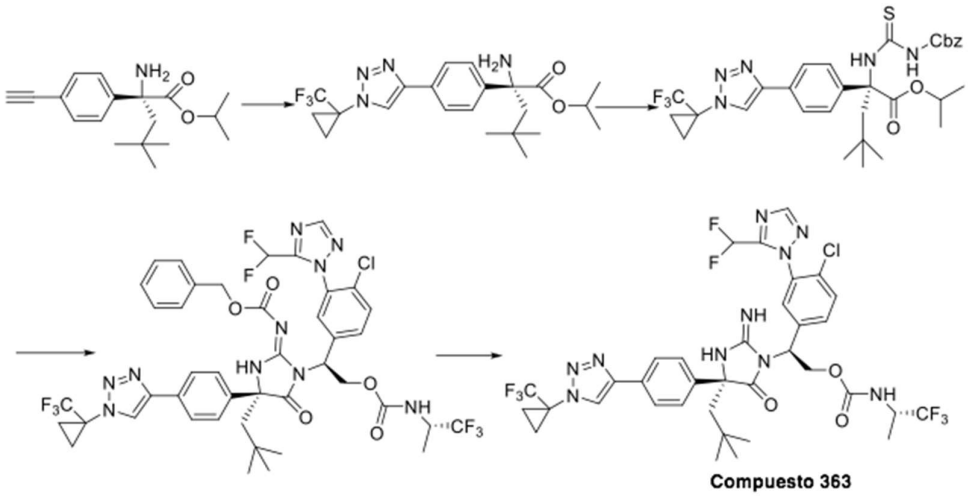
Preparación de **(*S*)-2-((*terc*-butoxisulfinil)imino)-5-ciano-4,4-dimetilpentanoato de isopropilo**: A una solución de (0,37 g, 2,0 mmol) y (*S*)-(-)-2- metil-2-propanosulfinamida (0,27 g, 2,2 mmol) Se añadió isopropóxido de titanio (IV) (0,66 mL, 2,24 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 2 h, se añadió NH_4Cl acuoso saturado. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc, se filtró a través de Celite, las tortas de filtro se lavaron con EtOAc. Las capas se separaron y la capa orgánica se concentró al vacío.

El residuo se purificó por cromatografía de combinación (24 g de columna de oro, (gradiente de EtOAc al 0-100%/hexanos)) para dar el producto.

Preparación de **2-((*terc*-butoxisulfinil)amino)-2-(4-clorofenil)-5-ciano-4,4-dimetil pentanoato de isopropilo**: (*S*)-2-((*terc*-butoxisulfinil)imino)-5-Se disolvió ciano-4,4-dimetilpentanoato de isopropilo (240 mg, 0,76 mmol) en THF (2 mL) y se enfrió a 0°C, se añadió gota a gota bromuro de 4-clorofenilmagnesio (1M en THF, 0,99 mL, 0,99 mmol) al mismo temperatura. La mezcla de reacción se mantuvo agitando a 0°C durante 1 h y luego se trató con NH_4Cl/agua a 0°C. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con salmuera, se concentró y se purificó en una columna de gel de sílice, se eluyó con 0-100% de EtOAc/hexanos, para dar el producto.

El **Compuesto 362** se preparó luego de acuerdo con el procedimiento similar para preparar el **Compuesto 234**, excepto que 2,2,2-trifluoroacetato de (1-(trifluorometil)ciclopropil)carbamato de (*S*)-2-amino-2-(4-cloro-3-(5-(difluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol).-1-il)fenil)etil se utilizó para la ciclación a preparar (1-(trifluorometil)ciclopropil)carbamato de (2S)-2-((E)-2-(((benciloxi)carbonilo)imino)-4-(3-ciano-2,2-dimetilpropil)-4-(4-(1-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-5-oxoimidazolidin-1-il)-2-(4-cloro-3-(5-(difluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)fenil)etil. Este producto de ciclación fue una mezcla de los dos diastereoisómeros y se sometió adicionalmente a una condición de SFC quiral para proporcionar el diastereómero deseado (1-(trifluorometil)ciclopropil)carbamato de (*S*)-2-((*R*)-2-(((benciloxi) carbonil)imino)-4-(3-ciano-2,2-dimetilpropil)-4-(4-(1-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-5-oxoimidazolidin-1-il)-2-(4-cloro-3)-(5-(difluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)fenil)etil, que es el isómero con mayor tiempo de retención (IF SFC 5µM 21x250mm con 30 % De IPA como co-solvente). Para el **Compuesto 362**: LCMS-ESI+: calculada para $C_{37}H_{36}ClF_5N_{10}O_3$: 799,3 (M+H); Encontrada: 799,7 (M+H). 1H-RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,18 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,84 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,59 - 7,50 (m, 3H), 7,45 - 7,37 (m, 2H), 7,23 (s, 1H), 6,79 (t, *J* = 52,2 Hz, 1H), 5,68 (dd, *J* = 9,8, 4,8 Hz, 1H), 5,11 (q, *J* = 10,9 Hz, 1H), 4,74 (dd, *J* = 11,6, 4,8 Hz, 1H), 3,71 (tt, *J* = 7,3, 3,9 Hz, 1H), 2,55 (d, *J* = 15,4 Hz, 1H), 2,50 - 2,27 (m, 3H), 1,34 - 1,25 (m, 2H), 1,19 - 1,06 (m, 12H).

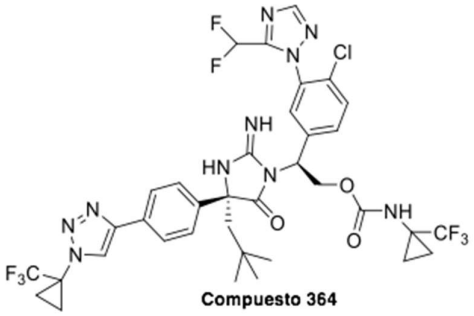
Ejemplo 107: Preparación del Compuesto 363



Preparación de **(*R*)-2-amino-4,4-dimetil-2-(4-(1-(1-(trifluorometil)ciclopropil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)fenil)pentanoato de isopropilo**: se preparó (*R*)-2-amino-2-(4-etinilfenil)-4,4-dimetilpentanoato de isopropilo siguiendo el procedimiento para preparar i (*R*)-2-amino-2-(4-etinil-3-fluorofenilo)-4,4-dimetilpentanoato de sopropilo descrito en el **Ejemplo 97**. A una solución de (*R*)-2-amino-2-(4-etinilfenil)-4,4-dimetilpentanoato de isopropilo (93 mg, 0,32 mmol) en benceno (1,5 mL)) se agregaron tiofeno-2-carboxilato de cobre (I) (12 mg, 0,06 mmol) y 1-azido-1-(trifluorometil)ciclopropano (51 mg, 0,34 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Luego, la mezcla de reacción se trató con salmuera y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el producto.

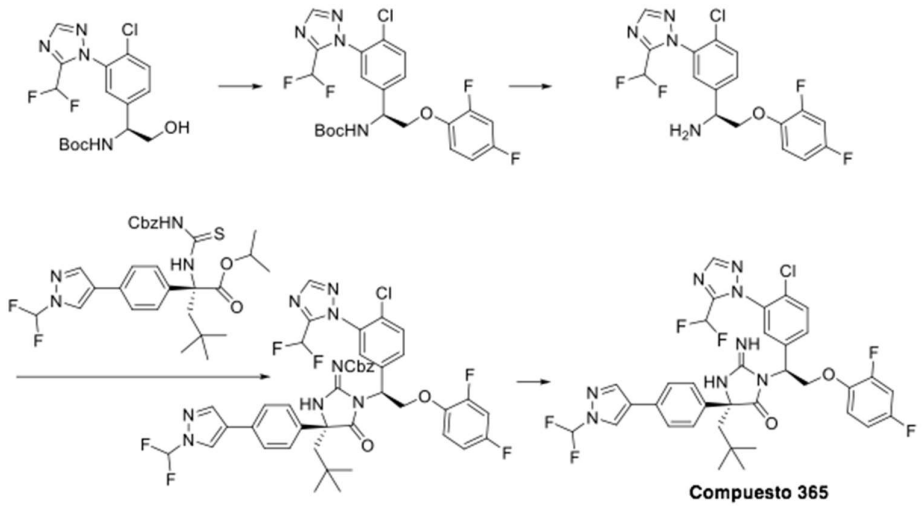
El **Compuesto 363** se preparó luego siguiendo el procedimiento para preparar el **Compuesto 236**. LCMS-ESI+: calc'd $C_{35}H_{36}ClF_8N_{10}O_3$: 831,2 (M+H+); Encontrada: 831,7 (M+H+). 1H-RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,68 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,90 - 7,76 (m, 2H), 7,70 - 7,41 (m, 4H), 7,14 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 6,77 (t, *J* = 52,2 Hz, 1H), 5,76 (dd, *J* = 9,6, 5,0 Hz, 1H), 5,10 (dd, *J* = 11,6, 9,7 Hz, 1H), 4,75 (dd, *J* = 11,7, 5,1 Hz, 1H), 4,42 - 4,19 (m, 1H), 2,49 (d, *J* = 15,1 Hz, 1H), 2,17 (d, *J* = 15,2 Hz, 1H), 1,81 (s, 4H), 1,29 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,01 (s, 9H).

Ejemplo 108: Preparación del Compuesto 364



El **Compuesto 364** se preparó siguiendo el procedimiento para preparar el **Compuesto 220.** LCMS-ESI+: calc'd $C_{36}H_{36}ClF_8N_{10}O_3$: 843,2 (M+H+); Encontrada: 843,3 (M+H+). 1H-RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,68 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,88 - 7,73 (m, 2H), 7,69 - 7,38 (m, 4H), 7,15 (s, 1H), 6,76 (t, *J* = 52,2 Hz, 1H), 5,69 (dd, *J* = 9,7, 4,9 Hz, 1H), 5,09 (t, *J* = 10,6 Hz, 1H), 4,70 (dd, *J* = 11,6, 4,9 Hz, 1H), 2,48 (d, *J* = 15,2 Hz, 1H), 2,17 (d, *J* = 15,1 Hz, 1H), 1,81 (s, 4H), 1,32 - 1,21 (m, 2H), 1,08 (s, 2H), 1,00 (s, 9H).

Ejemplo 109: Preparación del Compuesto 365



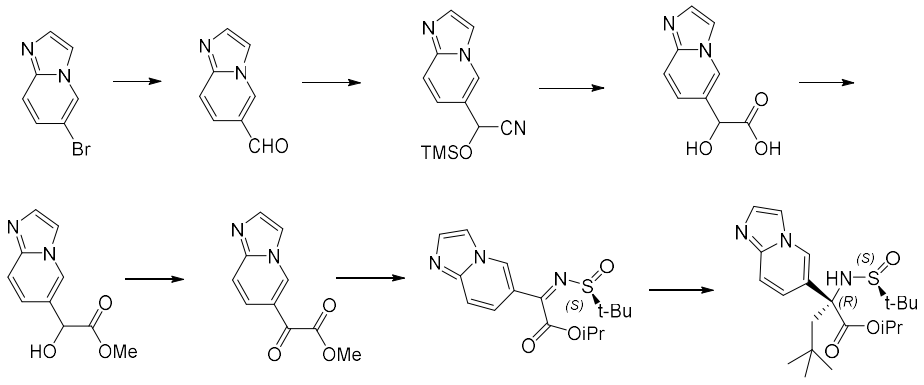
Preparación de **(*S*)-(1-(4-cloro-3-(5-(difluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-2-(2,4-difluorofenoxi)etil)carbamato de *terc*-butilo**: Una mezcla de (*S*)-(1-(4-cloro-3-(5-(difluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-2-hidroxietil)carbamato de *terc*-butilo (50

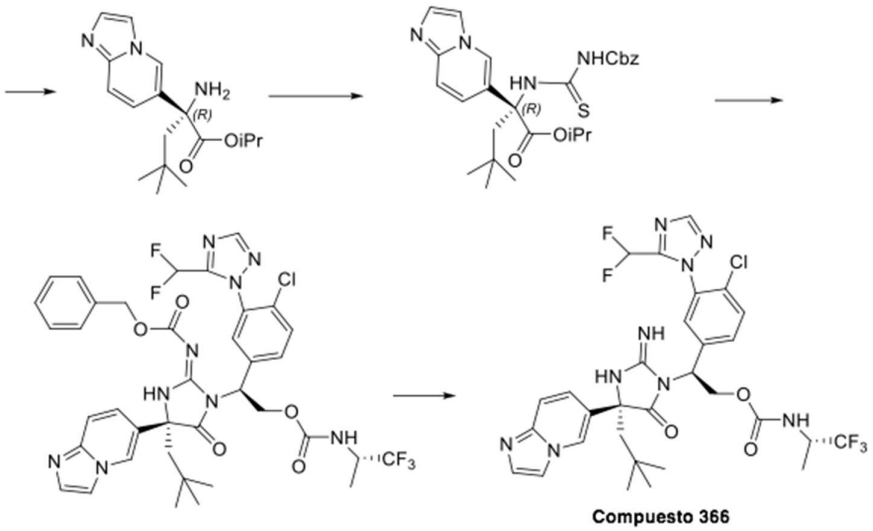
mg, 0,13 mmol), 2,4-difluorofenol (33 mg, 0,26 mmol), trifenilfosfina (38 mg, 0,15 mmol) en THF (1,3 mL) se enfrió a 0°C y a la mezcla se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (0,03 mL, 0,15 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente de EtOAc/hexanos al 0-100%) para dar el producto.

Preparación de **(*S*)-1-(4-cloro-3-(5-(difluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-2-(2,4-difluorofenoxi)etan-1-amina**: Una mezcla de (*S*)-(1-(4-cloro-3-(5-(difluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-2-(2,4-difluorofenoxi)etil)carbamato de *terc*-butilo (50 mg, 0,1 mmol) y TFA (0,5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Luego, la mezcla de reacción se concentró y se usó directamente para la siguiente reacción sin purificación.

El **Compuesto 365** se preparó luego siguiendo el procedimiento para preparar el **Compuesto 220**, excepto que (*S*)-1-(4-cloro-3-(5-(difluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-2-(2,4-difluorofenoxi)etan-1-amina se utilizó en lugar de (1-(trifluorometil)ciclopropil)carbamato de (*S*)-2-amino-2-(4-cloro-3-(5-(difluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)fenil)etilo. LCMS-ESI+: calc'd $C_{35}H_{31}ClF_6N_8O_2$: 745,2 (M+H+); Encontrada: 745,3 (M+H+). 1H-RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,44 (s, 1H), 8,07 (d, *J* = 13,5 Hz, 2H), 7,71 - 7,32 (m, 8H), 7,22 (td, *J* = 9,3, 5,1 Hz, 1H), 7,04 (ddd, *J* = 11,3, 8,5, 3,0 Hz, 1H), 7,00 - 6,58 (m, 2H), 5,84 (dd, *J* = 10,3, 4,2 Hz, 1H), 5,10 (t, *J* = 10,1 Hz, 1H), 4,76 (dd, *J* = 9,8, 4,3 Hz, 1H), 2,39 (d, *J* = 15,2 Hz, 1H), 2,07 (d, *J* = 15,2 Hz, 1H), 0,89 (s, 9H).

Ejemplo 110: Preparación del Compuesto 366





Compuesto 366

Preparación de imidazo[1,2-a]piridina-6-carbaldehído: A una solución de 6-bromoimidazo[1,2-a]piridina (110 g, 558 mmol) en DMF (2,5 l) se agregaron cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (11,8 g, 16,8 mmol), formiato de sodio (98 g, 1,4 mol) y trifenilfosfina (7,3 g, 28 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó y se purgó con CO. La mezcla de reacción se agitó luego a 110°C bajo CO (120 psi) durante 12 h, y se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente de 0-100% de EtOAc/hexanos) para dar el producto.

Preparación de **2-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-((trimetilsilil)oxi)acetonitrilo**: A una solución de imidazo[1,2-a]piridina-6-carbaldehído (35 g), 239 mmol) y 1,4-diazabiciclo[2,2,2]octano (0,81 g, 7,18 mmol) se agregó TMSCN (33 g, 335 mmol) a 0°C. Luego, la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. A la mezcla se le añadió agua y se formó un precipitado para dar el producto.

Preparación del **ácido 2-hidroxi-2-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)acético**: la mezcla de reacción de 2-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-((trimetilsilil)oxi)acetonitrilo (118 g, 481 mmol) en HCl 12 N (300 mL) se agitó a 100°C durante 2 h. Luego la mezcla de reacción se concentró a sequedad y el residuo (92 g, crudo) se usó sin purificación.

Preparación de **2-hidroxi-2-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)acetato de metilo**: A una solución de ácido 2-hidroxi-2-(imidazo[1,2-a]piridin-6-ilo)acético (95 g, 479 mmol) en MeOH anhidro (800 mL) se añadió $SOCl_2$ (228 g, 1,91 mol) en 15 min. La mezcla de

reacción se agitó luego a 80ºC durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se lavó con una solución saturada de $NaHCO_3$ y se extrajo con DCM/MeOH (1:1). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar el producto.

Preparación de **2-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-oxoacetato de metilo**: A una solución de 2-hidroxi-2-(imidazo[1,2-a]piridin-6-ilo de metilo)acetato de metilo (30 g, 145 mmol) en DCM (700 mL) se añadió periodinano de Dess-Martin (74 g, 174 mmol) a 0°C. Luego, la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se lavó con una solución saturada de $NaHCO_3$ y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente de EtOAc/hexanos al 0-100%) para dar el producto (30 g, cuantitativo).

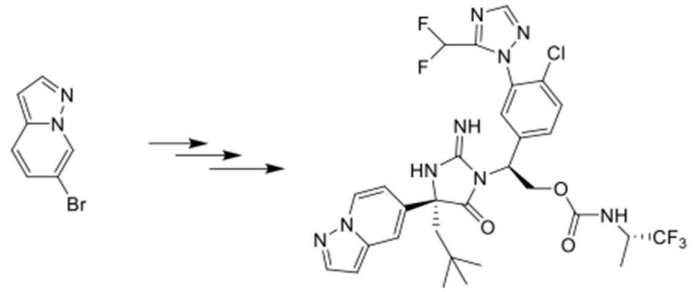
Preparación de **(*R*)-2-amino-2-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-4,4-dimetilpentanoato de isopropilo**: (*R*)-2-amino-2-(imidazo[1, 2-a]piridin-6-il)-4,4-dimetilpentanoato de isopropilo se preparó siguiendo el procedimiento para preparar (*R*)-2-amino-2-(4-bromofenil)-4,4-dimetilpentanoato de isopropilo, comenzando con 2-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-oxoacetato de metilo.

Preparación de **(*R*)-2-(3-((benciloxi) carbonil)tioureido)-2-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-4,4-dimetilpentanoato de isopropilo**: (*R*)-2-(3-((benciloxi)carbonil)tioureido)-2-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-4,4-dimetilpentanoato de isopropilo se preparó siguiendo el procedimiento para preparar (*R*)-2-(3-((benciloxi) carbonil) tioureido)-2-(4-(1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-4,4-dimetilpentanoato de isopropilo, comenzando con (*R*)-2-amino-2-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-4,4-dimetilpentanoato de isopropilo.

El **Compuesto 366** se preparó luego siguiendo el procedimiento para preparar el **Compuesto 220**, excepto que se usó ((*S*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)carbamato de (*S*)-2-amino-2-(4-cloro-3-(5-(difluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol) 1-il)fenil)etilo en lugar de (1-(trifluorometil)ciclopropil)carbamato de (*S*)-2-amino-2-(4-cloro-3-(5-(difluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)fenil)etilo, comenzando con (*R*)-2-(3-((benciloxi) carbonil) tioureido)-2-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-4,4-dimetilpentanoato de isopropilo. LCMS-ESI+: calc'd $C_{30}H_{32}ClF_5N_9O_3$: 696,2 (M+H+); Encontrada: 696,9 (M+H+). 1H-RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,88 (s, 1H), 8,21 - 7,94 (m, 4H), 7,88 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 7,70

- 7,51 (m, 2H), 7,39 (s, 1H), 6,77 (t, *J* = 52,2 Hz, 1H), 5,71 (dd, *J* = 9,6, 5,0 Hz, 1H), 5,20 - 5,03 (m, 1H), 4,79 – 4,75 (m, 1H), 4,39 - 4,19 (m, 1H), 2,47 (d, *J* = 15,0 Hz, 1H), 2,21 (d, *J* = 15,0 Hz, 1H), 1,30 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,02 (s, 9H).

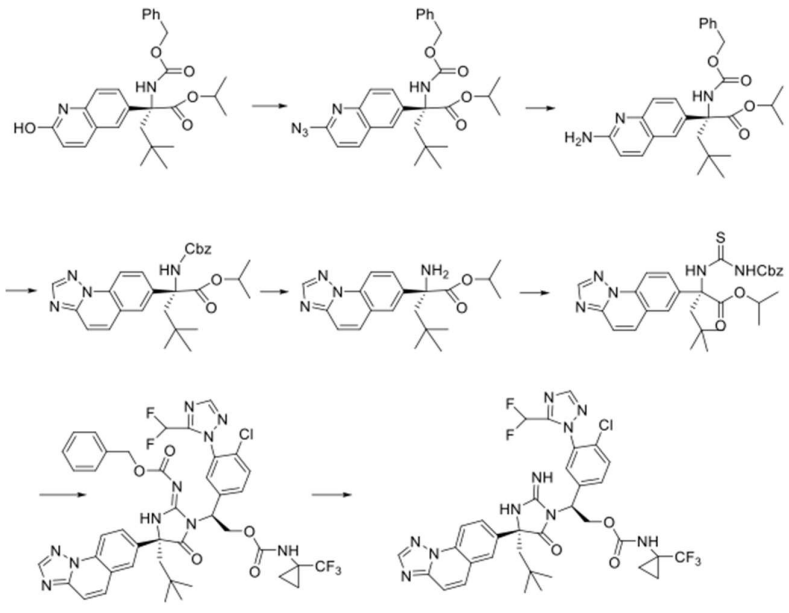
Ejemplo 111: Preparación del Compuesto 367



Compuesto 367

El **Compuesto 367** se preparó siguiendo el procedimiento para preparar el **Compuesto 366**. LCMS-ESI+: calc'd $C_{30}H_{32}ClF_5N_9O_3$: 696,2 (M+H+); Encontrada: 696,9 (M+H+). 1H-RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,49 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 8,10 - 7,97 (m, 2H), 7,68 - 7,52 (m, 3H), 7,28 (s, 1H), 7,04 - 6,49 (m, 3H), 5,76 (dd, *J* = 9,6, 5,0 Hz, 1H), 5,19 - 5,04 (m, 1H), 4,80 - 4,68 (m, 1H), 4,36 - 4,12 (m, 1H), 2,49 (d, *J* = 15,1 Hz, 1H), 2,18 (d, *J* = 15,2 Hz, 1H), 1,25 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,02 (s, 9H).

Ejemplo 112: Preparación del Compuesto 368



Compuesto 368

Preparación de **(*R*)-2-(2-azidoquinolin-6-il)-2-(((benciloxi) carbonil)amino)-4,4-dimetilpentanoato de isopropilo**: una mezcla de (*R*)-2-((Benciloxi) carbonil)amino)-2-(2-hidroxiquinolin-6-il)-4,4-dimetilpentanoato de isopropilo (0,52 g, 1,12 mmol) y difenil fosforazidato (0,37 g, 1,34 mmol) en piridina (3,0 mL) se agitó a 120°C durante 16 h. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y solución saturada de $NaHCO_3$. La capa orgánica se concentró y se usó directamente para la siguiente reacción sin purificación adicional.

Preparación de **(*R*)-2-(2-aminoquinolin-6-il)-2-(((benciloxi) carbonil)amino)-4,4-dimetilpentanoato de isopropil**: una mezcla de (*R*)-2-(2-azidoquinolin-6-il)-2-(((benciloxi) carbonil)amino)-4,4-dimetilpentanoato de isopropilo (0,55 g, 1,12 mmol) y trietilfosfina (0,4 g, 3,39 mmol) en THF (20 mL) y agua (2 mL) se agitó a 80ºC durante 16 h. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y solución saturada de $NaHCO_3$. La capa orgánica se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente de EtOAc al 0-100%/hexanos) para dar el producto.

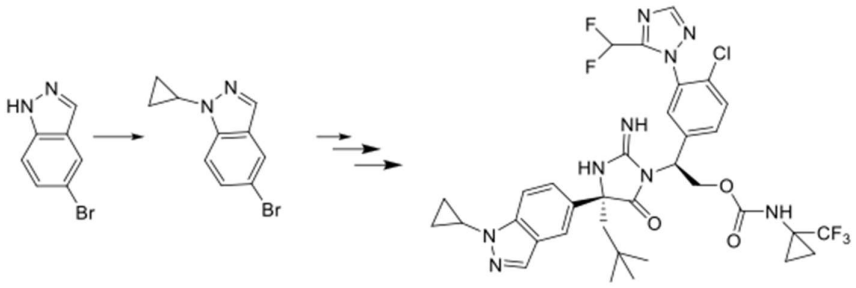
Preparación de **(*R*)-2-([1,2,4]triazolo [1,5-a] quinolin-7-il)-2-(((benciloxi) carbonil)amino)-4,4-dimetilpentanoato de isopropilo**: Una mezcla de (*R*)-2-(2-aminoquinolin-6-il)-2-(((benciloxi) carbonil)amino)-4,4-dimetilpentanoato de isopropilo (0,46 g, 0,99 mmol), dimetoximetildimetilamina (1,18 g, 9,92 mmol) en DMF (2 mL) se calentó a 130ºC durante 1 h. Luego se concentró la mezcla de reacción. El residuo se disolvió en metanol (3 mL) y piridina (1 mL). A la solución se le añadió hidroxilamina-O-sulfonato (0,22 g, 1,98 mmol). La mezcla se agitó a 45ºC durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente de EtOAc/hexanos al 0-100%) para dar el producto.

Preparación de **(*R*)-2-([1,2,4]triazolo [1,5-a] quinolin-7-il)-2-amino-4,4-dimetilpentanoato de isopropilo**: Una solución de (*R*)-2-([1,2,4]triazolo [1,5-a] quinolin-7-il)-2-(((benciloxi) carbonil)amino)-4,4-dimetilpentanoato de isopropilo (0,24 g, 0,49 mmol) en TFA (2,0 mL) se calentó a 60ºC durante 8 h. La mezcla se concentró y se usó directamente en la siguiente reacción.

El **Compuesto 368** se preparó luego siguiendo el procedimiento para preparar el **Compuesto 220**. LCMS-ESI+: calc'd $C_{34}H_{33}ClF_5N_{10}O_3$: 759,2 (M+H+); Encontrada:

759,8 (M+H+). 1H-RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,55 (s, 1H), 8,48 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,09 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,02 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 7,93 (dd, *J* = 8,9, 2,2 Hz, 1H), 7,85 - 7,66 (m, 2H), 7,58 (d, *J* = 1,3 Hz, 2H), 7,03 (s, 1H), 6,63 (t, *J* = 52,1 Hz, 1H), 5,71 (dd, *J* = 9,7, 4,9 Hz, 1H), 5,11 (t, *J* = 10,6 Hz, 1H), 4,72 (dd, *J* = 11,5, 4,9 Hz, 1H), 2,61 (d, *J* = 15,2 Hz, 1H), 2,26 (d, *J* = 15,2 Hz, 1H), 1,27 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 1,09 (s, 2H), 1,03 (s, 9H).

Ejemplo 113: Preparación del Compuesto 369



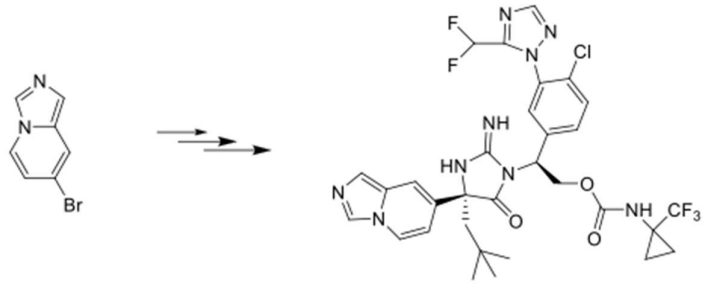
Compuesto 369

Preparación de **5-bromo-1-ciclopropil-1*H*-indazol**: A una mezcla de 5-bromo-1*H*-indazol (150 g, 761 mmol) en DCM (4,0 L) se le añadió ácido ciclopropilborónico (131 g, 1,52 mol) bipiridinilo (119 g, 761 mmol), Cu (OAc) 2 (138 g, 761 mmol) y Na_2CO_3 (161 g, 1,52 mol). La mezcla de reacción se agitó a 60ºC durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y la torta del filtro se lavó con DCM. El filtrado y los lavados se lavaron con HCl 1 N y luego con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente de EtOAc/hexanos al 0-100%) para dar el producto.

El **Compuesto 369** se preparó siguiendo el procedimiento para preparar el **Compuesto 366,** excepto que se usó ((*S*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)carbamato de (*S*)-2-amino-2-(4-cloro-3-(5-(difluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)fenil)etil en lugar de ((*S*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)carbamato de (*S*)-2-amino-2-(4-cloro-3-(5-(Difluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)fenil)etilo. LCMS-ESI+: calc'd $C_{34}H_{36}ClF_5N_9O_3$: 748,2 (M+H+); Encontrada: 748,4 (M+H+). 1H-RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,17 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,94 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 7,73 (dd, *J* = 1,9, 0,8 Hz, 1H), 7,69 - 7,43 (m, 4H), 7,02 (s, 1H), 6,64 (t, *J* = 52,2 Hz, 1H), 5,69 (dd, *J* = 9,6, 4,9 Hz, 1H), 5,10 (t, *J* = 10,6 Hz, 1H), 4,70 (dd, *J* = 11,5, 5,0 Hz, 1H), 3,69 (p, *J* = 5,4 Hz, 1H), 2,53 (d, *J* = 15,2 Hz, 1H),

2,18 (d, *J* = 15,1 Hz, 1H), 1,32 - 1,23 (m, 2H), 1,24 - 1,15 (m, 4H), 1,08 (s, 2H), 1,00 (s, 9H).

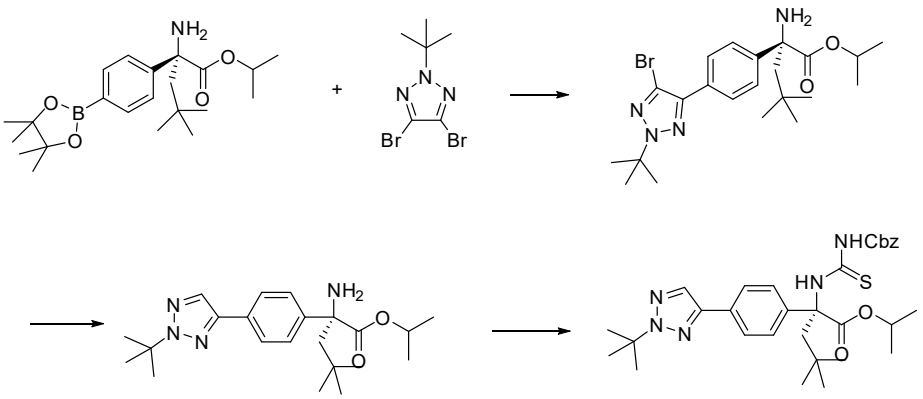
Ejemplo 114: Preparación del Compuesto 370

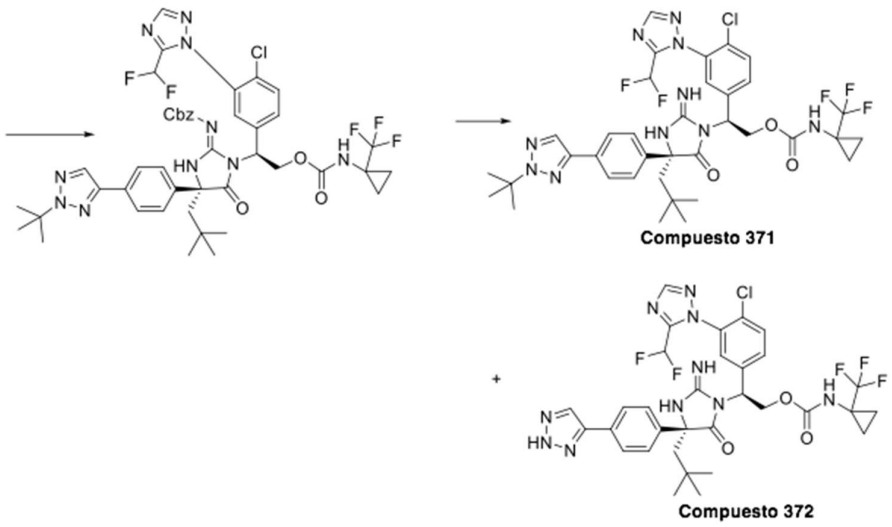


Compuesto 370

El **Compuesto 370** se preparó siguiendo el procedimiento para preparar el **Compuesto 366,** excepto que se usó ((*S*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)carbamato de (*S*)-2-amino-2-(4-cloro-3-(5-(difluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)fenil)etilo en lugar de ((*S*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)carbamato de (*S*)-2-amino-2-(4-cloro-3-(5-(difluorometilo))-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)fenil)etilo. LCMS-ESI+: calc'd $C_{31}H_{32}ClF_5N_9O_3$: 708,2 (M+H+); Encontrada: 708,2 (M+H+). 1H-RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 9,04 (s, 1H), 8,36 (dd, *J* = 7,7, 1,2 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,63 (d, *J* = 1,3 Hz, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,08 (dd, *J* = 7,6, 2,0 Hz, 1H), 6,77 (t, *J* = 52,2 Hz, 1H), 5,67 (dd, *J* = 9,7, 4,8 Hz, 1H), 5,11 (t, *J* = 10,7 Hz, 1H), 4,72 (dd, *J* = 11,5, 4,9 Hz, 1H), 2,44 (d, *J* = 15,2 Hz, 1H), 2,15 (d, *J* = 15,2 Hz, 1H), 1,36 - 1,20 (m, 2H), 1,09 (s, 2H), 1,01 (s, 9H).

Ejemplo 115: Preparación del Compuesto 371 y el Compuesto 372



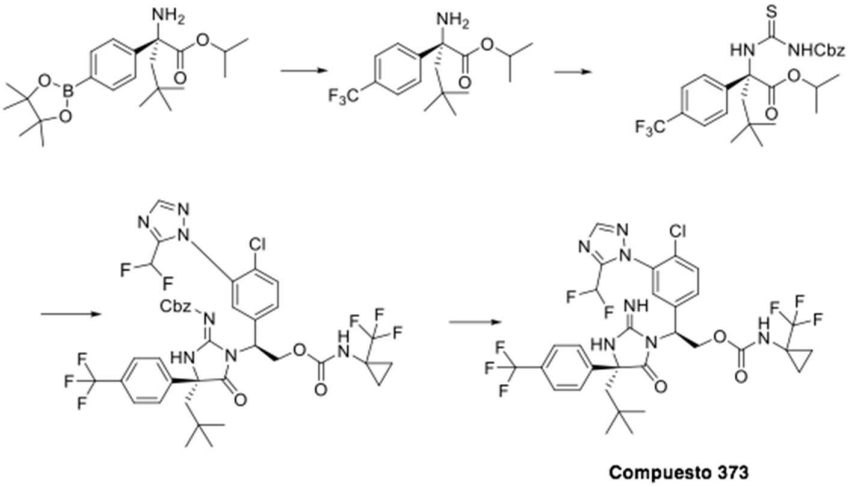


Preparación de **4,5-dibromo-2-(*terc*-butil)-2*H*-1,2,3-triazol**: la mezcla de reacción de 4,5-dibromo-2*H*-1,2,3-triazol (100 mg, 0,44). mmol) y ácido sulfúrico (17,8 M, 0,025 mL) en *terc*-butanol (2,5 mL) se calentó a 80°C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se inactivó cuidadosamente con $NaHCO_3$ acuoso saturado. Las dos capas se separaron y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (sobre Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc al 0-100%/hexanos) para dar el producto.

El **Compuesto 371** y el **Compuesto 372** se prepararon siguiendo el procedimiento para preparar el **Compuesto 222**, excepto que se usó 4 4,5-dibromo-2-(*terc*-butil)-2*H*-1,2,3-triazol en lugar de 4,5-dibromo-2-(metil-d3)-2*H*-1,2,3-triazol. Para el **Compuesto 371**: LCMS-ESI+: calc'd $C_{36}H_{40}ClF_5N_{10}O_3$: 791,3 (M+H+); Encontrada: 791,2 (M+H+). 1H-RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,16 (s, 1H), 7,99 (d, *J* = 3,7 Hz, 2H), 7,79 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,61 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,55 (dd, *J* = 8,6, 2,2 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,23 (s, 1H), 6,77 (t, *J* = 52,2 Hz, 1H), 5,68 (dd, *J* = 9,7, 4,9 Hz, 1H), 5,10 (t, *J* = 10,6 Hz, 1H), 4,70 (dd, *J* = 11,5, 4,9 Hz, 1H), 2,46 (d, *J* = 15,2 Hz, 1H), 2,16 (d, *J* = 15,1 Hz, 1H), 1,72 (s, 9H), 1,26 (t, *J* = 3,9 Hz, 2H), 1,08 (m, 2H), 0,99 (s, 9H). Para el **Compuesto 372:** LCMS-ESI+: calc'd $C_{32}H_{32}ClF_5N_{10}O_3$: 735,2 (M+H+); Encontrada: 735,2 (M+H+). 1H-RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,19 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H), 8,01 (s, 1H), 7,88 - 7,78 (m, 2H), 7,61 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,55 (dd, *J* = 8,6, 2,2 Hz, 1H), 7,52 - 7,43 (m, 2H), 7,22 (s, 1H), 6,78 (t, *J* = 52,2 Hz, 1H), 5,69 (dd, *J* = 9,8, 4,8 Hz, 1H), 5,10

(t, *J* = 10,6 Hz, 1H), 4,71 (dd, *J* = 11,5, 4,9 Hz, 1H), 2,48 (d, *J* = 15,1 Hz, 1H), 2,17 (d, *J* = 15,0 Hz, 1H), 1,32 - 1,25 (m, 2H), 1,13 - 1,05 (m, 2H), 1,00 (s, 9H),1,13 - 1,05 (m, 2H), 1,00 (s, 9H).

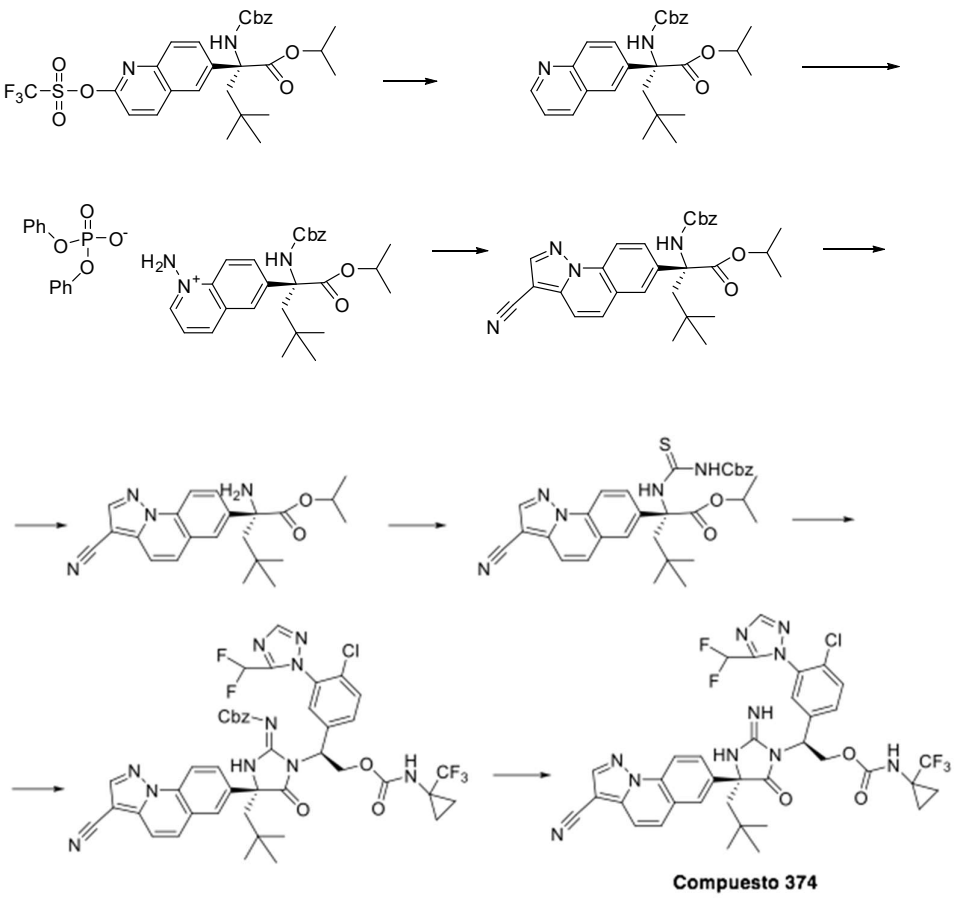
Ejemplo 116: Preparación del Compuesto 373



Preparación de **(*R*)-2-amino-4,4-dimetil-2-(4-(trifluorometil)fenil)pentanoato de isopropilo**: Una mezcla de (*R*)-2-amino-4,4-dimetil-2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pentanoato de isopropilo (150 mg, 0,39 mmol), reactivo de Hartwig (144 mg, 0,46 mmol) y fluoruro de potasio (22 mg, 0,39 mmol) en DMF (3,5 mL) se agitó a 50ºC durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió y se filtró a través de una capa de celite. El filtrado se lavó con cloruro de litio al 10% y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente de EtOAc/hexanos al 0-100%) para dar el producto.

El **Compuesto 373** se preparó luego siguiendo el procedimiento para preparar el **Compuesto 220**. LCMS-ESI+: calculada para $C_{31}H_{30}ClF_8N_7O_3$: 736,20 (M+H); Encontrada: 736,71 (M+H). 1H-RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,22 - 8,17 (m, 2H), 7,71 - 7,53 (m, 6H), 7,43 - 7,33 (m, 1H), 6,80 (t, *J* = 52,2 Hz, 1H), 5,66 (dd, *J* = 9,8, 4,8 Hz, 1H), 5,11 (dd, *J* = 11,5, 9,9 Hz, 1H), 4,69 (dd, *J* = 11,5, 4,8 Hz, 1H), 2,43 (d, *J* = 15,1 Hz, 1H), 2,16 (d, *J* = 15,1 Hz, 1H), 1,29 - 1,24 (m, 2H), 1,11 - 1,03 (m, 2H), 0,97 (s, 9H).

Ejemplo 117: Preparación del Compuesto 374



Preparación de **(*R*)-2-(((benciloxi) carbonil)amino)-4,4-dimetil-2-(quinolin-6-il)pentanoato de isopropilo**: Una mezcla de (*R*)-2-(((benciloxi))carbonil)amino)-4,4-dimetil-2-(2 (((trifluorometil)sulfonil)oxi)quinolin-6-il)pentanoato de isopropilo (0,35 g, 0,59 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (100 mg, 0,086 mmol), trietilsilano (2 mL, 12,5 mmol), TEA (0,5 mL, 3,58 mmol) en THF (20 mL) se calentó a 80°C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (Gradiente del 0-100% de EtOAc/hexanos) para dar el producto.

Preparación de **hidrógeno fosfato de difenilo, sal de (*R*)-1-amino-6-(2-(((benciloxi) carbonil)amino)-1-isopropoxi-4,4-dimetil-1-oxopentan-2-il) quinolin-1-io**: Una mezcla de (*R*)-2-(((benciloxi) carbonil)amino)-4,4-dimetil-2-(quinolin-6-il)pentanoato de isopropilo (0,22 g, 0,49 mmol), (aminooxi)fosfonato de difenilo (0,17 g, 0,64 mmol)

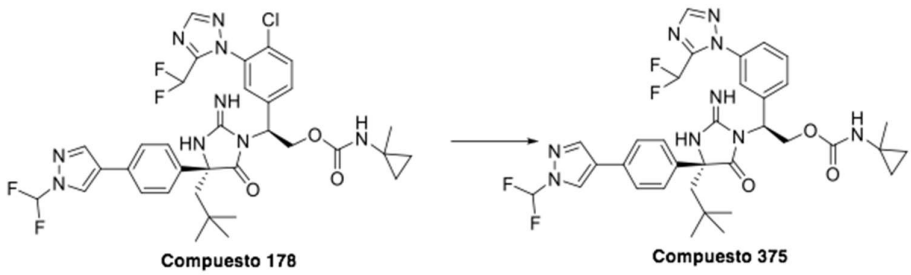
en 1,2-dicloroetano (5 mL) se calentó a 60ºC durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró y se usó directamente para la siguiente reacción.

Preparación de **(*R*)-2-(((benciloxi) carbonil)amino)-2-(3-cianopirazolo[1,5-a]quinolin-7-il)-4,4-dimetilpentanoato de isopropilo**: una mezcla de hidrógeno fosfato de difenilo, sal de (*R*)-1-amino-6-(2-(((benciloxi)carbonil)amino)-1-isopropoxi-4,4-dimetil-1-oxopentan-2-il) quinolin-1-io (0,18 g, 0,245 mmol) se disolvió en etanol (5 mL). A esta mezcla se le añadió trietilamina (0,07 g, 0,73 mmol) y 3-metoxiacrilonitrilo (0,06 g, 0,73 mmol). La mezcla se agitó a 60ºC durante 16 h. La mezcla se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente de EtOAc al 0-100%/hexanos) para dar el producto.

Preparación de **(*R*)-2-amino-2-(3-cianopirazolo[1,5-a]quinolin-7-il)-4,4-dimetilpentanoato de isopropilo**: una mezcla de (*R*)-2-(((benciloxi) carbonil)amino)-2-(3-cianopirazolo[1,5-a]quinolin-7-il)-4,4-dimetilpentanoato de isopropilo (0,096 g, 0,19 mmol) y TFA (1 mL) se calentó a 60°C durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró y se usó directamente en la siguiente etapa.

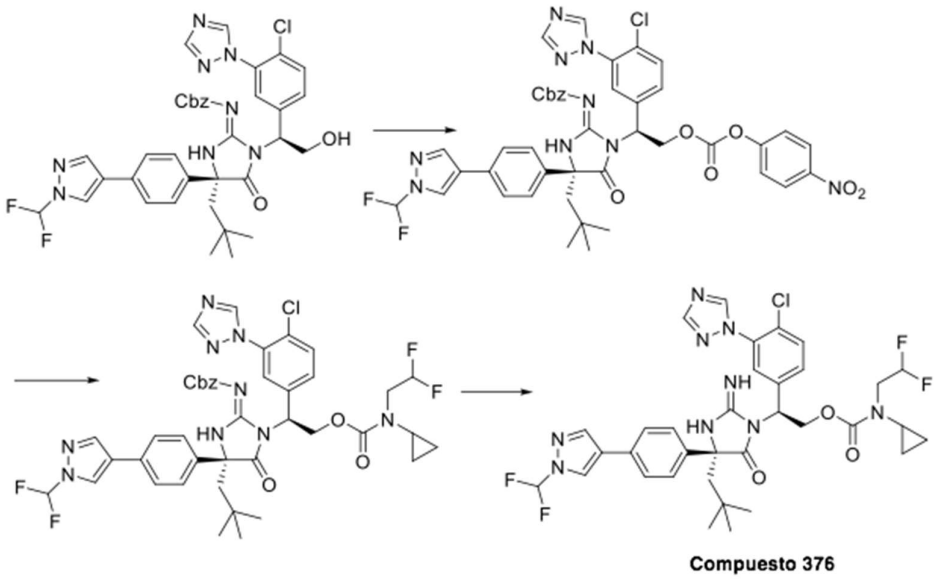
El **Compuesto 374** se preparó luego siguiendo el procedimiento para preparar el **Compuesto 220.** LCMS-ESI+: calc'd $C_{36}H_{32}ClF_5N_{10}O_3$: 783. (M+H+); Encontrada: 783,3 (M+H+). 1H-RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,55 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,04 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,94 - 7,83 (m, 2H), 7,79 (d, *J* = 9,2 Hz, 2H), 7,58 (d, *J* = 1,3 Hz, 2H), 7,01 (s, 1H), 6,64 (t, *J* = 52,3 Hz, 1H), 5,72 (dd, *J* = 9,7, 4,8 Hz, 1H), 5,16 - 5,04 (m, 1H), 4,72 (dd, *J* = 11,5, 4,9 Hz, 1H), 2,61 (d, *J* = 15,2 Hz, 1H), 2,24 (d, *J* = 15,2 Hz, 1H), 1,27 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H), 1,09 (s, 2H), 1,03 (s, 9H).

Ejemplo 118: Preparación del Compuesto 375



Preparación del **Compuesto 375**: A una solución del **Compuesto 178** (9 mg, 0,01 mmol) en etanol (1,0 mL) bajo una atmósfera de argón se le añadió óxido de platino (IV) (4,9 mg, 0,02 mmol). El argón se reemplazó por hidrógeno (globo de hidrógeno gaseoso) a través de varios ciclos de purga-bomba, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de Celite y se purificó por HPLC de fase inversa (MeCN/H2O + TFA al 0,1%), que se volvió a purificar mediante cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH/(CH_2Cl_2/hexanos, 3: 1) para dar el producto. LCMS-ESI+: calculada para $C_{34}H_{37}F_4N_9O_3$: 696,3 (M+H+); Encontrada: 696,4 (M+H+). 1H-RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,38 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,71 - 7,23 (m, 9H), 6,81 (t, *J* = 52,1 Hz, 1H), 5,60 - 5,41 (m, 1H), 5,01 (t, *J* = 10,1 Hz, 1H), 4,65 (dd, *J* = 11,1, 5,7 Hz, 1H), 2,31 (d, *J* = 14,6 Hz, 1H), 1,96 (d, *J* = 14,6 Hz, 1H), 1,28 (s, 3H), 0,96 (s, 9H), 0,65 (s, 2H), 0,53 (s, 2H).

Ejemplo 119: Preparación del Compuesto 376



Compuesto 376

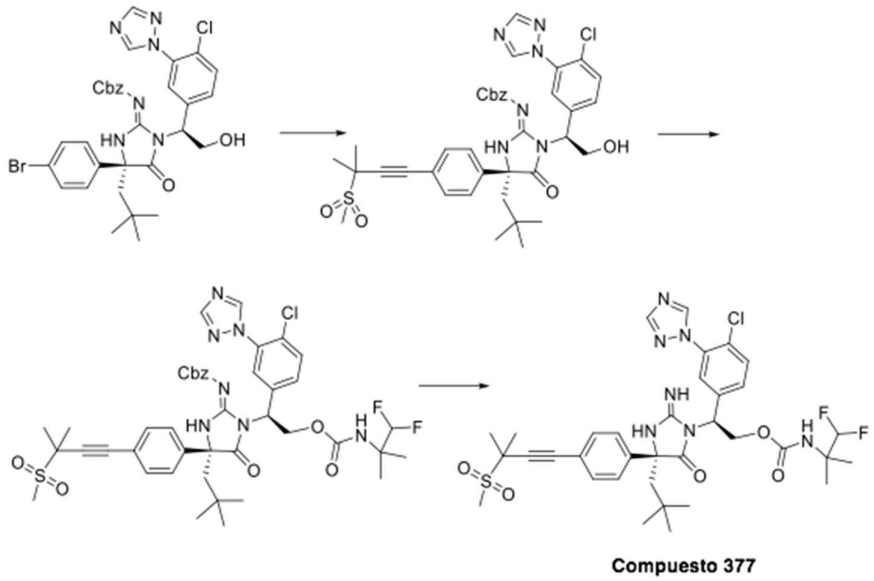
Preparación de **((*R*)-1-((*S*)-1-(4-cloro-3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-2-(((4-nitrofenoxi)carbonil)oxi)etil)-4-(4-(1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-4-neopentil-5-oxoimidazolidin-2-ilideno)carbamato de bencilo**: A una solución de ((*R*)-1-((*S*)-1-(4-cloro-3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-2-hidroxietil)-4-(4-(1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-4-neopentil-5-oxoimidazolidin-2-ilideno)carbamato de bencilo (130 mg, 0,18 mmol) en DCM (2 mL) se añadió carbonacloridato de 4-nitrofenilo (54,8 mg, 0,27 mmol) seguido de N,N-diisopropiletilamina (0,22 mL, 1,27 mmol). La mezcla

de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente de EtOAc al 0-100%/hexanos) para dar el producto.

Preparación de **ciclopropil(2,2-difluoroetil)carbamato de (*S*)-2-((*R*)-2-(((benciloxi) carbonil)imino)-4-(4-(1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-4-Neopentil-5-oxoimidazolidin-1-il)-2-(4-cloro-3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)fenil)etilo:** A una solución de ((*R*)-1-((*S*)-1-(4-cloro-3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-2-(((4-nitrofenoxi) carbonil)oxi)etil)-4-(4-(1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-4-neopentil-5-oxoimidazolidin-2-ilideno)carbamato de bencilo (22 mg, 0,02 mmol)) en DCM (1 mL) se agregaron clorhidrato de N-(2,2-difluoroetil)ciclopropanamina (39,3 mg, 0,25 mmol) y N-etildiisopropilamina (0,22 mL, 1,25 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 40°C durante 24 h. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar el producto.

El **Compuesto 376** se preparó luego siguiendo el procedimiento para preparar el **Compuesto 244,** comenzando con ciclopropil(2,2-difluoroetil)carbamato de (*S*)-2-((*R*)-2-(((benciloxi) carbonil)imino)-4-(4-(1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-4-neopentil-5-oxoimidazolidin-1-il)-2-(4-cloro-3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)fenilo)etil. LCMS-ESI+: calculada para $C_{34}H_{36}ClF_4N_9O_3$: 730,3 (M+H+); Encontrada: 730,0 (M+H+). 1H-RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,70 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,08 (d, *J* = 22,2 Hz, 2H), 7,80 – 7,23 (m, 7H), 7,37- 7,32 (m, 1H), 5,99 (s, 1H), 5,28 – 5,05 (m, 1H), 4,84 (s, 1H), 3,84 – 3,37 (m, 2H), 3,17 – 2,77 (m, 2H), 2,99 (t, *J* = 56 Hz, 1H), 2,47 (d, *J* = 15,3 Hz, 1H), *J* =1,00 (s, 9H), 0,71 (d, *J* = 40,3 Hz, 4H).

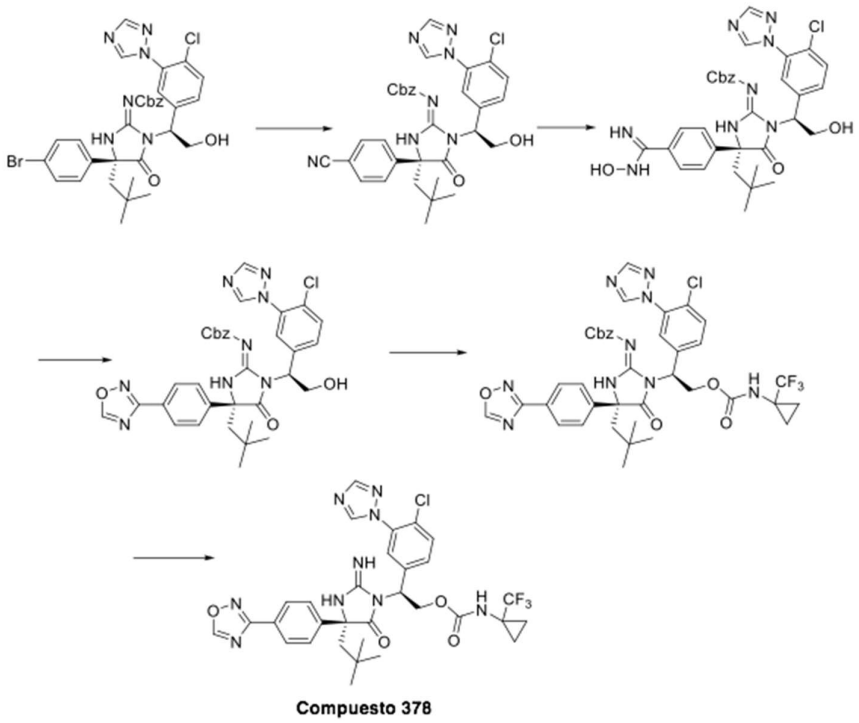
Ejemplo 120: Preparación del Compuesto 377



Preparación de **((*R*)-1-((*S*)-1-(4-cloro-3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-2-hidroxietil)-4-(4-(3-metil-3-(metilsulfonil)but-1-in-1-il)fenil)-4-neopentil-5-oxoimidazolidin-2-ilideno)carbamato de bencilo**: una mezcla de ((*R*)-4-(4-bromofenil)-1-((*S*)-1-(4-cloro-3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-2-hidroxietil)-4-neopentil-5-oxoimidazolidin-2-ilideno)carbamato de bencilo (30 mg, 0,04 mmol), 3-metil-3-(metilsulfonil)but-1-ino (45 mg, 0,31 mmol), yoduro cuproso (8,4 mg, 0,04 mmol), trakis(trifenilfosfina)paladio (13 mg, 0,088 mmol) y trietilamina (1,5 mL) se agitó a 80ºC durante 17 h. La mezcla de reacción se trató con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente de EtOAc/hexanos al 0-100%) para dar el producto.

El **Compuesto 377** se preparó luego siguiendo el procedimiento para preparar el **Compuesto 177**, excepto que se usó ácido 3,3-difluoro-2,2-dimetilpropanoico en lugar de ácido 1-(trifluorometil)ciclopropano-1-carboxílico. LCMS-ESI+: calculada para $C_{35}H_{42}ClF_2N_7O_5S$: 746,3 (M+H+); Encontrada: 747,9 (M+H+). 1H-RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,71 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,45 (s, 5H), 7,21 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 6,13 (t, *J* = 57,3 Hz, 1H), 5,65 (dd, *J* = 9,4, 5,1 Hz, 1H), 5,02 (dd, *J* = 11,5, 9,4 Hz, 1H), 4,67 (dd, *J* = 11,6, 5,2 Hz, 1H), 3,15 (s, 3H), 2,43 (d, *J* = 15,1 Hz, 1H), 2,16 (d, *J* = 15,1 Hz, 1H), 1,74 (s, 6H), 1,42 – 1,21 (m, 6H), 0,98 (s, 9H).

Ejemplo 121: Preparación del Compuesto 378



Preparación de **((*R*)-1-((*S*)-1-(4-cloro-3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-2-hidroxietil)-4-(4-cianofenil)-4-neopentil-5-oxoimidazolidin-2-ilideno)carbamato de bencilo**: Una mezcla de ((*R*)-4-(4-bromofenil)-1-((*S*)-1-(4-cloro-3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-2-hidroxietil)-4-neopentil-5-oxoimidazolidin-2-ilideno)carbamato de bencilo (200 mg, 0,32 mmol), cianuro de zinc (152 mg, 1,29 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (56 mg, 0,05 mmol) en DMF (1,6 mL) se rociaron con N_2 durante 5 minutos, luego la mezcla se calentó a 100ºC durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexanos) para dar el producto (200 mg, 98%).

Preparación de **((*R*)-1-((*S*)-1-(4-cloro-3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-2-hidroxietil)-4-(4-(N-hidroxicarbamimidoil)fenil)-4-neopentil-5-oxoimidazolidin-2-ilideno)carbamato de bencilo**: Una mezcla de ((*R*)-1-((*S*)-1-(4-cloro-3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-2-hidroxietil)-4-(4-cianofenil)-4-neopentil-5-oxoimidazolidin-2-ilideno)carbamato de bencilo (200 mg, 0,32 mmol), clorhidrato de hidroxilamina (67 mg, 0,96 mmol) y trietilamina (0,45 mL, 3 mmol) en EtOH (4,0 mL) se calentaron a 100°C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El

residuo se lavó con salmuera y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente de EtOAc/hexanos al 0-100%) para dar el producto.

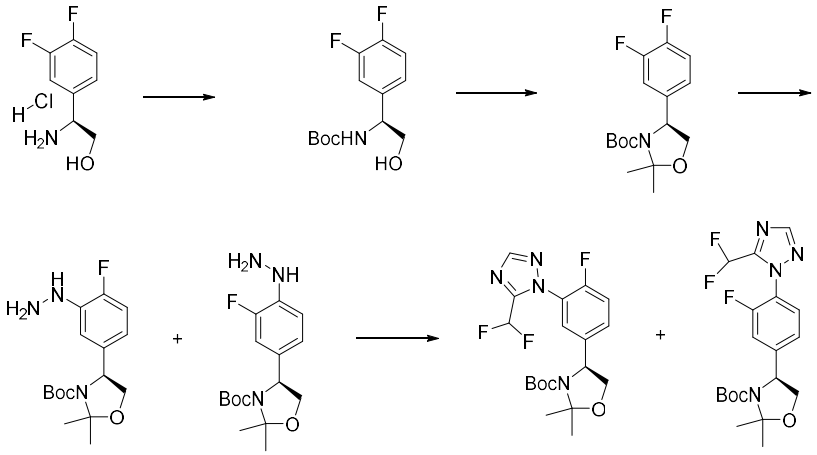
Preparación de **((*R*)-4-(4-(1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-1-((*S*)-1-(4-cloro-3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-2-hidroxietil)-4-neopentil-5-oxoimidazolidin-2-ilideno)carbamato de etilo**: Una mezcla de ((*R*)-1-((*S*)-1-(4-cloro-3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-2-hidroxietil)-4-(4-(N-hidroxicarbamimidoil)fenil)-4-neopentil-5-oxoimidazolidina-2-ilideno)carbamato de bencilo (200 mg, 0,3 mmol) y el ortoformiato de trietilo (45 mg, 0,30 mmol) se calentó a 150°C durante 20 h. La mezcla de reacción se enfrió luego y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente de EtOAc/hexanos al 0-100%) para dar el producto.

Preparación de **((*R*)-4-(4-(1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-1-((*S*)-1-(4-cloro-3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-2-(((1-(trifluorometil)ciclopropil)carbamoil)oxi)etil)-4-neopentil-5-oxoimidazolidin-2-ilideno)carbamato de etilo:** ((*R*)-4-(4-(1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-1-((*S*)-1-(4-cloro-3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-2-(((1-(trifluorometil) ciclopropil)carbamoil)oxi)etil)-4-neopentil-5-oxoimidazolidin-2-ilideno)carbamato de etilo se preparó siguiendo el procedimiento para preparar ((*R*)-1-((*S*)-1-(4-cloro-3-(5-(difluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-2-(((1-(trifluorometilo))ciclopropil) carbamoil)oxi)etil)-4-(4-(1-(1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-4-neopentil-5-oxoimidazolidin-2-ilideno)carbamato descrito en el **Ejemplo 65**, comenzando con ((*R*)-1-((*S*)-1-(4-cloro-3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-2-hidroxietil)-4-(4-(N-hidroxicarbamimidoil)fenil)-4-neopentil-5-oxoimidazolidin-2-ilideno) carbamato de bencilo.

Preparación del **Compuesto 378**: Una mezcla de ((*R*)-4-(4-(1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-1-((*S*)-1-(4-cloro-3)-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-2-(((1-(trifluorometil)ciclopropil) carbamoil)oxi)etil)-4-neopentil-5-oxoimidazolidin-2-ilideno)carbamato de etilo (120 mg, 0,16 mmol) y bromotrimetilsilano (300 µl, 2,25 mmol) en 1-metil-2-pirrolidinona (2 mL) se calentó a 120°C durante 30 minutos usando un reactor de microondas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se lavó con una solución de cloruro de litio al 3% y luego con salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, se concentró y se purificó por HPLC de fase inversa con MeCN al 10-90%/agua que contenía TFA al 0,1% para dar el producto. LCMS-ESI+: calculada para

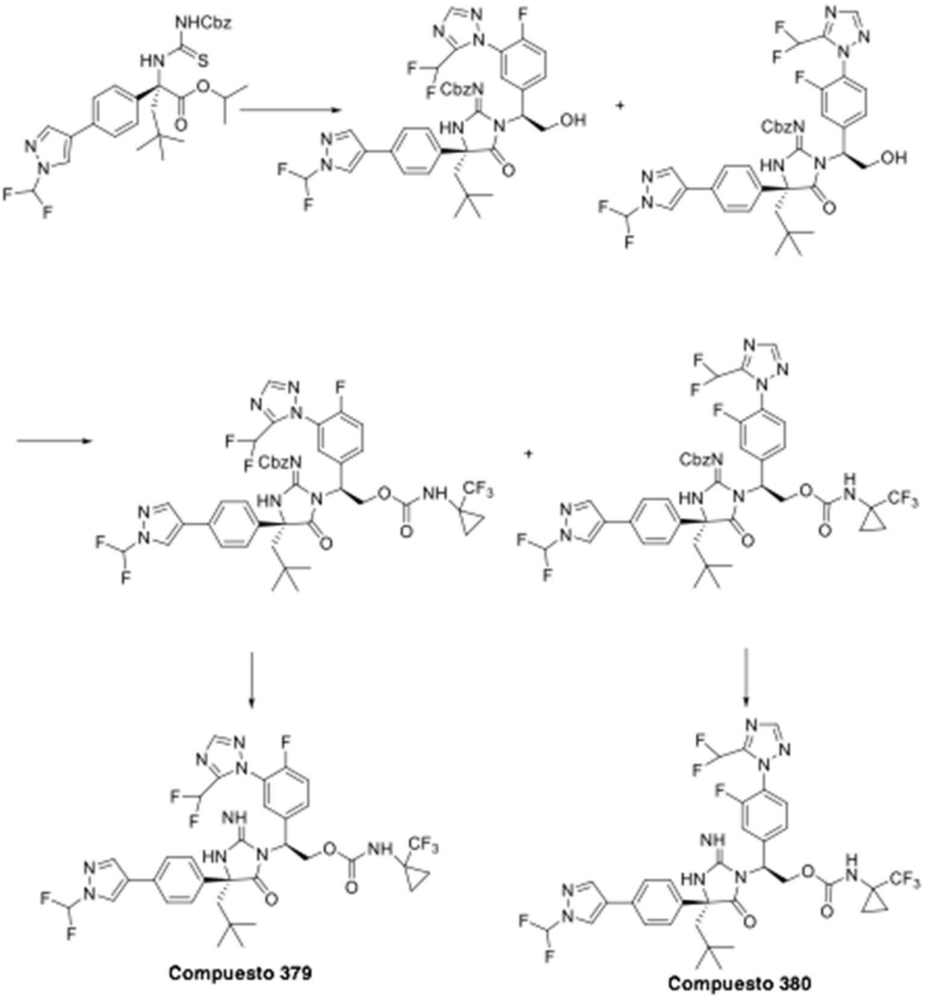
$C_{31}H_{31}ClF_3N_9O_4$: 686,2 (M+H+); Encontrada: 686,2 (M+H+). 1H-RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,96 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,30 (d, *J* = 19,3 Hz, 1H), 8,12 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,60 (dd, *J* = 27,6, 15,2 Hz, 4H), 7,40 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,13 (d, *J* = 41,1 Hz, 1H), 5,65 (s, 1H), 5,13 (t, *J* = 10,2 Hz, 1H), 4,55 (d, *J* = 12,7 Hz, 1H), 2,37 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 2,33 - 2,13 (m, 1H), 1,68 - 1,57 (m, 2H), 1,07 (t, *J* = 13,6 Hz, 2H), 0,91 (s, 9H).

Preparación de una mezcla de **(*S*)-4-(3-(5-(difluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-4-fluorofenil)-2,2-dimetiloxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo** y **(*S*)-4-(4-(5-(difluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-3-fluorofenil)-2,2-dimetiloxazolidina-3–carboxilato de *terc*-butilo**



Preparación de una mezcla de **(*S*)-4-(3-(5-(difluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-4-fluorofenil)-2,2-dimetiloxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo y (*S*)-4-(4-(5-(difluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-3-fluorofenil)-2,2-dimetiloxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo**: una mezcla de (*S*)-4-(3-(5-(difluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-4-fluorofenil)-2,2-dimetiloxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo y (*S*)-4-(4-(5-(difluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-3-fluorofenil)-2,2-dimetiloxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo se preparó siguiendo el procedimiento descrito en la preparación de (*S*)-2-amino-2-(4-cloro-3-(5-(difluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-ilo).)fenil)etan-1-ol.

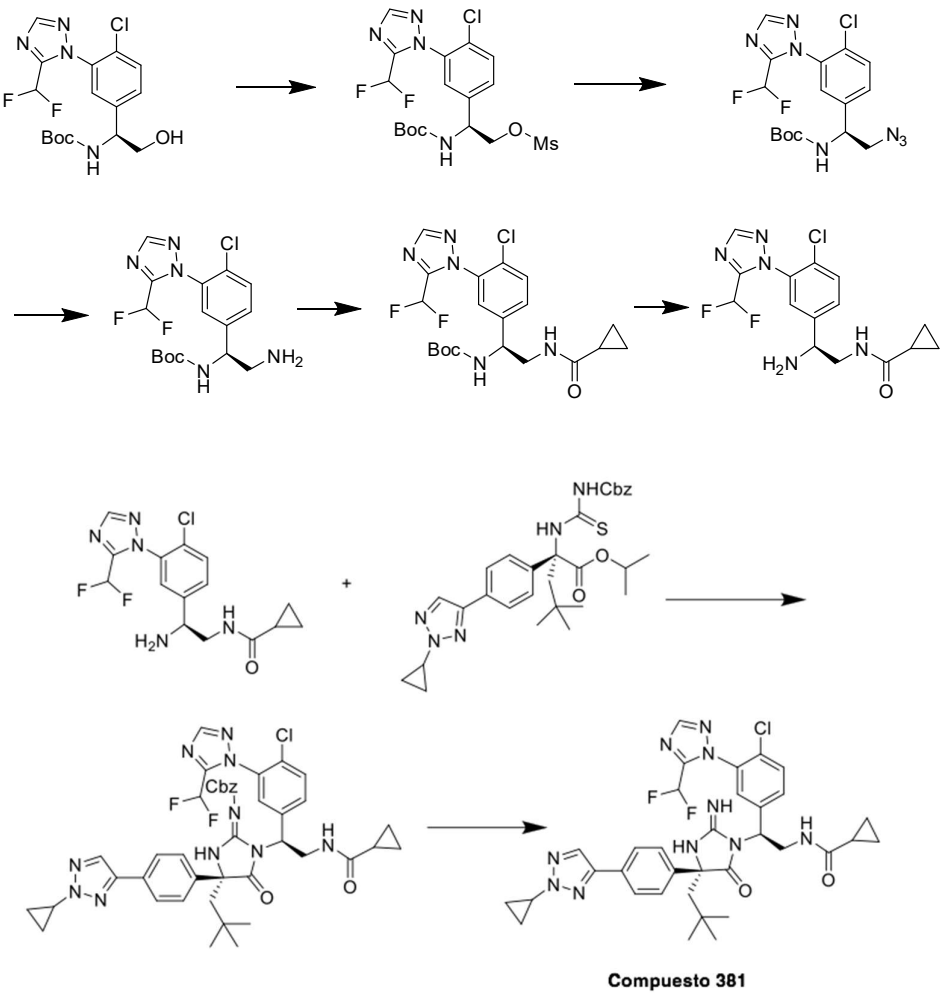
Ejemplo 122: Preparación del Compuesto 379 y el Compuesto 380



El **Compuesto 379** y el **Compuesto 380** se prepararon de manera similar a la preparación del **Compuesto 177**, comenzando con (*R*)-2-(3-((benciloxi)carbonil) tioureido)-2-(4-(1-(difluorometilo))-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-4,4-dimetilpentanoato de isopropilo, excepto que se usó una mezcla de (*S*)-4-(3-(5-(difluorometil)-1*H*-1,2,4)-triazol-1-il)-4-fluorofenil)-2,2-dimetiloxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo y (*S*)-4-(4-(5-(difluorometil)-1*H*-1,2,4-Se usó triazol-1-il)-3-fluorofenil)-2,2-dimetiloxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de (*S*)-2-amino-2-(4-cloro-3-(5-(difluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)fenil)etan-1-ol. Los dos isómeros se separaron antes de la desprotección del grupo Cbz. Para el **Compuesto 379**: LCMS-ESI+: calculada para $C_{34}H_{33}F_8N_9O_3$: 768,3 (M+H+); Encontrada: 768,4 (M+H+). 1H-RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,37 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,63 - 7,39 (m, 6H), 7,34 - 7,22 (m, 2H), 6,89 (t, *J* = 52,2

Hz, 1H), 5,61 - 5,37 (m, 1H), 5,11 - 4,99 (m, 1H), 4,70 (dd, *J* = 11,1, 5,9 Hz, 1H), 2,31 (d, *J* = 14,7 Hz, 1H), 1,99 (d, *J* = 14,8 Hz, 1H), 1,14 – 1,11 (m, 2H) 1,06 - 1,02 (m, 2H), 0,96 (s, *J* =9H). Para el **Compuesto 380**: LCMS-ESI+: calculada para $C_{34}H_{33}F_8N_9O_3$: 768,3 (M+H+); Encontrada: 768,4 (M+H+). 1H-RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,38 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,67 - 7,33 (m, 6H), 7,29 (t, *J* = 9,0 Hz, 2H), 6,80 (t, *J* = 52,2 Hz, 1H), 5,50 (dd, *J* = 8,9, 5,8 Hz, 1H), 5,05 (dd, *J* = 11,0, 9,0 Hz, 1H), 4,65 (dd, *J* = 11,1, 5,7 Hz, 1H), 2,30 (d, *J* = 14,7 Hz, 1H), 1,95 (d, *J* = 14,7 Hz, 1H), 1,04 (s, 2H), 0,99 - 0,88 (m, 11H).

Ejemplo 123: Preparación del Compuesto 381



Preparación de **metanosulfonato de (*S*)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-2-(4-cloro-3-(5-(difluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)fenil)etilo**: a una solución de (*S*)-(1-(4-cloro-3-(5-(difluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-2-hidroxietilo)carbamato de *terc*-butilo

(4,5 g, 11,6 mmol), Et_3N (1,75 mL, 12,7 mmol) en DCM (35 mL) a 0°C se añadió cloruro de metanosufonilo (0,90 mL, 11,6 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente y luego se calentó a 40ºC. Después de 16 h, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se trató con NH_4Cl saturado y EtOAc. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (sobre sulfato de sodio), se filtraron y se concentraron a vacío para proporcionar el producto.

Preparación del **(*S*)-(2-azido-1-(4-cloro-3-(5-(difluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)fenil)etil) carbamato de *terc*-butilo**: metanosulfonato de (*S*)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-2-(4-cloro-3-(5-(difluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)fenil)etilo (5,2 g, 11,1 mmol) y NaN_3 (2,17 g, 33,4 mmol) se combinaron en DMF (30 mL). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 4 h (nota: se usó una protección contra explosiones para cubrir la mezcla de reacción y se usó una ventilación adecuada para asegurar una acumulación de presión mínima). La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó mediante la adición de NH_4Cl saturado y EtOAc. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (sobre sulfato de sodio), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (oro ISCO, 120 g de columna; EtOAc al 0-100%/hexanos) para proporcionar el producto (4,0 g, 87%).

Preparación de **(*S*)-(2-amino-1-(4-cloro-3-(5-(difluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)fenil)etil) carbamato de *terc*-butilo**: (*S*)-(2-azido-1-(4-cloro-3-(5-(difluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)fenil)etil)carbamato de *terc*-butilo (0,75 g, 1,81 mmol) y PPh_3 (0,59 g, 2,27 mmol) se mezclaron en THF (10 mL) y agua (2 mL). La mezcla de reacción se agitó a 50ºC durante 17 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se trató con una solución acuosa al 10% de ácido cítrico (30 mL). La capa acuosa se aisló y luego se neutralizó con una solución saturada de $NaHCO_3$ a pH = 8. La mezcla se extrajo luego con MTBE (2 x 50 mL). La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio. La evaporación del disolvente de la capa orgánica proporcionó el producto (0,42 g, 60%).

Preparación de **(*S*)-(1-(4-cloro-3-(5-(difluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-2-(ciclopropanocarboxamido)etil)carbamato de *terc*-butilo**: una solución de (*S*)-(2-amino-1-(4-cloro-3-(5-(difluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)fenil)etilo)carbamato de

terc-butilo (100 mg, 0,26 mmol), ácido ciclopropanocarboxílico (33,3 mg, 0,39 mmol), EDCI (74 mg, 0,39 mmol), DMAP (47 mg, 0,39 mmol) en DMF (1 mL) y DCM (1 mL) revuelto a la temperatura ambiente. Después de 3 h, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$. Se tomó la capa orgánica y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera y se concentraron. El residuo se purificó en columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexanos para proporcionar el producto (95 mg, 80%).

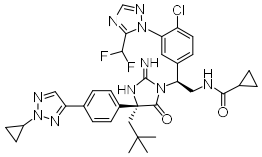
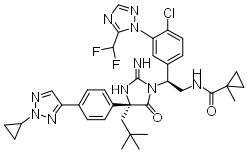
Preparación de **(*S*)-N-(2-amino-2-(4-cloro-3-(5-(difluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)fenil) etil)ciclopropanocarboxamida**: A una solución de (*S*)-(1-(4-cloro-3-(5-(difluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-2-(ciclopropanocarboxamido)etilo) carbamato de *terc*-butilo (100 mg, 0,22 mmol) en DCM (1 mL) se añadió TFA (0,3 mL). Después de 1 h, la mezcla de reacción se concentró a sequedad. El material crudo se destiló azeotrópicamente con tolueno para proporcionar el producto (78 mg, rendimiento cuantitativo).

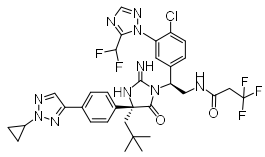
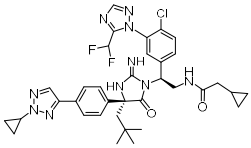
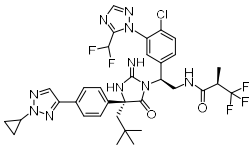
Preparación del **((*R*)-1-((*S*)-1-(4-cloro-3-(5-(difluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-2-(ciclopropanocarboxamido)etil)-4-(4-(2-ciclopropil-2H-1,2,3-triazol-4-il)fenil)-4-neopentil-5-oxoimidazolidin-2-ilideno)carbamato de bencilo**: a una mezcla de sal de TFA de (*S*)-N-(2-amino-2-(4-cloro-3-(5-(difluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)fenil)etil)ciclopropa nocarboxamida (87,5 mg, 0,186 mmol) y (*R*)-2-(3-((benciloxi)carbonil)tioureido)-2-(4-(2-ciclopropil-2H-1,2,3-triazol-4-il)fenil)-4,4-dimetilpentanoato de isopropilo (70 mg, 0,124 mmol) en DMF (1,5 mL) se agregaron DIEPA (0,11 mL, 0,62 mmol) y EDCI (71 mg, 0,37 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y luego Se calienta a 50°C durante 17 h. La mezcla se diluyó luego con EtOAc y se trató con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$. Se tomó la capa orgánica y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera y se concentraron. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice eluida con un gradiente de EtOAc/hexanos al 0-100% para proporcionar el producto.

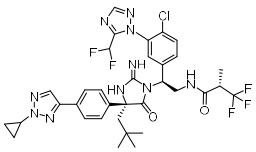
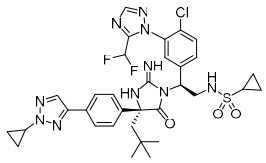
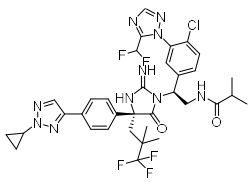
Preparación del **Compuesto 381**: ((*R*)-1-((*S*)-1-(4-cloro-3-(5-(difluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)fenilo)-2-(ciclopropanocarboxamido)etil)-4-(4-(2-ciclopropil-2H-1,2,3-triazol-4-il)fenil)-4-neopentil-5-oxoimidazolidin-2-ilideno)carbamato de bencilo (86 mg, 0,10 mmol) en TFA (1 mL) se disolvió y se calentó a 60ºC durante 2 h. La mezcla se

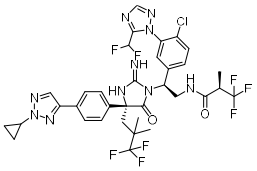
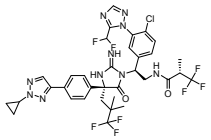
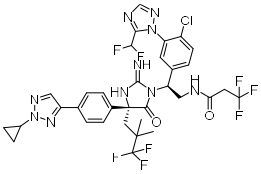
concentró y se destiló azeotrópicamente con tolueno. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa con MeCN al 10-90%/agua que contenía TFA al 0,1% para proporcionar el producto.

Del mismo modo, se prepararon los siguientes **Ejemplo**s.

Compuesto #	**Estructuras**	**Datos de Masas**	**Datos de RMN**
381		LCMS-ESI+: calculada para $C_{34}H_{38}ClF_2N_{10}O_2$: 691,3 (M+H); Encontrada: 691,2 (M+H)	1H-RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,05 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,82 - 7,76 (m, 2H)*J* =, 7,66 - 7,52 (m, 3H), 7,52 - 7,47 (m, 2H), 7,24 (s, 1H), 7,13 - 6,62 (m, 1H), 5,62 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,30 - 4,15 (m, 1H), 4,11 (tt, *J* = 7,5, 3,8 Hz, 1H), 3,99 (dt, *J* = 14,0, 5,2 Hz, 1H), 2,47 (d, *J* = 15,1 Hz, 1H), 2,22 (d, *J* = 15,1 Hz, 1H), 1,49 (ddt, *J* = 15,7, 12,4, 3,6 Hz, 1H), 1,39 - 1,30 (m, 2H), 1,19 - 1,10 (m, 2H), 0,99 (s, 9H), 0,83 - 0,71 (*J* =m, 5H).
382		LCMS-ESI+: calculada para $C_{35}H_{40}ClF_2N_{10}O_2$: 705,3 (M+H); Encontrada: 705,4 (M+H)	1H-RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,09 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,83 - 7,78 (m, 2H), 7,69 - 7,59 (m, 1H), 7,56 (dd, *J* = 8,6, 2,2 Hz, 1H), 7,54 - 7,49 (m, 2H), 7,31 (s, 1H), 6,83 (t, *J* = 52,2 Hz, 1H), 5,63 (dd, *J* = 8,4, 6,1 Hz, 1H), 4,27 (dd, *J* = 14,0, 8,5 Hz, 1H), 4,11 (tt, *J* = 7,5, 3,8 Hz, 1H), 3,94 (dd, *J* = 14,0, 6,1 Hz, 1H), 2,44 (d, *J* = 15,1 Hz, 1H), 2,24 (d, *J* = 15,1 Hz, 1H), 1,38 - 1,32 (m, 2H), 1,19 - 1,11 (m, 4H), 0,98 (s, 9H), 0,59 - 0,44 (m, 2H).
383		LCMS-ESI+: calculada para $C_{33}H_{35}ClF_5N_{10}O_2$:	1H-RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,05 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,83 - 7,75 (m,

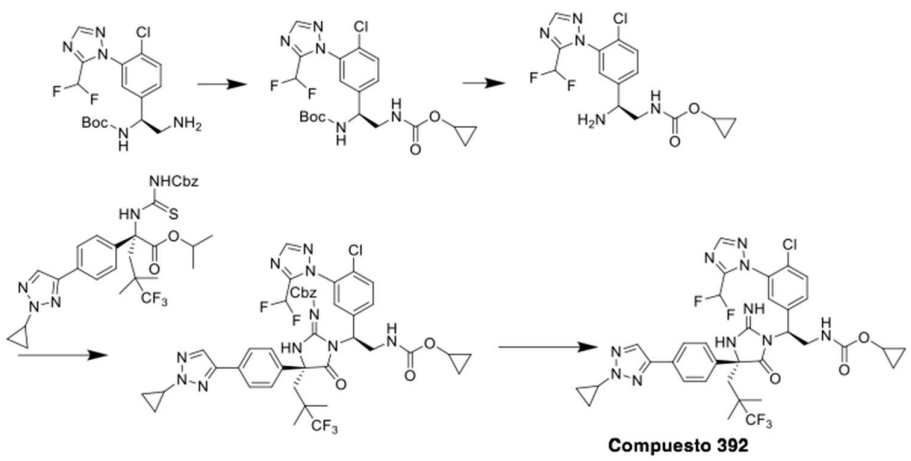
		733,3 (M+H); Encontrada: 733,3 (M+H)	2H), 7,62 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,56 (dd, *J* = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 7,53 - 7,43 (m, 2H), 7,33 - 7,19 (m, 1H), 6,80 (t, *J* = 52,2 Hz, 1H), 5,62 (dd, *J* = 8,8, 6,1 Hz, 1H), 4,31 (dd, *J* = 14,0, 8,9 Hz, 1H), 4,11 (tt, *J* = 7,5, 3,8 Hz, 1H), 4,02 (dd, *J* = 14,0, 6,1 Hz, 1H), 3,05 (dt, *J* = 17,4, 10,8 Hz, 2H), 2,42 (d, *J* = 15,1 Hz, 1H), 2,27 (d, *J* = 15,1 Hz, 1H), 1,35 (qd, *J* = 5,3, 3,8 Hz, 2H), 1,19 - 1,10 (m, 2H), 0,96 (s, 9H).
384		LCMS-ESI+: calculada para $C_{35}H_{40}ClF_2N_{10}O_2$: 705,3 (M+H); Encontrada: 705,4 (M+H)	1H-RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,10 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,82 - 7,76 (m, 2H), 7,65 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,59 (dd, *J* = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 7,55 - 7,47 (m, 2H), 7,33 (s, 1H), 6,84 (t, *J* = 52,1 Hz, 1H), 5,63 (dd, *J* = 8,7, 6,1 Hz, 1H), 4,28 (dd, *J* = 14,0, 8,9 Hz, 1H), 4,11 (tt, *J* = 7,5, 3,8 Hz, 1H), 3,96 (dd, *J* = 14,0, 6,1 Hz, 1H), 2,44 (d, *J* = 15,1 Hz, 1H), 2,24 (d, *J* = 15,1 Hz, 1H), 1,34 (td, *J* = 5,1, 4,4, 3,1 Hz, 2H), 1,18 - 1,10 (m, 2H), 0,96 (s, 9H), 0,85 - 0,70 (m, 1H), 0,47 - 0,36 (m, 2H), 0,05 - -0,04 (m, 2H).
385		LCMS-ESI+: calculada para $C_{35}H_{36}ClF_5N_{10}O_2$: 747,3 (M+H); Encontrada: 747,4 (M+H)	1H-RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,03 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,80 - 7,76 (m, 2H), 7,61 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,56 (dd, *J* = 8,6, 2,2 Hz, 1H), 7,53 - 7,48 (m, 2H), 7,22 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 6,79 (t, *J* = 52,2 Hz, 1H), 5,64 (dd, *J* = 9,0, 6,0 Hz, 1H), 4,29 (dd, *J* = 14,0, 9,0 Hz, 1H), 4,13 - 3,97 (m, 2H), 3,24 - 3,08 (m, 1H), 2,39 (d, *J* = 15,1 Hz, 1H), 2,32 (d, *J* = 15,1 Hz,

			1H), 1,39 - 1,30 (m, 2H), 1,27 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,18 - 1,11 (m, 2H), 0,96 (s, 9H).
386		LCMS-ESI+: calculada para $C_{35}H_{36}ClF_5N_{10}O_2$: 747,3 (M+H); Encontrada: 747,4 (M+H)	1H-RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,06 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,82 - 7,74 (m, 2H), 7,61 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,56 (dd, *J* = 8,5, 2,1 Hz, 1H), 7,53 - 7,46 (m, 2H), 7,28 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 6,78 (t, *J* = 52,2 Hz, 1H), 5,56 (dd, *J* = 8,3, 6,4 Hz, 1H), 4,34 (dd, *J* = 14,0, 8,4 Hz, 1H), 4,11 (hept, *J* = 3,8 Hz, 1H), 4,04 (dd, *J* = 14,0, 6,4 Hz, 1H), 3,20 - 3,03 (m, 1H), 2,43 (d, *J* = 15,2 Hz, 1H), 2,28 (d, *J* = 15,1 Hz, 1H), 1,38 - 1,31 (m, 2H), 1,26 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,18 - 1,11 (m, 2H), 0,96 (s, 9H).
387		LCMS-ESI+: calculada para $C_{33}H_{38}ClF_2N_{10}O_3S$: 727,2 (M+H); Encontrada: 727,3 (M+H)	1H-RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,02 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,81 - 7,76 (m, 2H), 7,61 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,55 (ddd, *J* = 8,5, 2,3, 0,6 Hz, 1H), 7,53 - 7,48 (m, 2H), 7,21 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,79 (t, *J* = 52,2 Hz, 1H), 5,54 (dd, *J* = 10,0, 5,5 Hz, 1H), 4,21 (dd, *J* = 14,5, 10,1 Hz, 1H), 4,11 (dt, *J* = 7,5, 3,7 Hz, 1H), 3,93 (dd, *J* = 14,5, 5,5 Hz, 1H), 2,63 (tt, *J* = 7,5, 5,4 Hz, 1H), 2,47 (d, *J* = 15,1 Hz, 1H), 2,28 (d, *J* = 15,1 Hz, 1H), 1,40 - 1,32 (m, 2H), 1,18 - 1,00 (m, 6H), 0,98 (s, 9H).
388		LCMS-ESI+: calculada para $C_{34}H_{36}ClF_5N_{10}O_2$, 747,3 (M+H); Encontrada 747,3 (M+H)	1H-RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,05 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,84 – 7,76 (m, 2H), 7,64 – 7,47 (m, 4H), 7,26 (s, 1H), 6,79 (t, *J* = 52,2 Hz, 1H), 5,58 – 5,46 (m, 1H), 4,23 (dd, *J* = 13,9, 8,6 Hz, 1H), 4,11 (tt, *J* = 7,5, 3,8 Hz,

			1H), 3,94 (dd, *J* = 14,0, 6,1 Hz, 1H), 2,68 (d, *J* = 15,4 Hz, 1H), 2,52 (d, *J* = 15,4 Hz, 1H), 2,33 (p, *J* = 6,9 Hz, 1H), 1,39 – 1,32 (m, 2H), 1,18 – 1,12 (m, 2H), 1,16 (s, 3H) 1,09 (s, 3H), 1,02 (dd, *J* = 6,9, 1,8 Hz, 6H).
389		LCMS-ESI+: calculada para $C_{34}H_{33}ClF_8N_{10}O_2$, 801,3 (M+H); Encontrada 801,4 (M+H)	1H-RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,02 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,69 (s, 2H), 7,60 – 7,44 (m, 4H), 7,17 (s, 1H), 6,74 (t, *J* = 52,2 Hz, 1H), 5,40 - 5,35 (m, 1H), 4,37 – 4,20 (m, 1H), 4,10 (tt, *J* = 7,5, 3,8 Hz, 1H), 3,96 (dd, *J* = 13,9, 5,9 Hz, 1H), 3,21 – 3,02 (m, 1H), 2,40 - 2,35 (m, 2H), 1,38 (tdd, *J* = 5,2, 4,3, 2,0 Hz, 2H), 1,24 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,21 – 1,07 (m, 6H), 1,02 (s, 3H).
390		LCMS-ESI+: calculada para $C_{34}H_{33}ClF_8N_{10}O_2$, 801,3 (M+H); Encontrada 801,4 (M+H)	1H-RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,05 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,73-7,69 (m, 2H), 7,63 – 7,46 (m, 4H), 7,25-7,20 (m, 1H), 6,75 (t, *J* = 52,1 Hz, 1H), 5,41-5,38 (m, 1H), 4,20 - 4,15 (m, 1H), 4,10 (tt, *J* = 7,5, 3,8 Hz, 1H), 4,03 (dd, *J* = 13,8, 6,3 Hz, 1H), 3,05 - 2,95 (m, 1H), 2,35 - 2,30 (m, 2H), 1,38 - 1,30 (m, 2H), 1,27 – 1,07 (m, 8H), 1,04 (s, 3H).
391		LCMS-ESI+: calculada para $C_{33}H_{31}ClF_8N_{10}O_2$, 787,2 (M+H); Encontrada 787,3 (M+H)	1H-RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,04 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,84 – 7,75 (m, 2H), 7,65 – 7,48 (m, 4H), 7,22 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 6,79 (t, *J* = 52,2 Hz, 1H), 5,58 (dd, *J* = 8,9, 5,9 Hz, 1H), 4,33 (dd, *J* = 14,0, 9,0 Hz, 1H), 4,12 (tt, *J* = 7,5, 3,8 Hz, 1H), 3,99 (dd, *J* = 14,1, 6,0 Hz, 1H), 3,19 – 2,95 (m, 2H),

			2,76 – 2,49 (m, 2H), 1,39 – 1,32 (m, 2H), 1,20 – 1,12 (m, 6H), 1,07 (s, 3H).

Ejemplo 124: Preparación del Compuesto 392

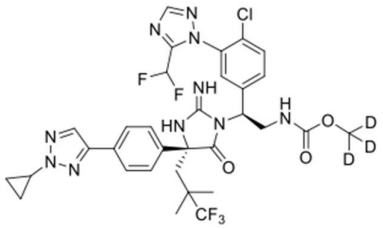


Preparación de **ciclopropil(1-(4-cloro-3-(5-(difluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)fenil) etano-1,2-diil) (*S*)-dicarbamato de *terc*-butilo**: se disolvió alcohol ciclopropílico (29,7 mg, 0,511 mmol) en DCM (3 mL) a temperatura ambiente. A esta solución, se añadieron secuencialmente DIEA (0,16 mL, 0,93 mmol) y CDI (75 mg, 0,46 mmol) y se agitó durante 25 min. Una solución de (*S*)-(2-amino-1-(4-cloro-3-(5-(difluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)fenil)etil)carbamato de *terc*-butilo (180 mg, 0,46 mmol) en DCM (2 mL) se añadió. Después de una hora, se añadió otra porción de DIEA (0,16 mL, 0,93 mmol), alcohol ciclopropílico (60 mg, 1,0 mmol) y CDI (75 mg, 0,46 mmol). Después de 17 h, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se repartió entre $NaHCO_3$ acuoso saturado y EtOAc. La fase orgánica se separó, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, EtOAc/hexanos en gradiente del 0-100% para proporcionar el producto.

El **Compuesto 392** se preparó luego de acuerdo con el procedimiento similar al **Ejemplo 123**. LCMS-ESI+: calculada para $C_{34}H_{34}ClF_5N_{10}O_3$, 761,3 (M+H); Encontrada 761,4 (M+H). 1H-RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,04 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,84 – 7,75 (m, 2H), 7,65 – 7,48 (m, 4H), 7,22 (s, 1H), 6,79 (t, *J* = 52,2 Hz, 1H), 5,54 (dd, *J* = 9,1, 5,7 Hz, 1H), 4,24 – 4,05 (m, 1H), 3,89 (dt, *J* = 14,3, 6,8 Hz, 1H), 2,72 (d, *J* = 15,4 Hz, 1H),

2,51 (d, *J* = 15,4 Hz, 1H), 1,39 – 1,32 (m, 2H), 1,17 (s, 3H), 1,16 – 1,12 (m, 2H), 1,10 (s, 3H), 0,70 – 0,55 (m, 5H).

Ejemplo 125: Preparación del Compuesto 393



Compuesto 393

El **Compuesto 393** se preparó de acuerdo con el mismo procedimiento que para preparar el **Compuesto 392**, excepto que se usó CD_3OH para preparar (metil-d3) (1-(4-cloro-3-(5-(difluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)fenil) etano-1,2-diil) (*S*)-dicarbamato de *terc*-butilo. LCMS-ESI+: calculada para $C_{32}H_{29}D_3ClF_5N_{10}O_3$, 738,3 ($M+H^+$); Encontrada 738,5 ($M+H^+$). 1H-RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,04 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,82 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,64 – 7,47 (m, 4H), 7,23 (s, 1H), 6,80 (t, *J* = 52,2 Hz, 1H), 5,61 – 5,50 (m, 1H), 4,19-4,15 (m, 1H), 4,15-4,09 (m, 1H), 3,89 (dd, *J* = 14,3, 5,8 Hz, 1H), 2,75 (d, *J* = 15,5 Hz, 1H), 2,54 (d, *J* = 15,5 Hz, 1H), 1,38 – 1,33 (m, 2H), 1,18 (s, 3H), 1,19 – 1,12 (m, 2H), 1,10 (s, 3H).

1. Ensayos biológicos

Ensayo de VIH MT-4.

Los compuestos se ensayaron en un formato de ensayo de 384 pocillos de alto rendimiento para determinar su capacidad para inhibir la replicación del VIH-1 (IIIB) en células MT-4. Los compuestos se diluyeron en serie (1:3) en DMSO en placas de polipropileno de 384 pocillos y se diluyeron 200 veces más en medio RPMI completo (10% FBS, 1% P/S) utilizando el dispensador acústico Biotek Micro Flow y Agilent ECHO. Cada placa contenía hasta 8 compuestos de prueba, con controles positivos de AZT negativos (sin control de medicamentos) y 5 μM. Las células MT-4 se pre-infectaron con 10 μL de RPMI (infección simulada) o una nueva dilución 1:250 de un concentrado de virus concentrado de VIH-1 (IIIB). Las células MT-4 infectadas y no infectadas se diluyeron adicionalmente en medios RPMI completos y se agregaron a cada

placa usando un dispensador Micro Flow. Después de 5 días de incubación en una incubadora humidificada y de temperatura controlada (37ºC), se añadió Cell Titer Glo (Promega) a las placas de ensayo para cuantificar la cantidad de luciferasa. Los valores de CE_{50} y CC_{50} se definieron como la concentración del Compuesto que causa una disminución del 50% en la señal de luminiscencia, y se calcularon utilizando un modelo de dosis-respuesta sigmoidal para generar ajustes de curva. Los datos para ciertos compuestos se presentan en la Tabla 1 a continuación.

Ensayo antiviral de alta resolución de VIH MT-4

El protocolo de ensayo es idéntico al descrito para el ensayo antiviral MT-4 con los siguientes cambios: Cada medicamento se ejecuta en 2 series de cuadruplicados con diferentes concentraciones iniciales para cada serie y 19 diluciones de 1,5 veces realizadas en la placa. Esto resulta en una curva de inhibición con 40 puntos de datos para cada compuesto. Los datos se analizan y los coeficientes de Hill se determinan en Graph Pad Prism (San Diego, CA). Las CC_{95} se determinaron mediante la fórmula $CE_{95} = (19)^{1/\text{coeficiente de Hill}} \times CE_{50}$. Los valores de HD se determinaron para ciertos compuestos y se informaron en la Tabla 1 a continuación como un ejemplo ilustrativo.

Protocolo de Estabilidad Microsomal del Hígado

Los Compuestos de prueba y un Compuesto de control (verapamil) se probaron en 3 especies diferentes en conjuntos duplicados.

Condiciones generales:

Concentración del compuesto de ensayo: 1 μM; Concentración de proteínas: 0,5 mg/mL (para microsomas de hígado humano, de rata y humano); Cofactor: solución de Sistema de Regeneración-NADPH (NRS, por sus siglas en inglés); Puntos de tiempo: 2, 12, 25, 45 y 65 minutos.

Composición de reacción (en cada pozo de incubación) contiene:

5 μL de compuesto (50 μM de solución madre, 50:50 ACN:H_2O)

25 μL de solución NRS

6,25 μL 20 mg/mL microsomas de hígado

213,75 µL KPO_4 100 mM, pH 7,4

---

250 Volumen total µL

A una temperatura de incubación de 37°C, la reacción se inició con la adición del Sistema de Regeneración-NADPH, en cada punto de tiempo, se retiraron 25 µL L de la mezcla de reacción y se agregaron a una placa con 225 µL L de solución de enfriamiento (50% de MeOH, 25% ACN, 25% H_2O y 200 nM labetalol como estándar interno). Después de agitar las placas, se centrifugaron durante 30 minutos para eliminar las proteínas. Se retiraron aproximadamente 100 µl de sobrenadante a una placa nueva y se diluyeron con 150 µl de agua. Se inyectaron aproximadamente 20 µL de la mezcla en el sistema LC/MS/MS para monitorear la respuesta del compuesto. Se usó el t1/2 medido in vitro para calcular los valores de Clint.

Las vidas medias de atazanavir y darunavir medidas en este ensayo con microsomas hepáticos humanos fueron de 26 a 107 minutos y de 16 a 32 minutos, respectivamente. Los siguientes compuestos fueron ≥395 min: Compuestos 17, 20, 34, 72, 78, 89, 91, 97, 105, 110, 129, 131, 134, 135, 146, 152, 153, 154, 155, 160, 163, 179, 182, 194, 195, 217, 223, 224, 236, 242, 270, 278, 289, 290, 291, 295, 303, 308, 311, 312, 317, 331, 336, 339, 344, 345, 350, 351, 352, 359, 360, 361, 363, 372, 380, 387, 389, 391 y 392.

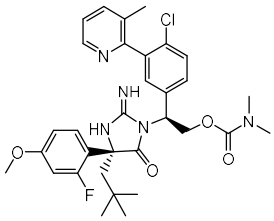
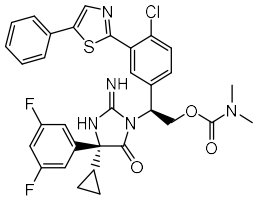
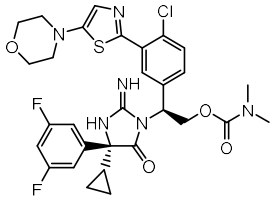
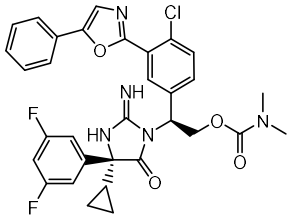
Actividad de Inhibición de la Enzima Proteasa (IP) del VIH

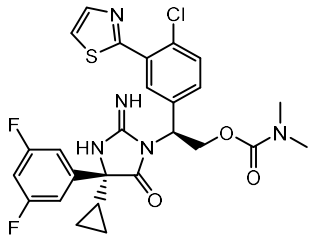
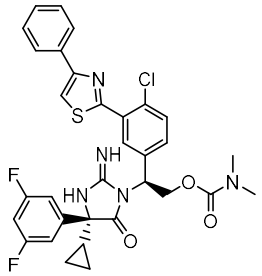
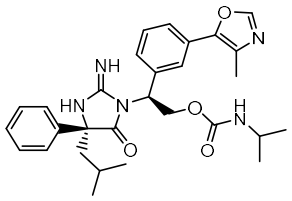
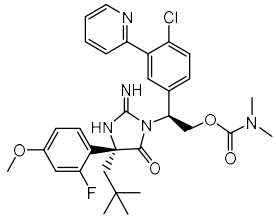
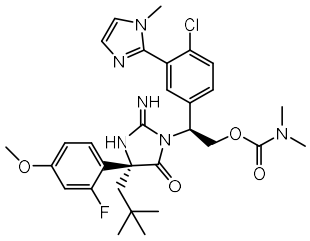
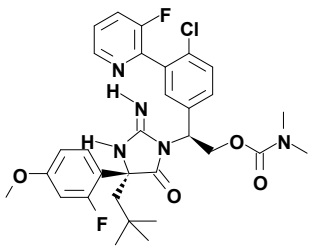
La potencia del inhibidor contra la proteasa del VIH se midió utilizando un ensayo enzimático con una lectura fluorogénica. A un tampón de reacción que contenía acetato de amonio 100 mM a pH 5,3, se añadió NaCl 100 mM, EDTA 1 mM, DTT 1 mM, BSA 0,25 mg/mL y DMSO al 1% 10 nM de proteasa de VIH recombinante (concentración basada en monómero de proteína) y Compuesto de ensayo en una de varias concentraciones. Después de una preincubación de 10 minutos, la reacción enzimática se inició mediante la adición del sustrato fluorogénico (2-aminobenzoilo) Thr-Ile-Nle-(p-nitro) Phe-Gln-Arg (Bachem) (SEC ID NO: 1) hasta una concentración final de 40 µM. El volumen total de la solución de ensayo fue de 100 L. La reacción se midió durante 10 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

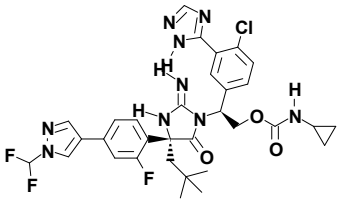
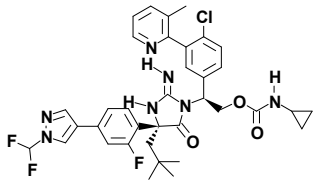
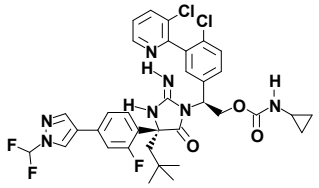
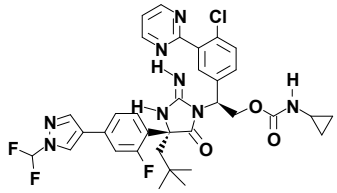
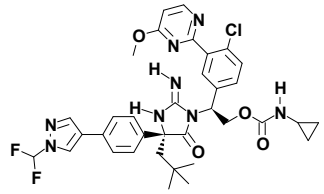
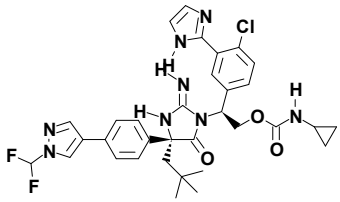
las curvas de progreso fueron la medida de las tasas de reacción. Las velocidades de reacción se representaron en función de la concentración del inhibidor, y los datos se ajustaron con un ajuste logístico de cuatro parámetros utilizando el software Graphpad PRISM para obtener los valores de CI_{50}. Los datos para ciertos Compuestos se presentan en la Tabla 1 a continuación.

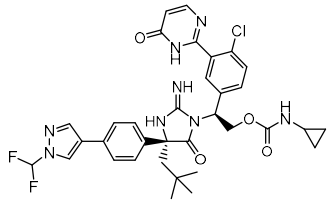
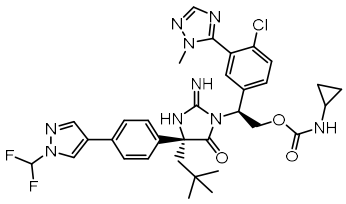
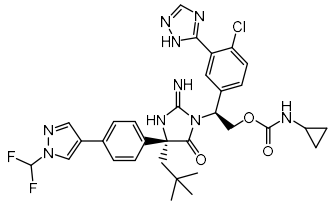
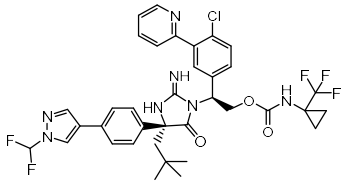
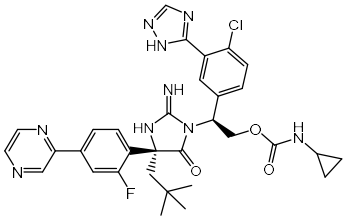
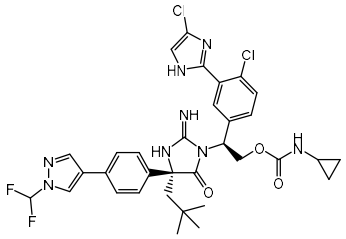
Los Compuestos se seleccionaron de acuerdo con los Ensayos Biológicos. La actividad está listada en la Tabla 1.

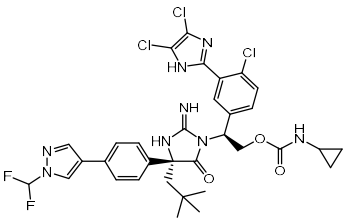
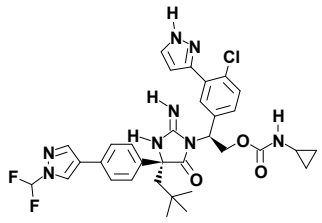
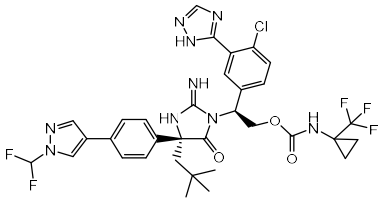
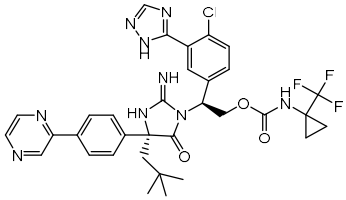
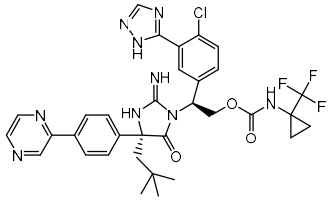
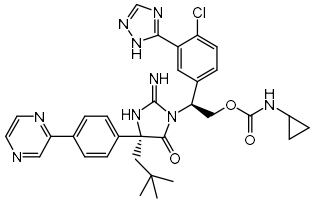
TABLA 1:

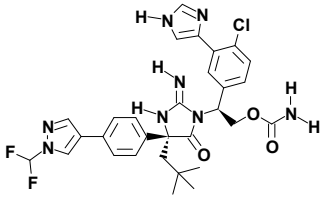
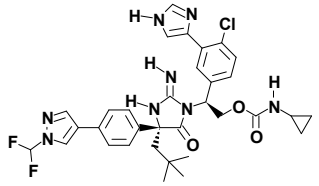
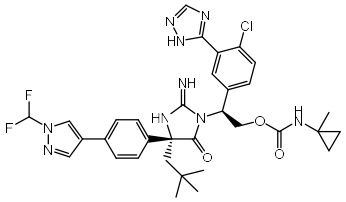
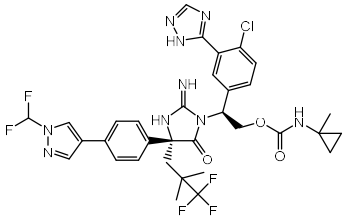
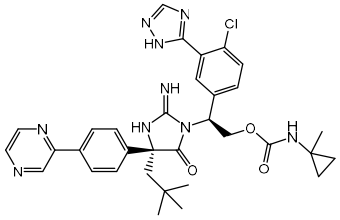
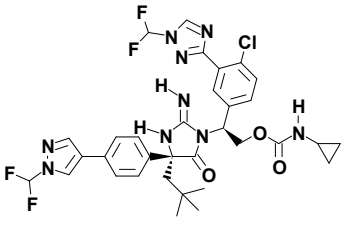
COMPUESTO #	**ESTRUCTURA**	**IP HIV CI_{50} (nM)**	**MT4 CE_{50} (nM)**
1		2,8	64,573
2		276,5	3004,3
3		640,9	5714,3
4		436,5	3620,3

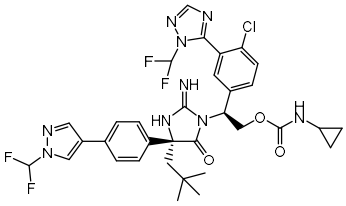
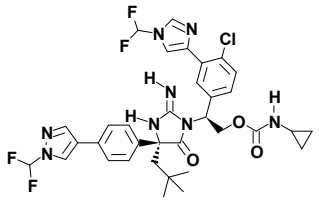
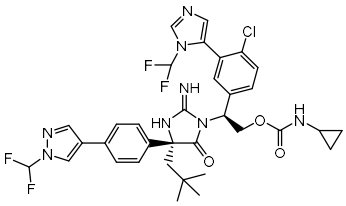
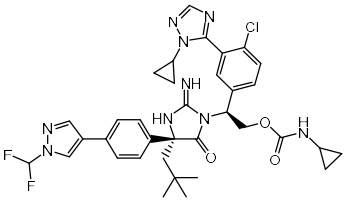
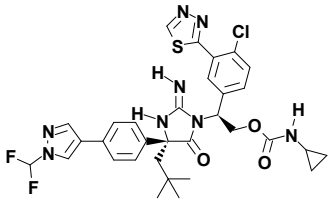
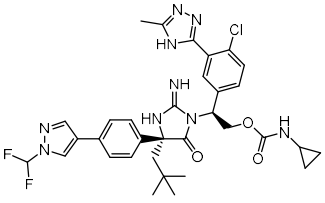
5		2139,4	5714,3
6		8971,1	5714,3
7		894,4	57143
8		3,6	277,33
9		226,6	1690,4
10		1,7	91,926

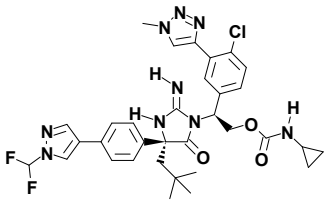
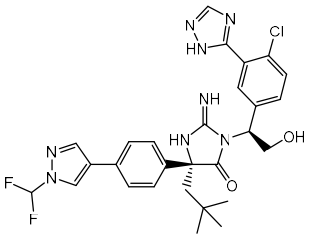
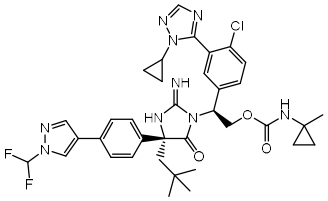
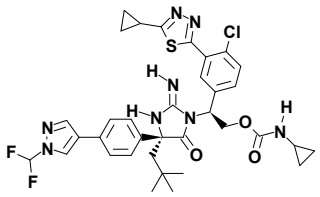
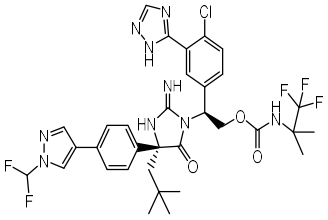
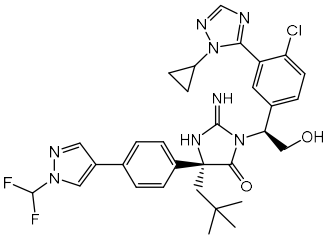
11		2,3	35,514
12		1,7	22,227
13		11,8	310,07
14		3,1	68,587
15		4,3	229,6
16		2,1	11,411

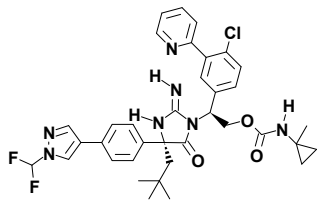
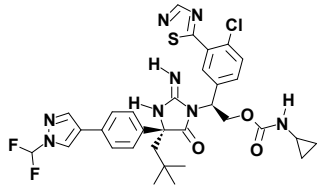
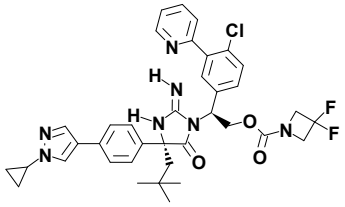
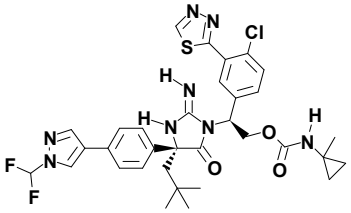
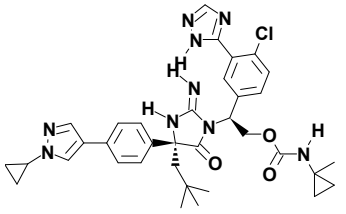
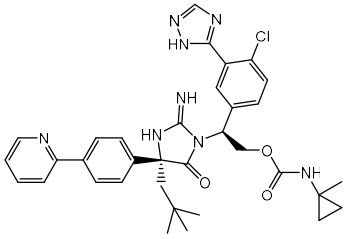
17		1,7	556,33
18		1,7	9,56
19		1,8	49,945
20		3,4	76,709
21		2,2	63,756
22		4,6	

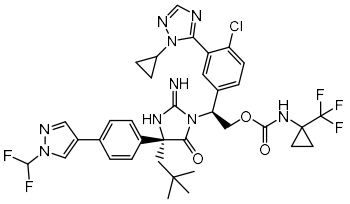
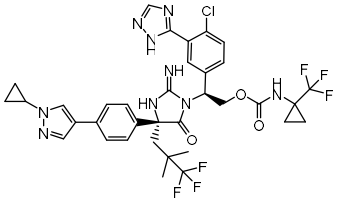
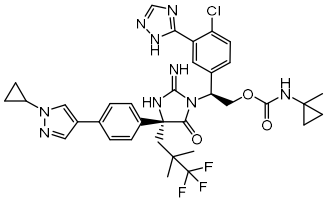
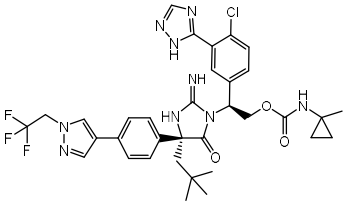
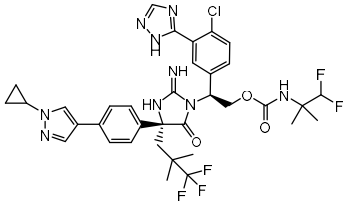
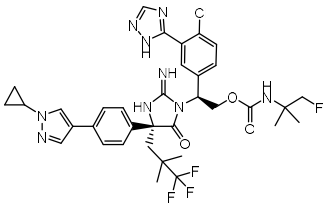
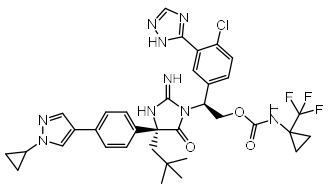
23		7,4	70,351
24		1,7	68,172
25		2,0	52,704
26		3,1	101,5
27		1,8	80,431
28		1,7	91,697

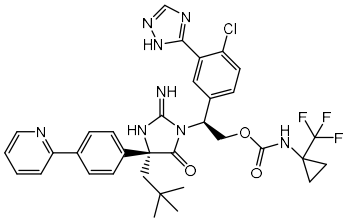
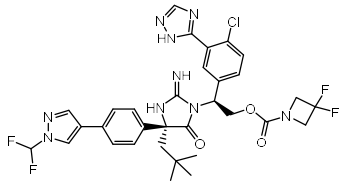
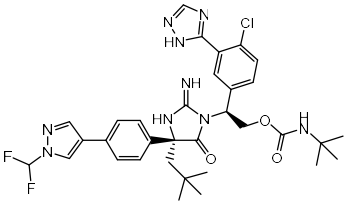
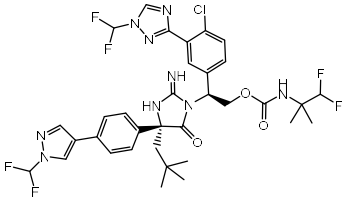
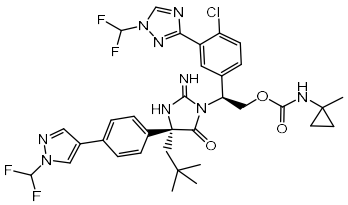
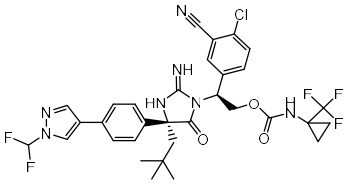
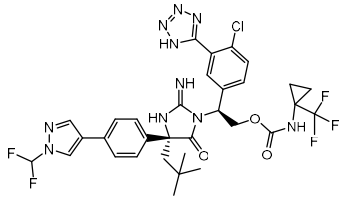
29		6,4	228,46
30		3,3	120,2
31		1,7	50,96
32		1,7	69,177
33		1,8	37,162
34		3,4	38,727

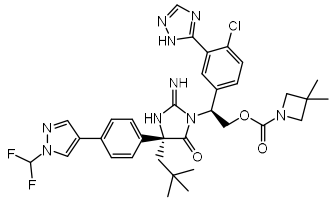
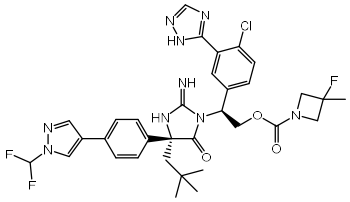
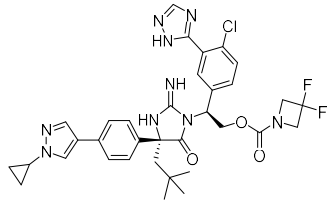
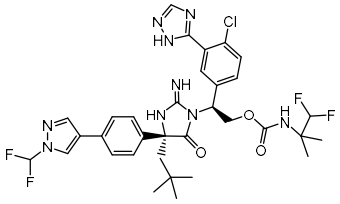
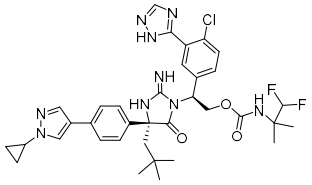
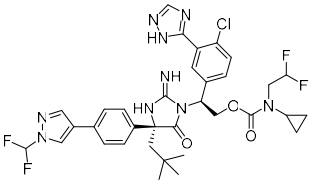
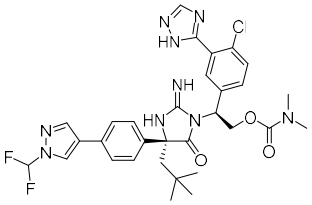
35		4,1	98,1
36		1,7	89,3
37		15,3	218,97
38		1,7	9,829
39		1,7	29,779
40		2,3	84,148

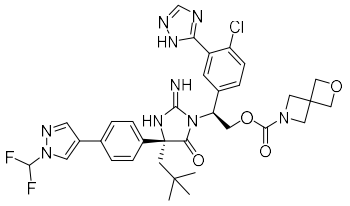
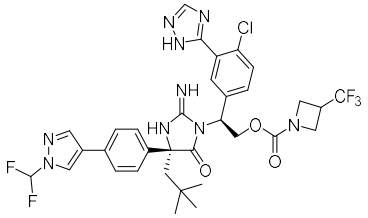
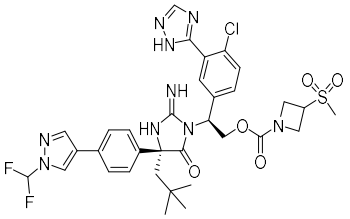
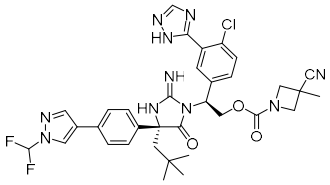
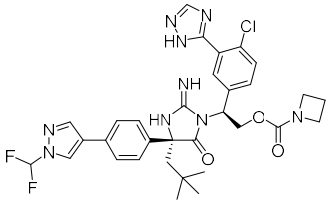
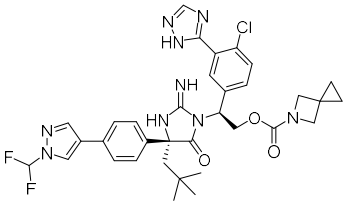
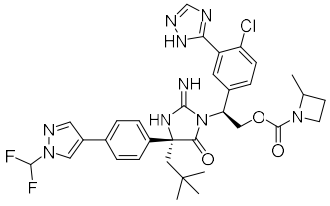
41		1,8	18,075
42		3,5	102,68
43		1,7	8,178
44		2,9	246,47
45		1,7	31,722
46		10,7	37,627

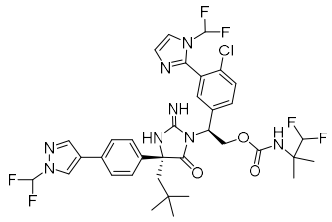
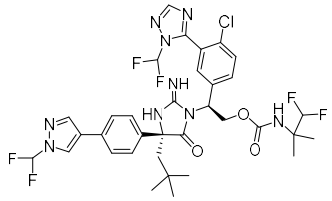
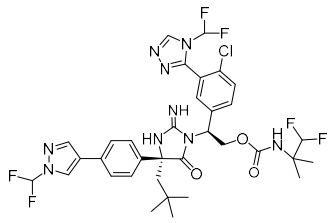
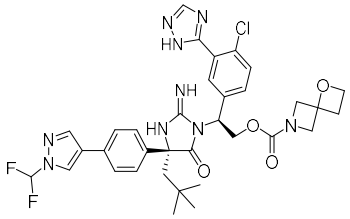
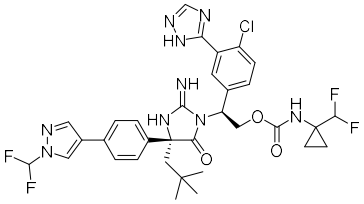
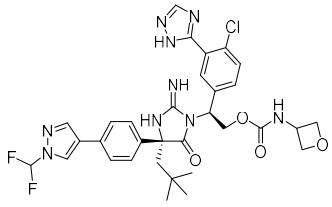
47		3,5	60,914
48		10,5	80,001
49		1,7	68,123
50		27,7	27,652
51		33,6	33,594
52		41,9	41,931

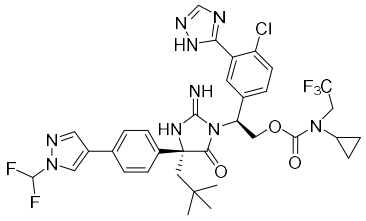
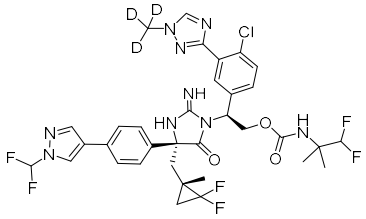
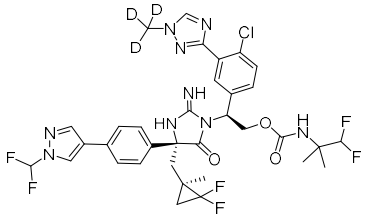
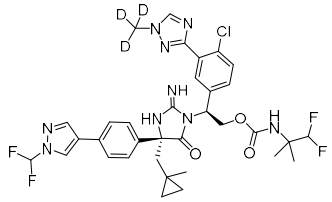
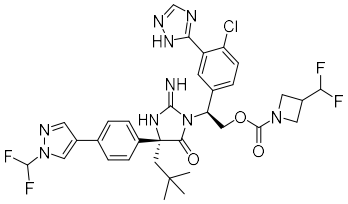
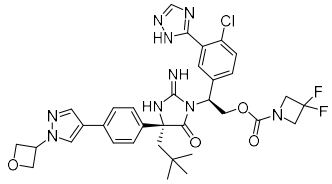
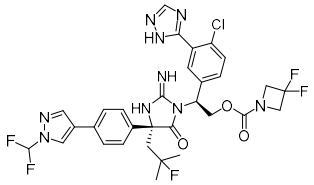
53		16,2	16,222
54		83,2	83,226
55		50,4	50,4
56		62,9	62,919
57		37,2	37,237
58		35,4	35,376
59		31,6	31,554

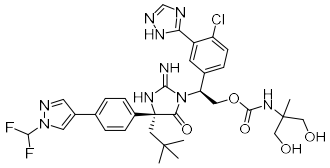
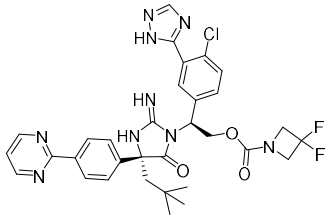
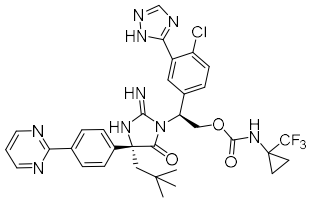
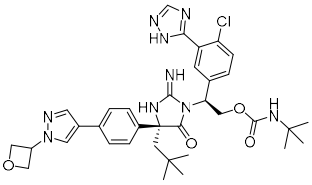
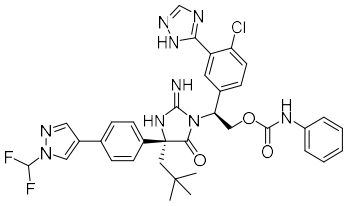
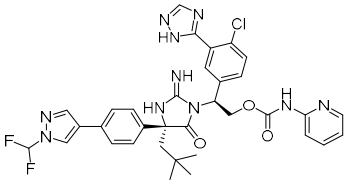
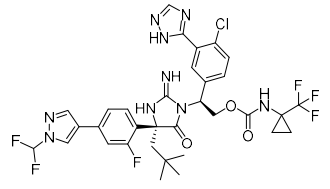
60		2,8	28,497
67		2,0	20,825
68		2,2	21,609
69		2,6	32,568
70		5,1	29,399
71		40,4	323,93
72		59,2	5714,3

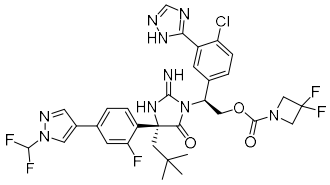
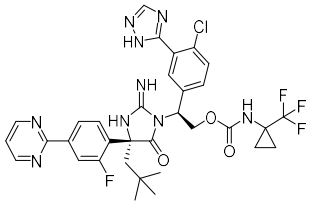
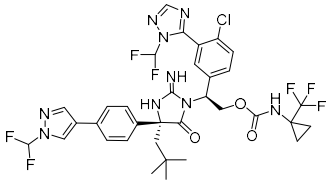
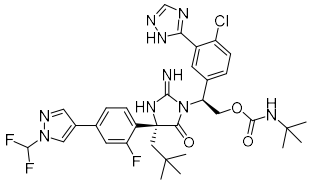
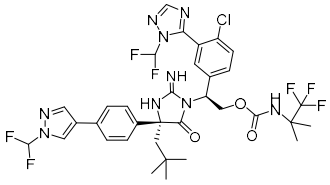
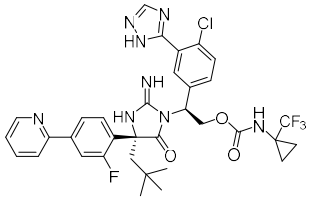
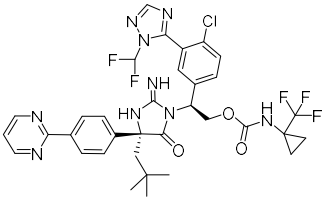
75		2,0	30,478
76		2,2	34,827
77		2,2	38,942
78		3,1	74,865
79		3,2	64,485
80		3,2	28,822
81		1,8	31,554

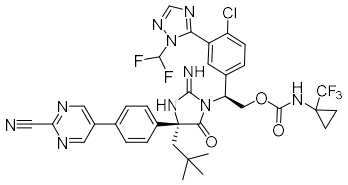
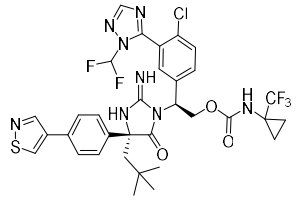
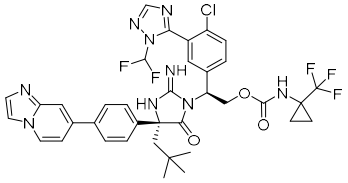
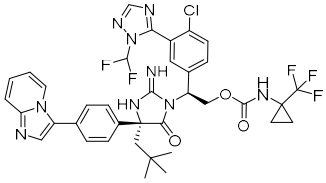
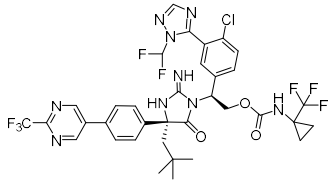
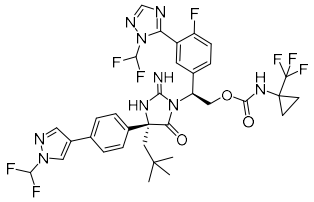
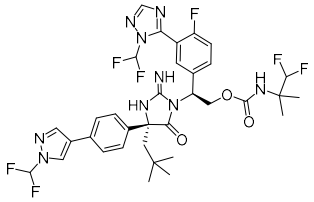
82		2,2	180,16
83		2,2	33,356
84		2,0	1053
85		1,7	112,2
86		2,0	35,407
87		1,8	38,484
88		2,0	24,265

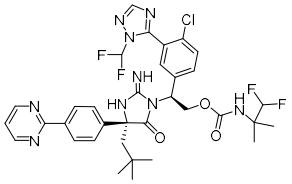
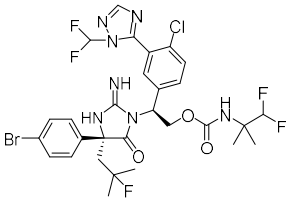
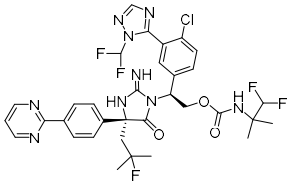
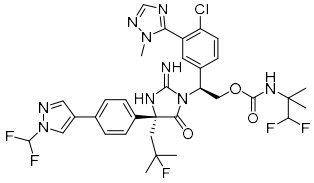
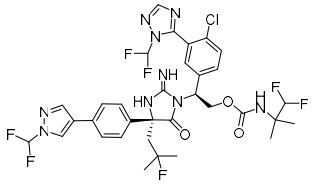
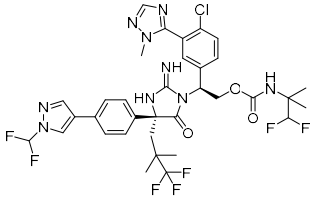
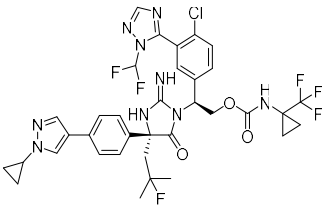
89		3,0	34,369
90		2,0	12,208
91		23,8	200,45
92		1,9	112,63
93		3,0	104,73
94		1,8	341,45

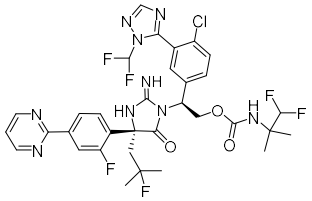
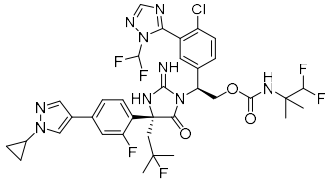
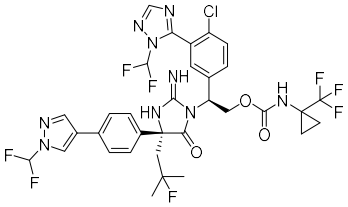
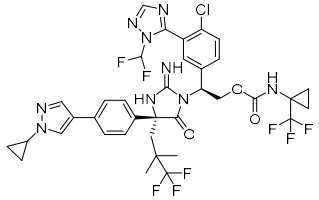
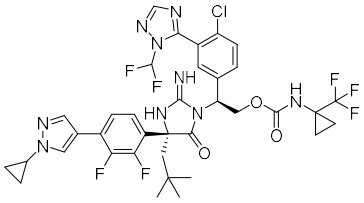
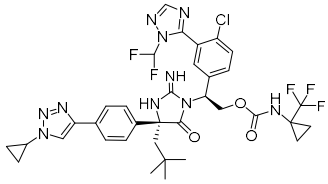
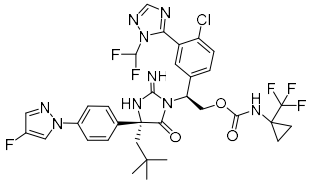
95		2,8	30,408
96			83,674
97			18,897
98			51,971
99		2,0	65,662
100		2,5	170,91
101		2,8	65,927

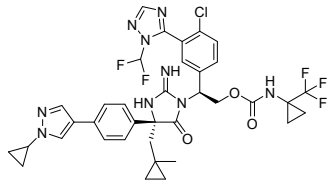
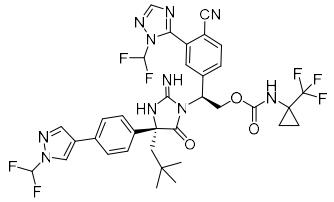
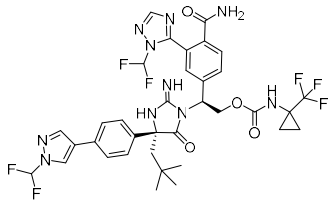
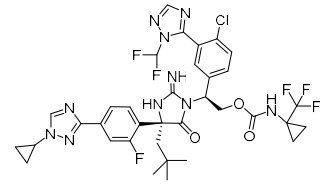
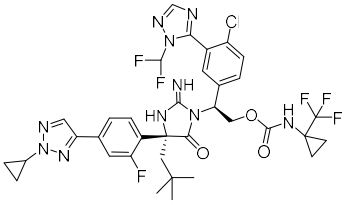
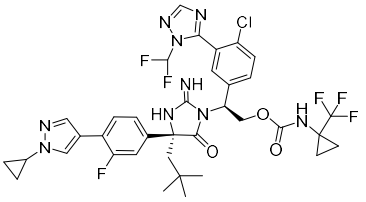
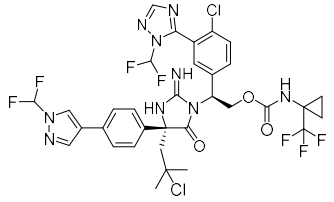
102		14,3	196,01
104		2,5	33,528
105		2,0	36,676
106		2,3	100,91
107		2,9	49,098
108		3,5	85,78
110		2,8	96,036

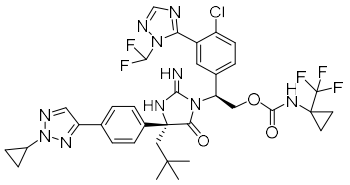
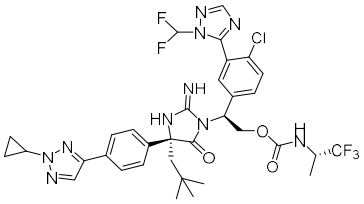
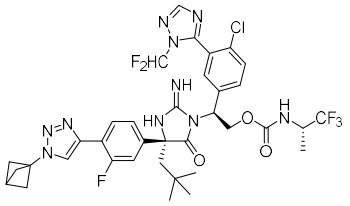
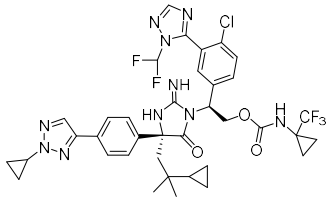
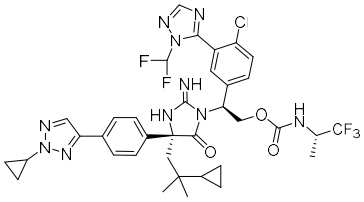
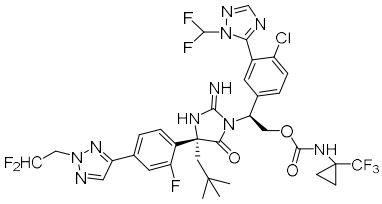
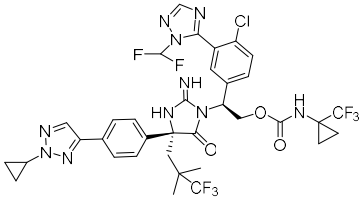
111		2,0	40,397
112		3,4	40,401
113		2,1	7,751
114		2,5	40,582
115		2,4	11,729
116		2,7	42,627
117		2,1	6,812

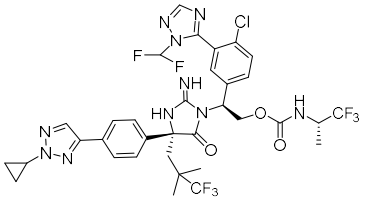
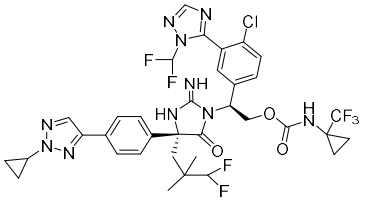
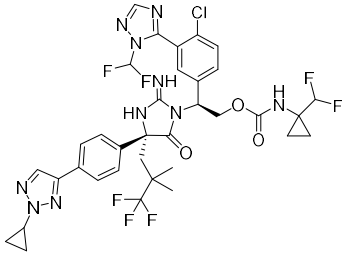
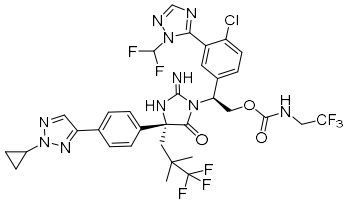
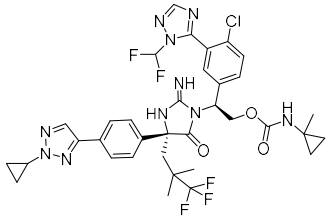
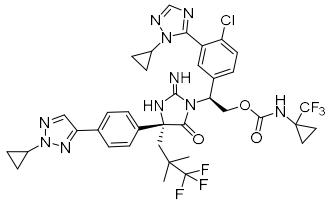
118		3,1	16,367
119		2,4	10,311
120		2,9	27,759
121		2,7	21,045
122		3,5	25,405
123		5,9	28,13
124		6,9	65,302

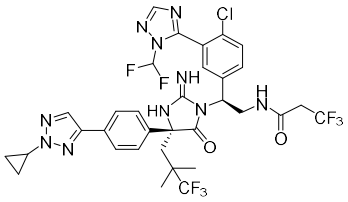
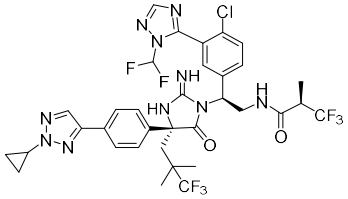
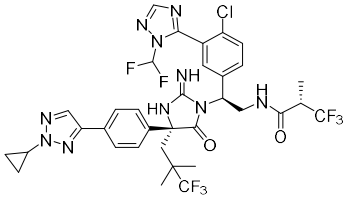
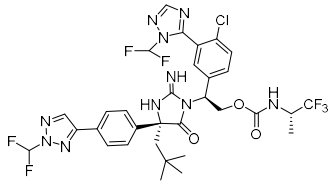
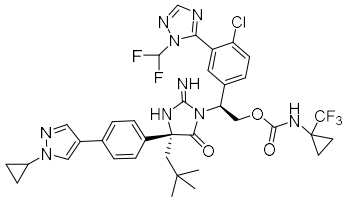
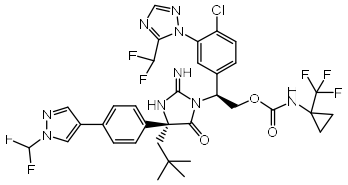
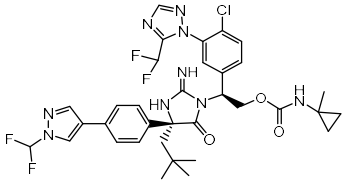
125		2,8	12,012
126		11,6	242,17
127		3,7	27,544
128		13,7	85,01
129		4,8	27,31
130		5,4	18,656
131		2,8	20,8

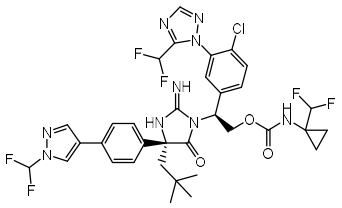
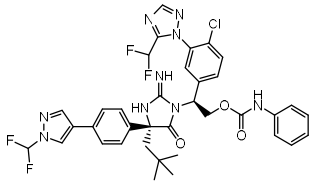
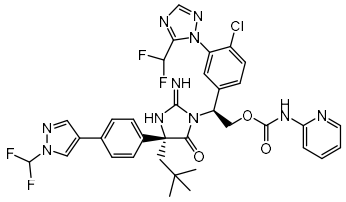
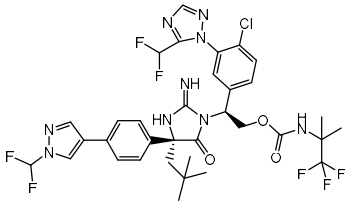
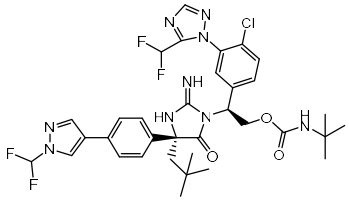
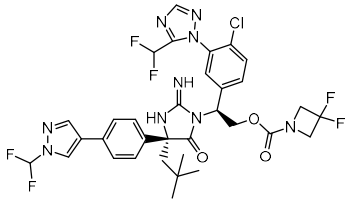
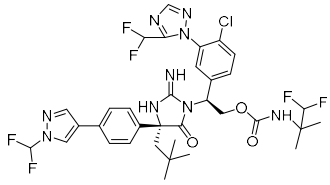
132		3,2	48,038
133		3,6	35,051
134		3,5	18,503
135		2,8	13,593
136		2,7	7,906
137		2,3	19,533
138		2,5	11,528

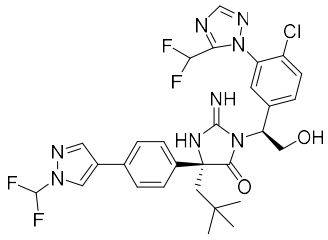
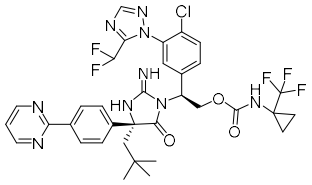
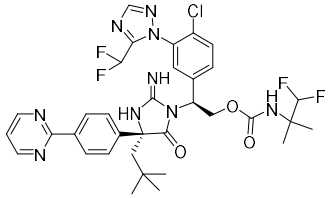
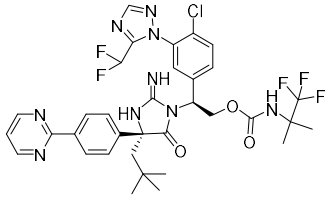
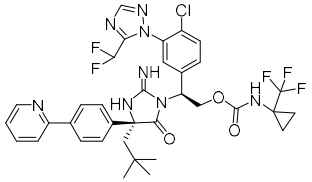
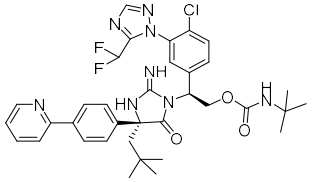
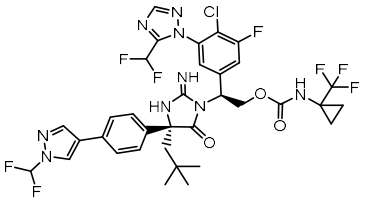
139		3,6	28,073
140		3,2	265,53
141		3,7	1023,1
142		2,1	10,102
143		2,3	9,593
144		2,1	7,924
145		7,9	228,1

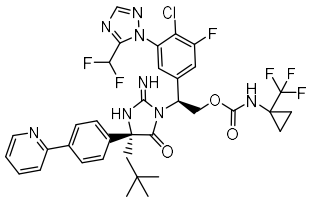
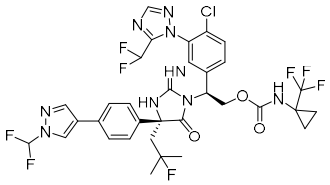
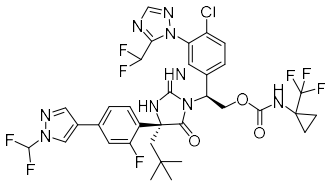
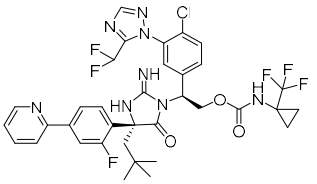
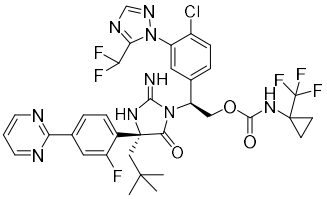
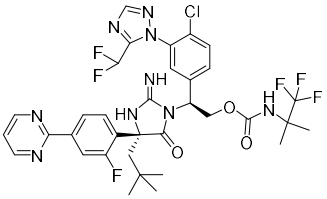
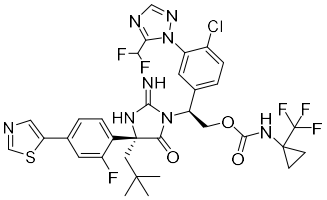
146		3,5	10,319
147		2,3	7,929
148		1,7	13,832
149		2,6	11,936
150		2,7	9,92
151		1,8	7,552
152		2,4	12,976

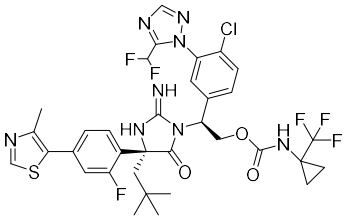
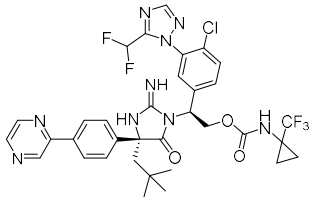
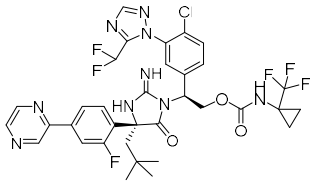
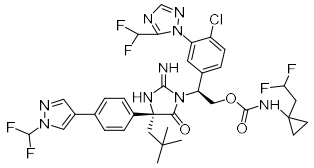
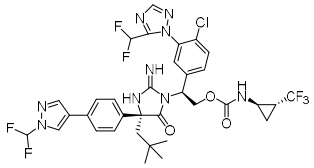
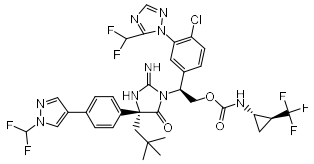
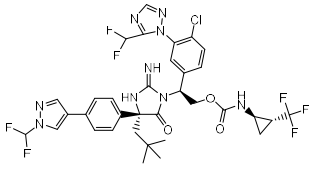
153		2,1	14,014
154		3,9	19,732
155		2,0	9,87
156		2,7	11,051
157		2,4	7,641
159		2,8	10,926

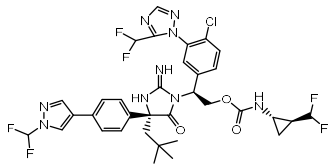
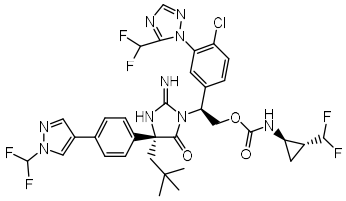
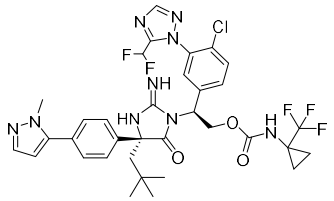
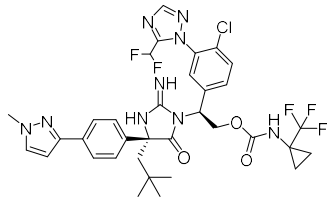
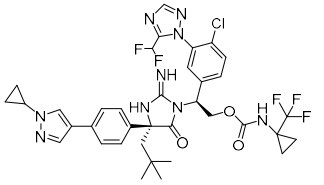
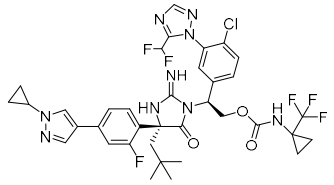
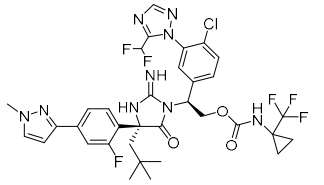
160		3,4	12,575
161		4,4	14,272
162		4,4	20,977
163		2,5	9,061
164		2,6	16,521
177		1,9	9,813
178		1,9	9,995

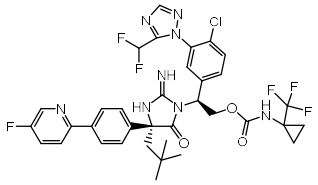
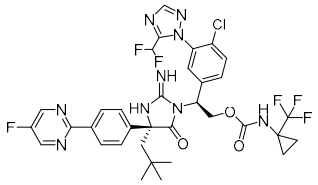
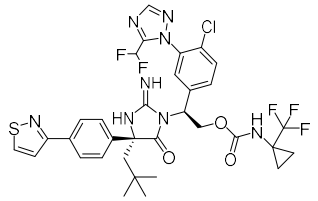
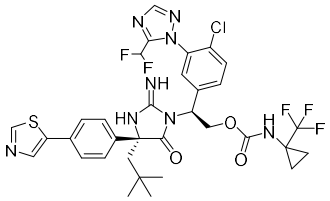
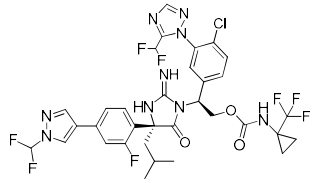
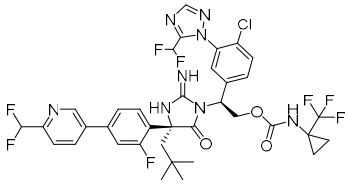
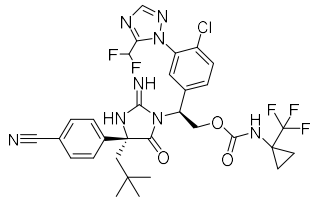
179		2,3	9,367
180		2,6	23,665
181		3,2	28,956
182		2,0	12,044
183		2,0	12,002
184		2,0	9,928
185		1,8	12,64

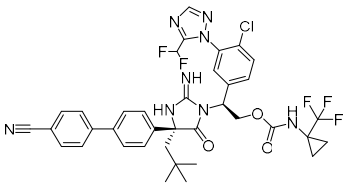
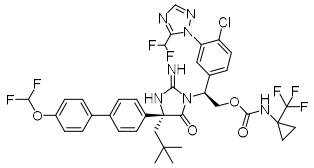
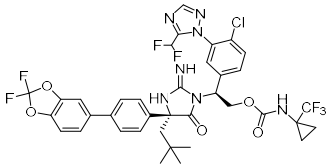
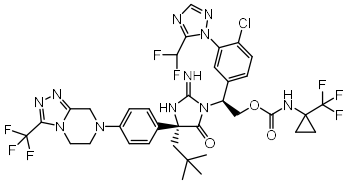
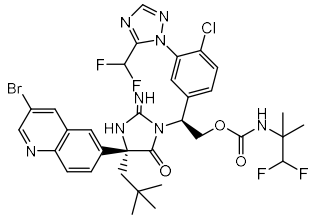
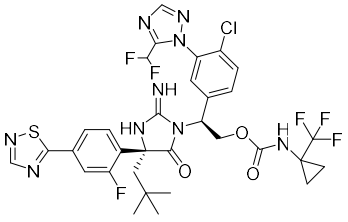
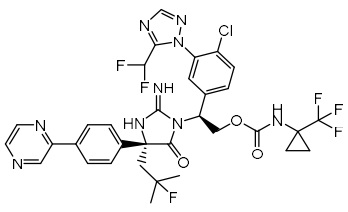
186		10,2	80,195
187		2,2	11,591
188		2,2	9,904
189		2,0	9,12
190		2,6	22,568
191		2,3	9,69
192		3,4	61,926

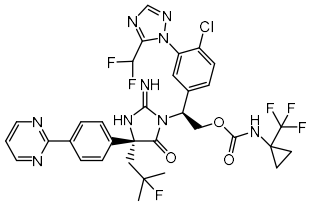
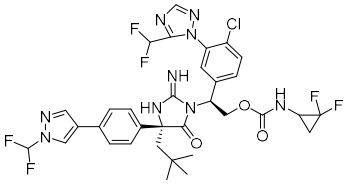
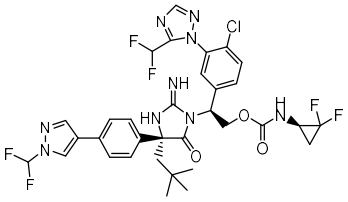
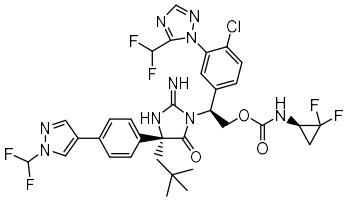
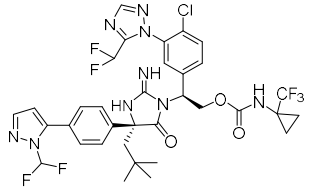
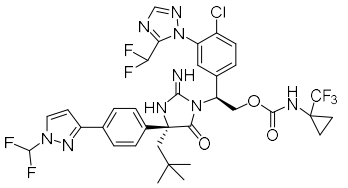
193		4,5	88,272
194		2,3	14,819
195		2,5	10,503
196		2,5	12,708
197		2,3	11,166
198		2,1	11,529
199		2,2	7,596

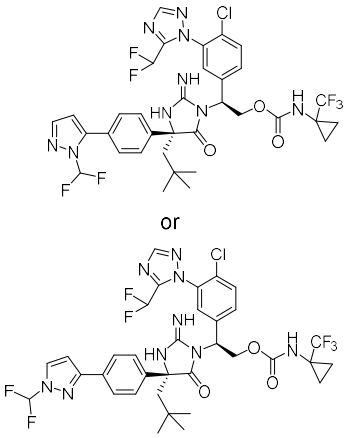
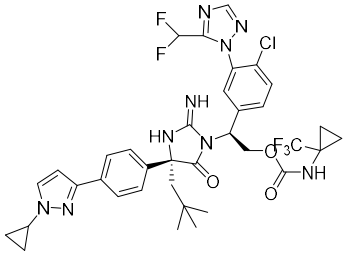
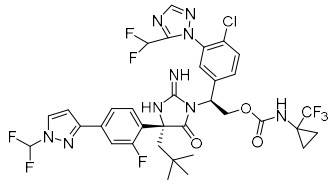
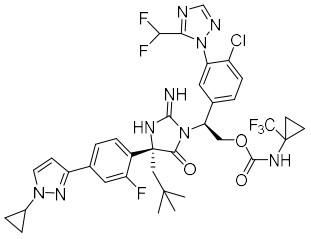
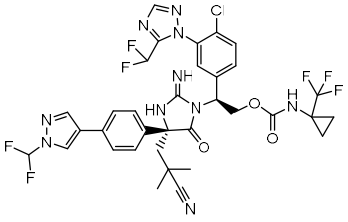
200		2,8	26,166
201		9,3	9,263
202		8,7	8,67
203		8,8	8,786
204		9,3	9,261
330		22,2	22,182
331		2,7	16,447

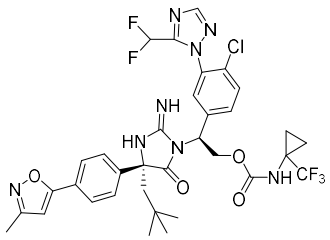
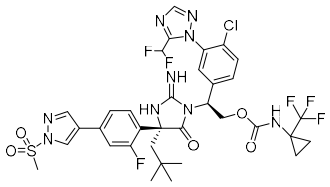
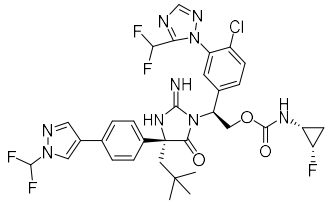
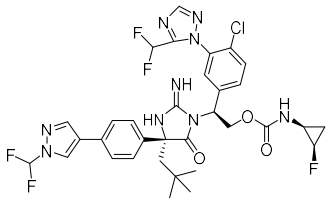
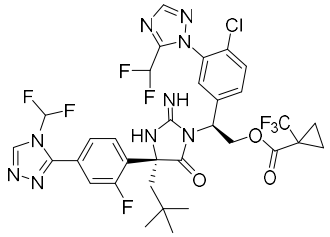
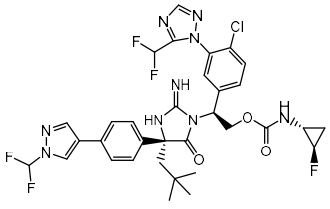
332		3,6	12,255
333		2,7	10,507
205		2,5	20,179
206		2,1	6,737
207		2,2	13,931
209		2,6	14,716
210		2,5	6,941

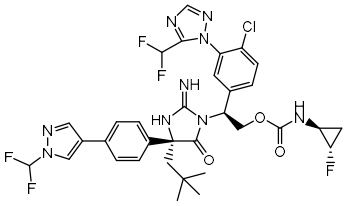
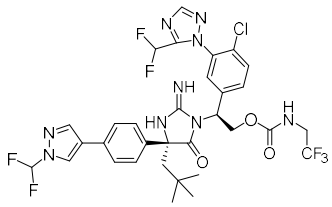
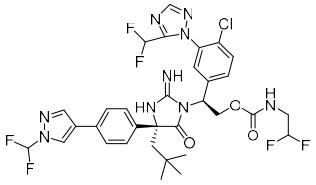
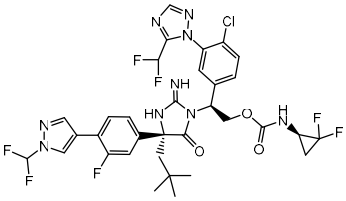
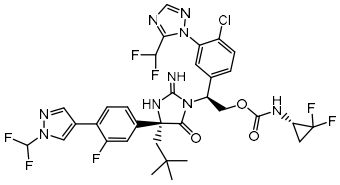
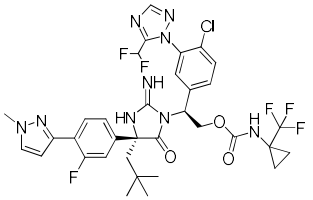
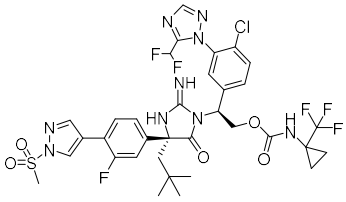
274		2,9	11,125
275		2,0	12,839
276		4,9	12,503
277		3,0	6,991
278		2,5	23,618
279		3,4	23,544
280		3,3	20,68

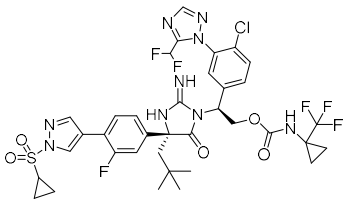
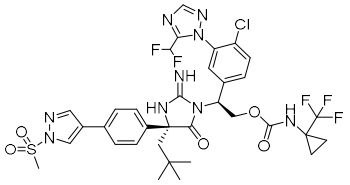
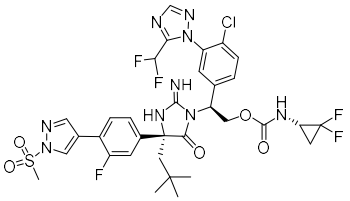
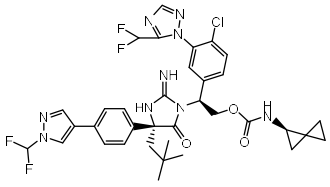
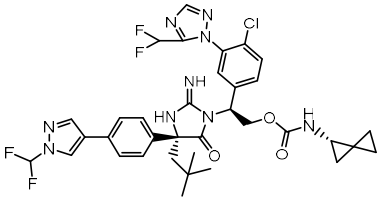
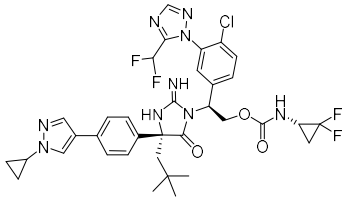
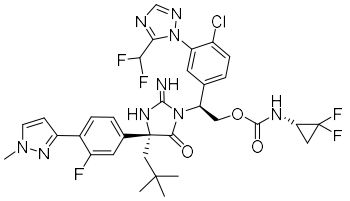
281		1,7	22,22
282		3,7	62,021
283		5,8	113,43
326		2,8	52,935
327		3,8	30,749
284		4,2	11,366
328		3,1	22,435

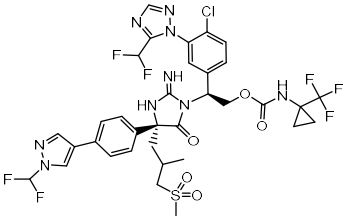
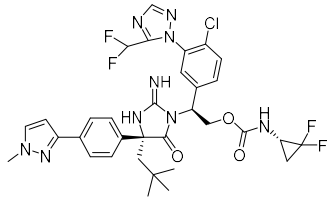
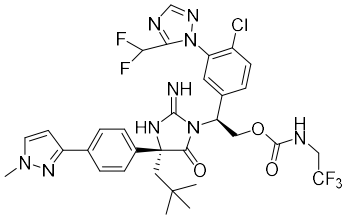
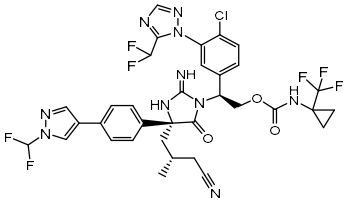
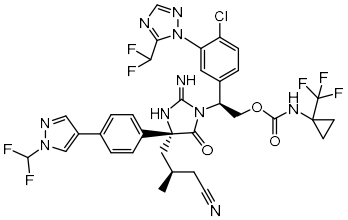
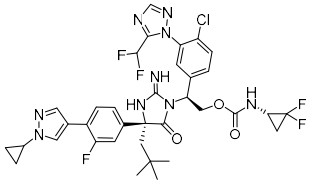
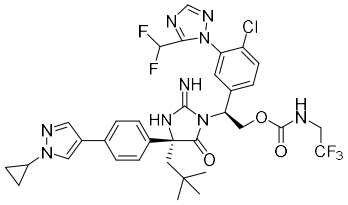
329		2,9	23,02
211		2,5	10,822
334		2,4	8,978
335		2,1	5,594
212	 or 	2,8	11,884

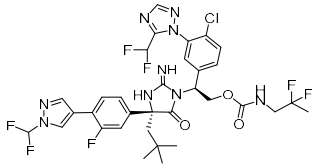
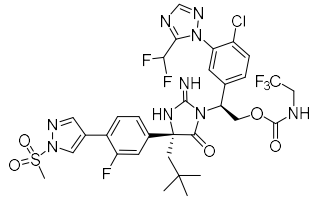
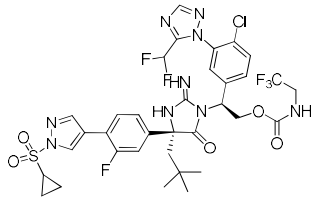
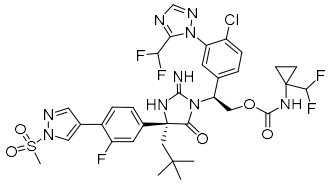
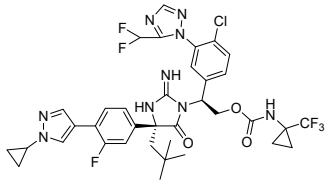
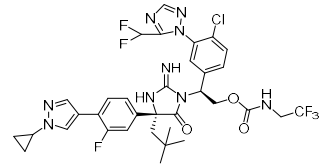
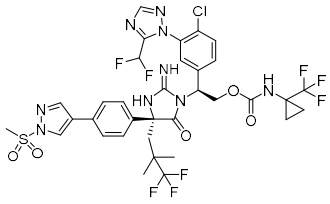
213		3,0	25,525
214		3,0	11,482
285		5,3	16,751
215		3,3	18,454
336		3,1	74,7

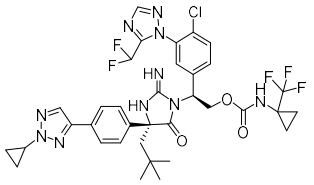
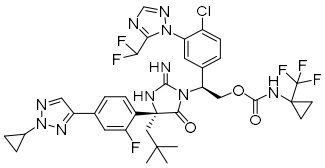
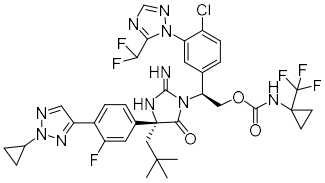
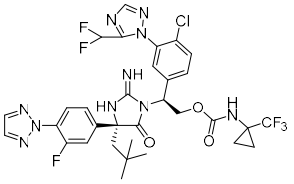
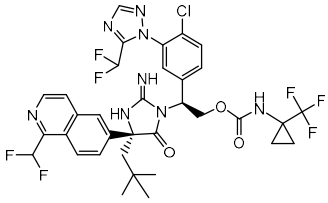
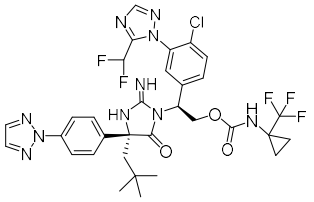
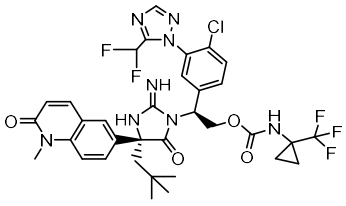
216		2,9	9,74
286		2,4	9,611
287		2,1	7,548
288		2,0	6,069
217		5,0	76,711
337		2,1	9,751

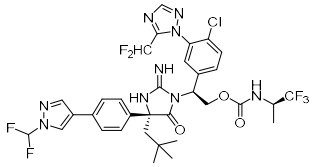
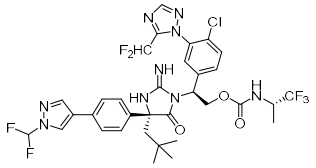
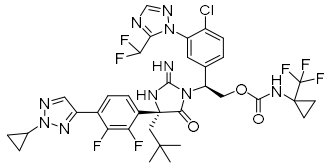
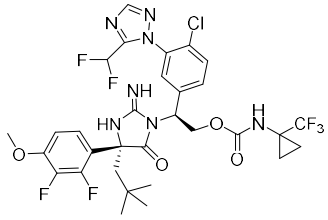
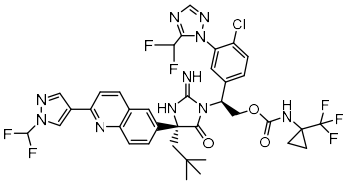
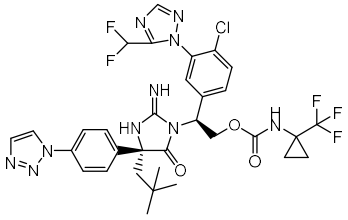
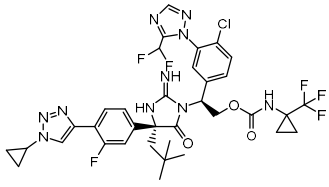
338		2,0	9,941
218		2,3	9,886
219		2,2	8,801
339		1,8	9,092
340		1,7	6,674
289		1,7	8,255
290		3,2	11,647

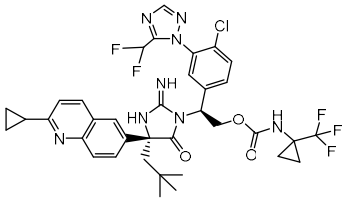
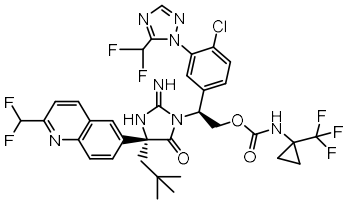
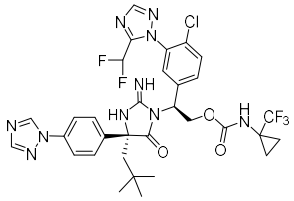
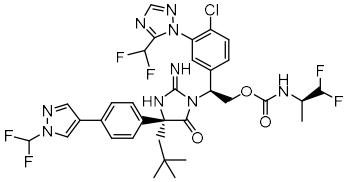
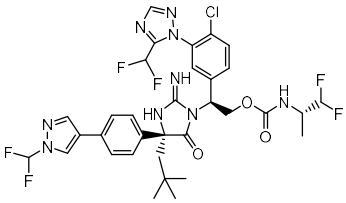
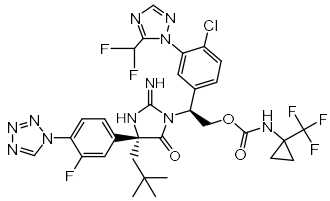
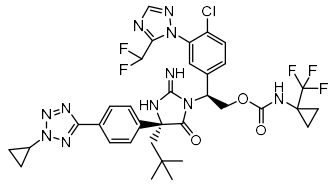
291		3,2	11,751
292		2,0	14,223
293		3,4	10,5
341		3,2	8,538
342		3,0	8,921
294		2,8	8,739
295		2,8	7,33

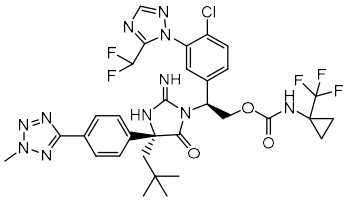
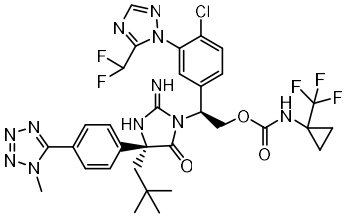
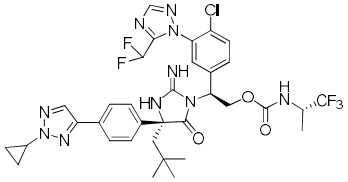
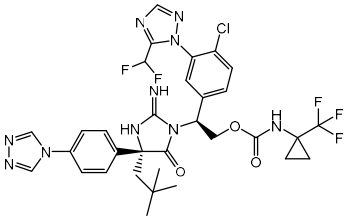
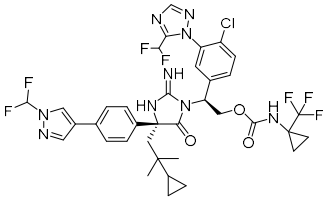
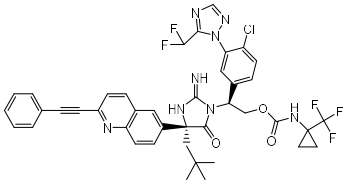
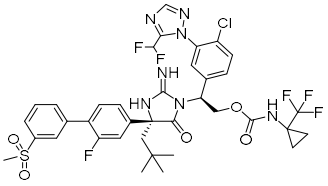
345		13,2	133,96
296		2,3	8,575
297		2,7	10,338
346		4,7	31,866
347		4,3	31,975
298		2,9	7,83
221		3,6	15,45

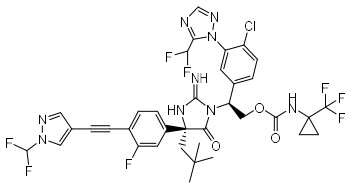
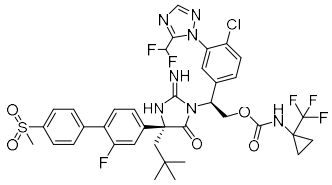
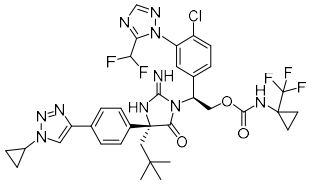
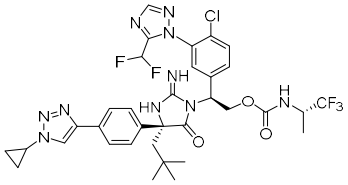
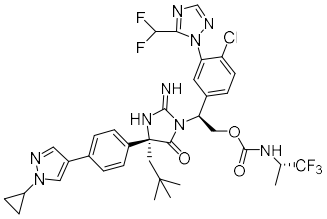
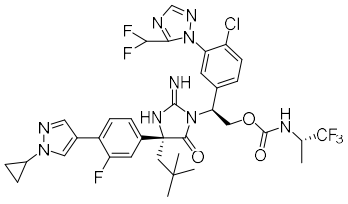
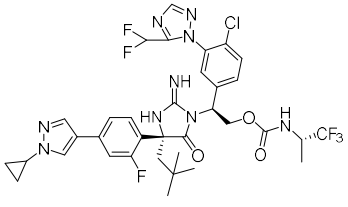
299		3,4	13,03
300		2,9	12,52
302		2,8	18,137
303			11,173
306			10,915
307		3,2	12,65
308		3,2	16,344

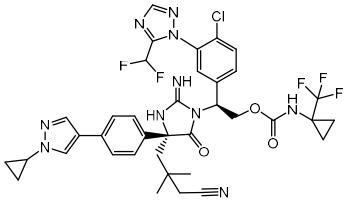
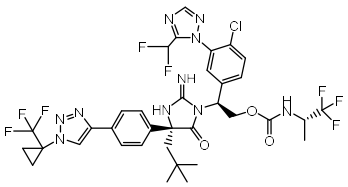
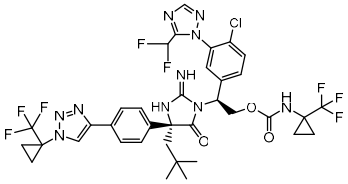
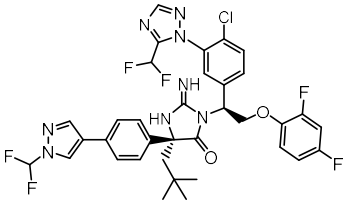
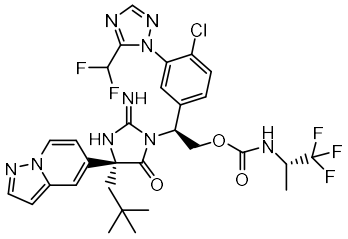
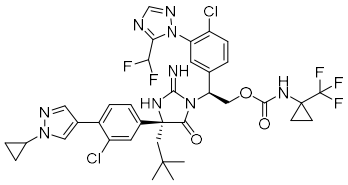
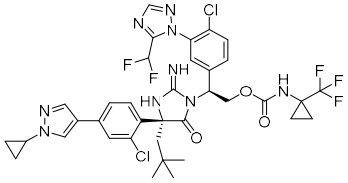
223		3,3	13,13
224		3,9	19,538
225		2,8	17,417
309		3,4	13,367
348		4,7	7,458
226		4,4	10,558
349		3,2	36,043

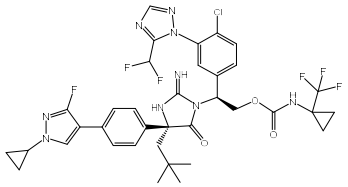
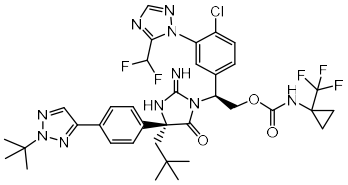
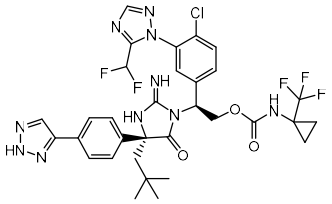
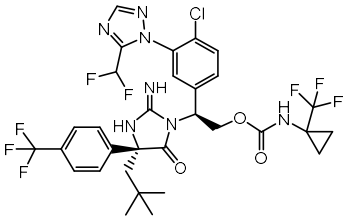
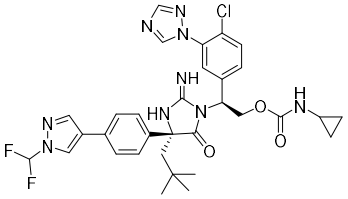
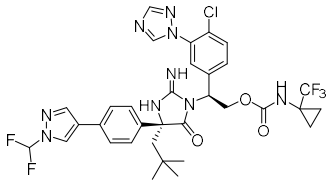
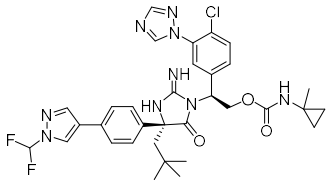
310		3,9	20,251
311		3,3	7,013
227		4,2	25,408
228		4,8	14,313
350		3,2	8,902
351		2,4	17,867
352		2,8	10,911

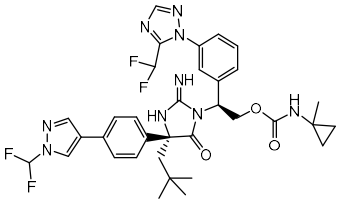
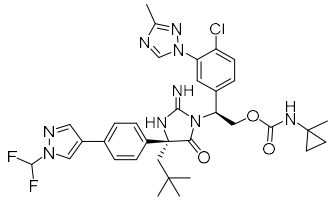
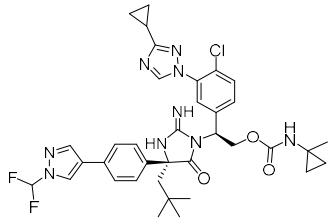
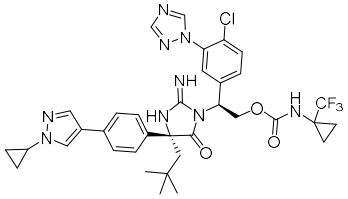
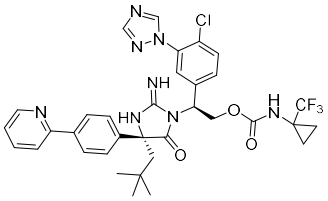
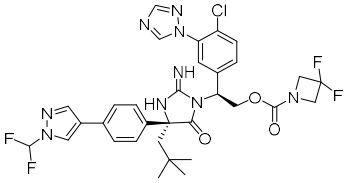
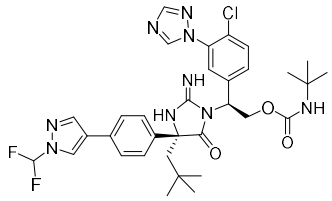
353		2,4	8,594
354		2,4	5,057
229		3,5	27,626
343		3,3	17,022
344		2,9	12,061
355		3,2	24,641
356		2,5	19,493

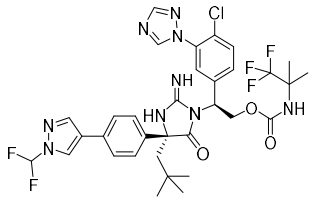
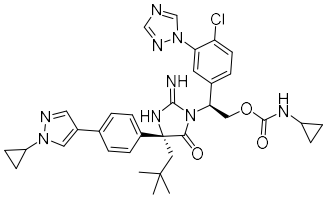
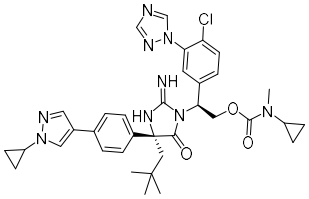
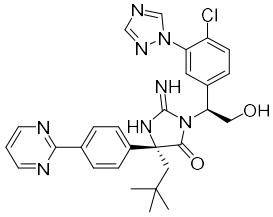
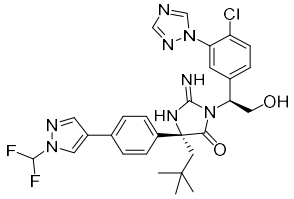
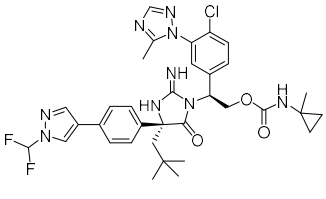
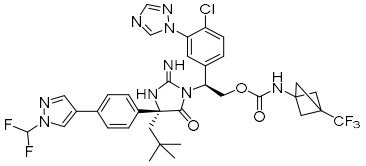
357		2,5	10,575
358		4,4	76,2
230		2,1	7,623
359		3,1	424,08
231		2,2	12,197
360		3,6	79,869
312		2,7	27,755

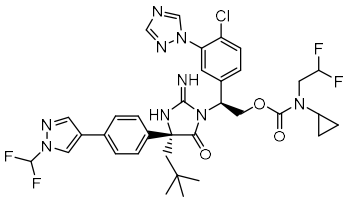
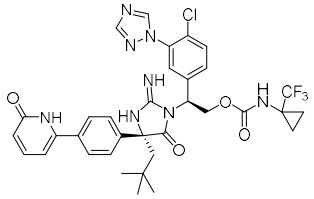
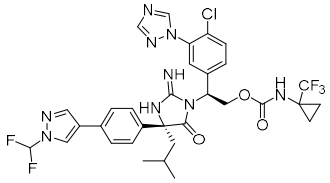
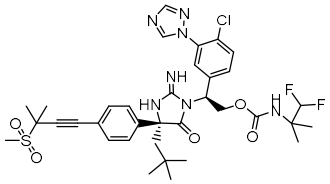
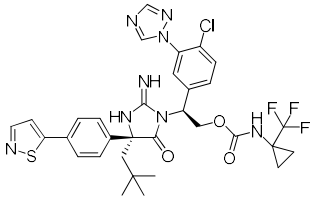
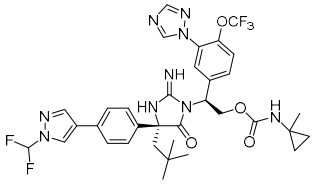
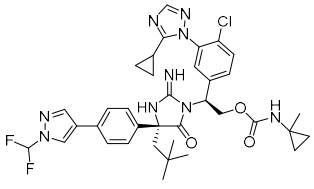
361		6,4	81,987
313		2,5	19,502
232		2,9	18,175
233		2,6	13,617
234		2,2	9,276
314		2,5	8,191
315		2,8	9,966

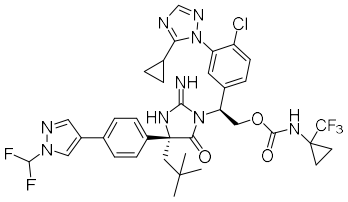
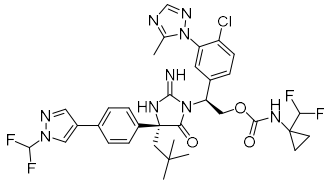
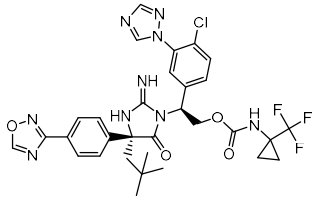
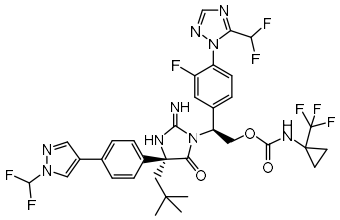
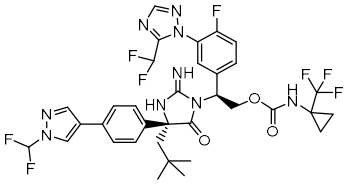
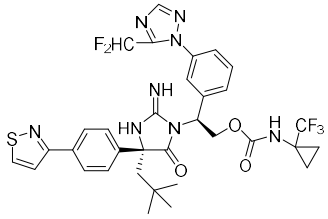
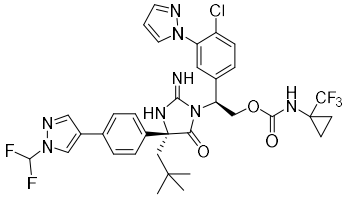
362		3,0	36,359
363		2,2	11,69
364		2,8	21,588
365		6,5	142,87
367		2,5	18,967
316		2,4	13,335
317		5,8	99,058

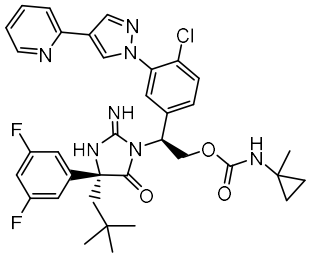
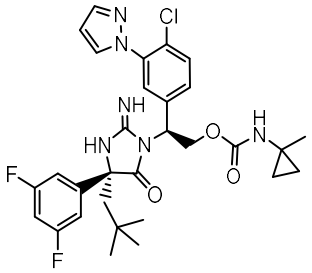
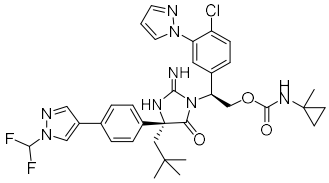
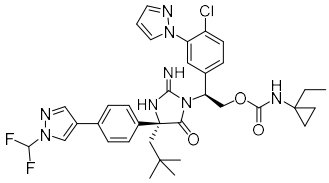
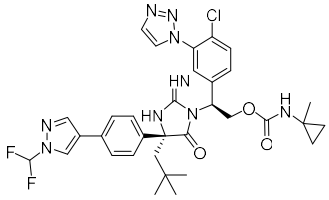
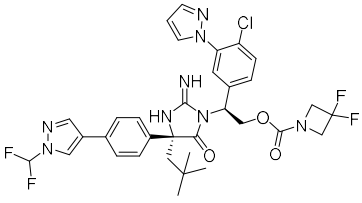
318		2,4	13,225
371		2,8	26,671
372		2,6	47,302
373		5,9	49,748
235		1,7	9,611
236		1,9	10,558
237		2,1	8,793

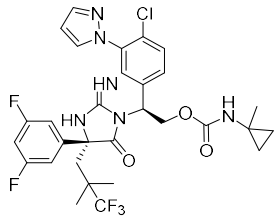
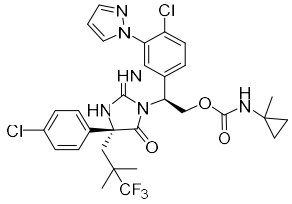
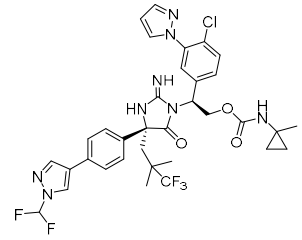
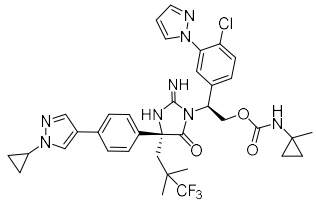
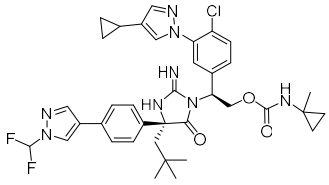
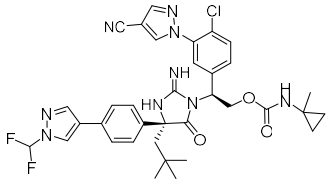
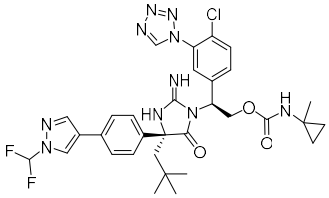
375		7,5	30,773
238		15,7	156,23
239		48,0	604,2
319		2,7	17,78
320		5,4	22,538
240		1,7	5,058
241		1,7	8,362

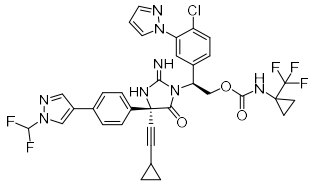
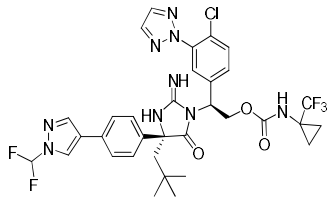
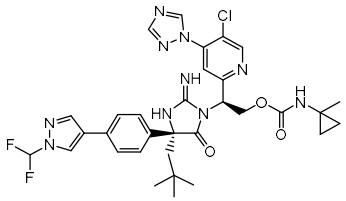
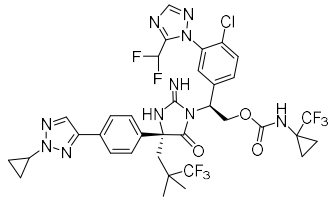
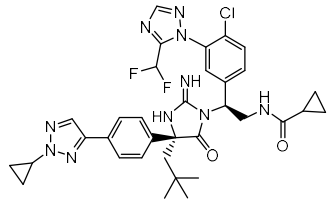
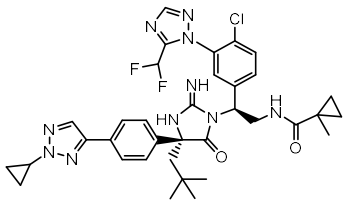
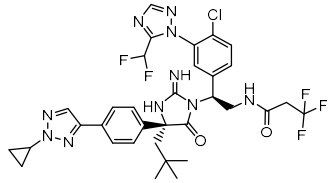
242		1,9	6,832
243		2,1	9,109
244		2,6	7,656
245		23,5	239,46
246		16,4	84,263
247		2,3	7,514
248		7,0	70,254

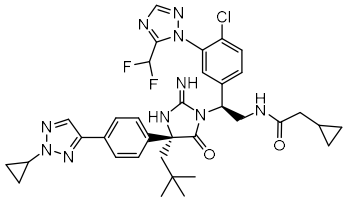
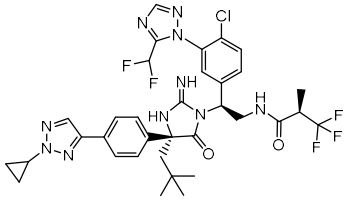
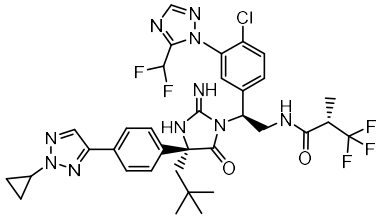
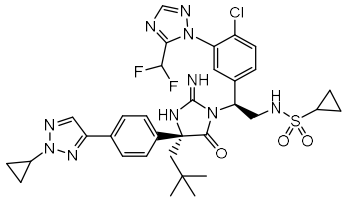
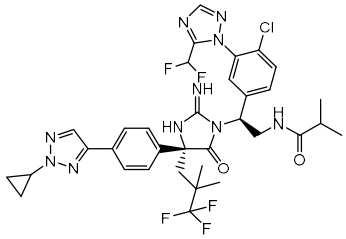
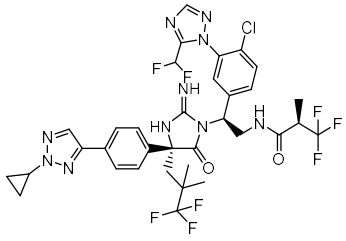
376		2,3	11,991
249		3,8	325,01
250		3,0	29,8
377		4,7	90,729
321		2,6	20,804
251		3,2	85,707
252		1,7	20,703

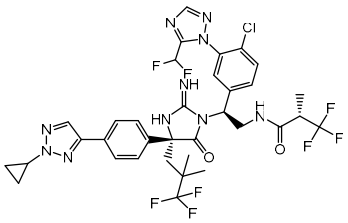
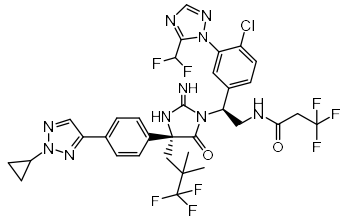
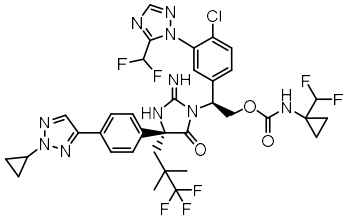
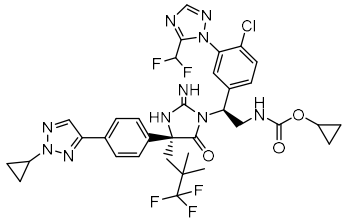
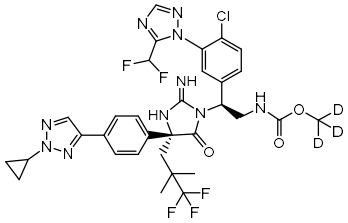
253		2,4	28,115
254		2,6	17,993
378		3,0	35,608
379		22,8	133,84
380		3,5	29,232
322		7,3	38,993
255		2,1	22,693

256		2,0	553,88
257		4,0	4175,2
258		2,6	28,503
259		2,7	65,443
260		2,8	32,413
261		2,1	29,036

262		2,9	1802,7
263		2,8	747,62
323		3,1	50,67
324		2,3	27,768
264		3,9	227,58
265		1,7	17,873
266		3,7	57,446

267		9,1	243,03
268		5,2	37,751
269		3,4	62,351
270		2,9	19,136
381		2,8	24,755
382		3,4	36,506
383		2,4	9,699

384		2,6	18,024
385		2,6	12,776
386		2,8	23,421
387		3,7	47,9
388		2,8	16,879
389		2,8	12,163

390		3,4	20,922
391		3,3	12,477
271		2,5	12,613
392		3,7	24,289
393		2,5	27,039

Ensayo de Inhibición de Beta-Secretasa (BACE, por sus siglas en inglés)

La potencia inhibitoria contra la β-secretasa (BACE) se midió utilizando un ensayo enzimático con una lectura fluorogénica. Se añadieron 50 nM de BACE-1 humano recombinante (R&D Systems) y compuesto de ensayo en una de varias concentraciones a un tampón de reacción que contenía acetato de sodio 20 mM a pH 4,8, con 0,06% de Triton X-100 y 1% de DMSO. Después de una pre-incubación de 15 minutos, la reacción

enzimática se inició mediante la adición del sustrato fluorogénico Mca-SEVNLDAEFRK(Dnp)RR-NH2 (R&D Systems) (SEC ID NO: 2) hasta una concentración final de 1,0 μM. El volumen total de la solución de ensayo fue de 100 L. La reacción se midió durante 10 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 405 nm. Las pendientes de las curvas de progreso fueron la medida de las tasas de reacción. Las velocidades de reacción se representaron en función de la concentración del inhibidor, y los datos se ajustaron con un ajuste logístico de cuatro parámetros utilizando el software Graphpad PRISM para obtener los valores de CI50. Un Compuesto de control positivo usado en este ensayo es un inhibidor de beta secretasa IV (disponible en el mercado, CAS # 797035-11-1) descrito como Compuesto 3 en J Med Chem 2004, 47 (26), 6447-6450, que mostró un promedio de CI50 de 37 nM.

Para un subconjunto de los compuestos descritos en el presente documento, se determinó la actividad inhibidora de BACE. Para los Compuestos 32, 90, 113, 131, 146, 152, 155, 177, 185, 194, 195, 212, 218, 226, 236, 242, 244, 270, 271, 286, 311, 335, 348, 349, y 389, los valores correspondientes de BACE CI_{50} fueron todos mayores que 100,000 nM. Por consiguiente, los compuestos son inactivos en BACE y demuestran inhibidores selectivos de la proteasa del VIH.

Perfiles de Resistencia

La prueba de resistencia la llevó a cabo Monogram Biosciences utilizando su ensayo de VIH PhenoSense patentado. Este ensayo evalúa la susceptibilidad del fármaco utilizando un virus recombinante de ciclo de replicación único que contiene la proteasa (aminoácidos 1-99 más p7/p1/p6 sitios de escisión gag) y transcriptasa inversa (aminoácidos 1-304) que codifican las regiones de VIH-1 de una muestra de sangre del paciente. Los cambios en el doble de CE_{50} se reportaron en la Tabla 2.

TABLA 2

	Cambio en el incremento en CE_{50}				
Mutaciones de Resistencia	Atazanavir	Darunavir	Compuesto 155	Compuesto 307	Compuesto 146
L10F M46I I47V I50V I54V G73S I84V L90M	30,0	>615	4,59	3,4	10
L10I V32I L33F M46L I54L I84V L89V	97,0	>615	0,74	0,96	0,98
L10I V32I M46I I47V I50V I54L L90M	36,0	>615	4,45	4,47	4,31
L10F V32I M46I I47V I50V I54L I84V	5,67	383	1,11	0,86	1,83
L33F M46I I50V L76V	1,91	37,0	1,52	2,1	1,49
L10I M46I I50V	1,99	11,0	1,79	3,39	3,05
L10F M46L I54V V82A I84V	>101	9,02	1,11	1,4	1,8
L10I V32I M46I I47V G48V I54M V82T L90M	11,0	6,92	3,15	1,65	2,75
L10I L33F/L G48V G73S V82A	>101	2,28	2,57	2,87	2,37
L10V/L M46I I50L V82A	>101	1,96	8,43	6,4	6,47
L10I L33F G48V I50L I54V/I V82A	87,0	1,13	0,70	0,73	0,66
D30N L33F N88D L90M	5,27	0,87	6,74	3,8	5,88