COMPUESTOS TERAPÉUTICOS PARA LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DEL VIH

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

Esta solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional de los EE. UU. núm. 63/285.730 presentada el 3 de diciembre de 2021, y la solicitud provisional de los EE. UU. núm. 63/356.889, presentada el 29 de junio de 2022, cuyo contenido completo se incorpora por referencia en su totalidad.

CAMPO

Esta descripción se refiere en general a compuestos novedosos y composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos para uso en la prevención o el tratamiento de una infección viral por *Retroviridae*, que incluye una infección causada por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH). Esta descripción también se relaciona con métodos para elaborar dichos compuestos e intermedios en la preparación de dichos compuestos.

ANTECEDENTES

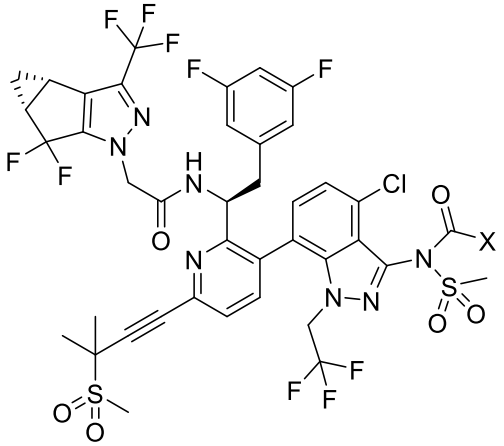
Los virus de ARN monocatenario positivo que comprenden la familia *Retroviridae* incluyen las de la subfamilia *Orthoretrovirinae* y géneros *Alpharetrovirus*, *Betaretrovirus*, *Gammaretrovirus*, *Deltaretrovirus*, *Epsilonretrovirus*, *Lentivirus*, y *Spumavirus* que causan muchas enfermedades humanas y animales. Entre los *Lentivirus*, la infección por el VIH-1 en humanos conduce a la reducción de células T auxiliares y la disfunción inmunitaria, lo que produce la inmunodeficiencia y vulnerabilidad a infecciones oportunistas. El tratamiento de infecciones por el VIH-1 con terapias antirretrovirales altamente activas (HAART, por sus siglas en inglés) ha demostrado ser efectivo para reducir la carga viral y retrasar significativamente la progresión de la enfermedad (Hammer, S.M., et al.; *JAMA* 2008, 300: 555-570). Sin embargo, estos tratamientos podrían conducir a la aparición de cepas del VIH que son resistentes a las terapias actuales (Taiwo, B., *International Journal of Infectious Diseases* 2009, 13:552-559; Smith, R. J., et al., *Science* 2010, 327:697-701). Por lo tanto, existe una imperiosa necesidad de descubrir nuevos agentes

antirretrovirales que son activos contra las variantes emergentes del VIH resistentes a los fármacos.

También es de interés en el área de terapias y tratamientos contra el VIH proporcionar a los pacientes regímenes con propiedades farmacocinéticas mejoradas, que incluyen, por ejemplo, potencia aumentada, farmacocinética de acción prolongada, solubilidad baja, depuración baja, y/u otras propiedades. Si bien los regímenes actuales para tratar el VIH han progresado lo suficiente como para que los pacientes ya no tengan que tomar múltiples píldoras múltiples veces al día, los pacientes hoy en día todavía deben tomar una píldora cada día durante toda su vida. Por lo tanto, sería beneficioso disponer de terapias contra el VIH en las que los pacientes deben tomar la medicación menos de una vez al día (por ejemplo, una vez cada dos días, una vez a la semana, una vez cada dos semanas, una vez al mes, etc.) o tomar una dosis efectiva más pequeña de la(s) medicación(es) diariamente, semanalmente, mensualmente o durante más tiempo.

SUMARIO

En una modalidad, en la presente descripción se proporciona un compuesto de la Fórmula I,



Fórmula I

o una sal farmacéuticamente aceptable de este,

en donde

X es $-NR^1R^2$, alquilo C_{1-10}, o alquenilo C_{2-6},

en donde el alquilo C_{1-10} y alquenilo C_{2-6} se sustituyen cada uno independiente con 1-3 grupos Y;

cada Y es independientemente $-B(OH)_2$, -CN, halógeno, R^a, R^b, R^c, fenilo, naftalenilo, heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros, o heteroarilo bicíclico fusionado de 8-10 miembros,

en donde el fenilo, naftalenilo, heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros, y heteroarilo bicíclico fusionado de 8-10 miembros se sustituyen cada uno independiente con 1-5 grupos R^3, o

dos grupos Y en el mismo carbono, junto con el carbono al que se unen, forman un cicloalquilo monocíclico C_{3-5};

R^1 es H o alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} se sustituye opcionalmente con 1-3 grupos independientemente seleccionados de -CN, halógeno, R^a, R^b, y R^c;

R^2 es fenilo o heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros, en donde el fenilo y heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros se sustituyen cada uno independiente y opcionalmente con 1-3 grupos independientemente seleccionados de -CN, halógeno, R^a, R^b, R^c, y alquilo C_{1-6},

en donde el alquilo C_{1-6} se sustituye opcionalmente con 1-3 grupos independientemente seleccionados de -CN, halógeno, R^a, R^b, y R^c;

cada R^3 es independientemente R^a, R^b, R^c, alquilo C_{1-6}, o heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros, en donde el alquilo C_{1-6} y el heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros se sustituyen cada uno independientemente opcionalmente con 1-3 grupos independientemente seleccionados de -CN, halógeno, R^a, R^b, y R^c;

cada R^a es independientemente $-P(O)(OH)_2$ o $-OP(O)(OH)_2$;

cada R^b es independientemente $-C(O)R^4$, $-C(O)OR^4$, $-C(O)NR^5R^5$, $-C(O)C(O)OR^4$, $-S(O)_2R^4$, $-S(O)_2NR^5R^5$, o $-S(O)_2OR^4$;

cada R^c es independientemente $-OR^4$, $-OC(O)R^4$, $-OC(O)C(O)OR^4$, $-(O(\text{alquilo } C_{1-4}))_nOR^4$, $-NR^5R^5$, $-N^+R^5R^5R^{5a}$, $-NR^5C(O)R^4$, $-NR^5C(O)NR^5R^5$, $-NR^5C(O)OR^4$, $-NR^5C(O)C(O)OR^4$, o $-NR^5S(O)_2R^4$;

cada R^4 es independientemente H o alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} se sustituye opcionalmente con 1-3 grupos independientemente seleccionados de -CN, halógeno, R^a, R^d, y R^e;

cada R^5 es independientemente H, R^d, alquilo C_{1-6}, o heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros;

en donde el alquilo C_{1-6} se sustituye opcionalmente con 1-3 grupos independientemente seleccionados de -CN, halógeno, $=NR^{5a}$, R^a, R^d, R^e, fenilo, naftalenilo y heteroarilo bicíclico fusionado de 8-10 miembros,

en donde el heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros se sustituye opcionalmente con 1-3 grupos independientemente seleccionados de -CN, halógeno, R^a, R^d, y R^e;

cada R^{5a} es independientemente H o alquilo C_{1-3};

cada R^d es independientemente $-C(O)R^6$, $-C(O)OR^6$, $-C(O)NR^7R^7$, $-C(O)C(O)OR^6$, $-S(O)_2R^6$, $-S(O)_2NR^7R^7$, o $-S(O)_2OR^6$;

cada R^e es independientemente $-OR^6$, $-OC(O)R^6$, $-OC(O)C(O)OR^6$, $-NR^7R^7$, $-NR^7C(O)R^7$, $-NR^7C(O)NR^7R^7$, $-NR^7C(O)OR^6$, $-NR^7C(O)C(O)OR^6$, o $-NR^7S(O)_2R^6$;

cada R^6 es independientemente H o alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} se sustituye opcionalmente con 1-3 grupos independientemente seleccionados de CN, halógeno, R^a, R^f, y R^g;

cada R^7 es independientemente H, R^f, o alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} se sustituye opcionalmente con 1-3 grupos independientemente seleccionados de -CN, halógeno, R^a, R^f, y R^g;

cada R^f es independientemente $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^8R^8$, $-C(O)C(O)OR^8$, $-S(O)_2R^8$, $-S(O)_2NR^8R^8$, o $-S(O)_2OR^8$;

cada R^g es independientemente $-OR^8$, $-OC(O)R^8$, $-OC(O)C(O)OR^8$, $-NR^8R^8$, $-NR^8C(O)R^8$, $-NR^8C(O)NR^8R^8$, $-NR^8C(O)OR^8$, $-NR^8C(O)C(O)OR^8$, o $-NR^8S(O)_2R^8$;

cada R^8 es independientemente H o alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} se sustituye opcionalmente con 1-3 grupos independientemente seleccionados de -OH, CN, halógeno, -C(O)OH, y R^a;

n es 1, 2, 3, 4, o 5; y

en donde cada heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros y heteroarilo bicíclico fusionado de 8-10 miembros tienen independientemente 1-4 heteroátomos de anillo independientemente seleccionados de N, O, y S.

En una modalidad, en la presente descripción se proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto proporcionado en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En una modalidad, en la presente descripción se proporciona un método para tratar o prevenir una infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) en un paciente que lo necesita que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto proporcionado en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica proporcionada en la presente descripción.

En una modalidad, en la presente descripción se proporciona un método para tratar una infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) en un paciente que ha experimentado tratamientos previos, el método comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto proporcionado en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica proporcionada en la presente descripción.

En una modalidad, en la presente descripción se proporciona una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto proporcionado en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica proporcionada en la presente descripción para usar en terapia.

En una modalidad, en la presente descripción se proporciona un compuesto proporcionado en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica proporcionada en la presente descripción para usar en un método para tratar o prevenir una infección por virus

de inmunodeficiencia humana (VIH) en un paciente que lo necesita, el método comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o la composición farmacéutica.

En una modalidad, en la presente descripción se proporciona un compuesto proporcionado en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica proporcionada en la presente descripción para usar en un método para tratar una infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH) en un paciente que ha experimentado tratamientos previos, el método comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o la composición farmacéutica.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

I. Definiciones

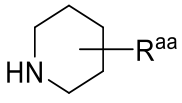
La descripción más abajo se realiza bajo el entendimiento de que la presente descripción debe considerarse como una ilustración de la materia reivindicada, y no pretende limitar las reivindicaciones adjuntas a las modalidades específicas ilustradas. Los encabezados usados a lo largo de esta descripción se proporcionan por conveniencia y no deben interpretarse de ninguna manera como limitantes de las reivindicaciones. Las modalidades ilustradas bajo cualquier encabezado pueden combinarse con modalidades ilustradas bajo cualquier otro encabezado.

A menos que se definan de cualquier otra manera, todos los términos científicos y técnicos que se usan en la presente descripción tienen el mismo significado que el entendido comúnmente por un experto en la técnica. Debe destacarse que, como se usa en la presente descripción y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares “un/una”, “y”, y “el/la” incluyen referentes plurales a menos que el contexto indique claramente de cualquier otra manera. Por lo tanto, *p. ej.*,

referencia a “el compuesto” incluye una pluralidad de tales compuestos y referencia a “el ensayo” incluye la referencia a uno o más ensayos y equivalentes de estos conocidos por los expertos en la técnica, y así sucesivamente.

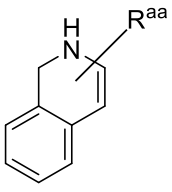
Como se usa en la presente descripción, se pretende que las siguientes palabras, frases y símbolos tengan generalmente los significados expuestos a continuación, excepto en la medida en que el contexto en el que se usan indique de cualquier otra manera.

Un guion (“-”) que no esté entre dos letras o símbolos se usa para indicar un punto de unión para un sustituyente. Por ejemplo, -$CONH_2$ se une a través del átomo de carbono. Un guion al inicio o 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 normal. Una línea ondulada trazada a través de una línea en una estructura indica un punto de unión de un grupo. A menos que se requiera química o estructuralmente, no se indica o implica direccionalidad mediante el orden en que un grupo químico se escribe o nombra. Una línea sólida que sale del centro de un anillo (que incluye un sistema de anillo fusionado, en puente o espirocíclico) indica que el punto de unión para un sustituyente en el anillo puede estar en cualquier átomo del anillo. Por ejemplo, R^{aa} en la estructura más abajo puede unirse a cualquiera de los cinco átomos de carbono en el anillo o R^{aa} puede reemplazar el hidrógeno unido al átomo en el anillo de nitrógeno:



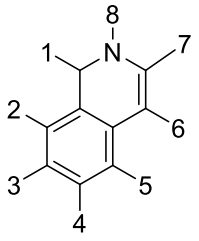
.

Como otro ejemplo, R^{aa} en la siguiente estructura:



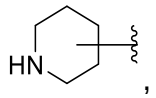
,

R^{aa} pueden unirse a cualquiera de las posiciones numeradas que se muestran a continuación:



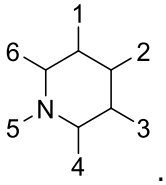
.

Una línea sólida que sale del centro de un anillo (que incluye un sistema de anillo fusionado, en puente o espirocíclico) indica que el punto de unión para el sistema de anillo al resto del compuesto puede estar en cualquier átomo en el anillo del sistema de anillo fusionado, en puente o espirocíclico. Por ejemplo, en la siguiente estructura:



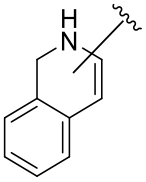
,

el heterociclilo monocíclico puede unirse al resto del compuesto en cualquiera de las posiciones numeradas que se muestran a continuación:



.

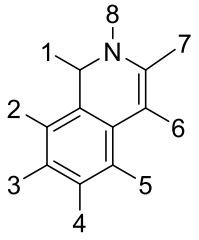
En otro ejemplo, en la estructura heterocíclica bicíclica fusionada a continuación,



,

el heterociclilo bicíclico fusionado puede unirse al resto del compuesto en cualquiera de las ocho

posiciones numeradas mostradas a continuación:



.

El prefijo "C_{u-v}" indica que el siguiente grupo tiene de u a v átomos de carbono. Por ejemplo, "alquilo C_{1-6}" indica que el grupo alquilo tiene de 1 a 6 átomos de

carbono. De la misma manera, el término anillos ‘‘de x-y miembros’’, en donde x e y son intervalos numéricos, tales como ‘‘heterociclilo de 3 a 12 miembros’’, se refiere a un anillo que contiene átomos x-y (es decir, 3-12), de los cuales hasta 80 % pueden ser heteroátomos, tales como N, O, S, P, y los átomos restantes son carbono.

También, ciertos nombres químicos alternativos usados comúnmente pueden usarse o no. Por ejemplo, un grupo divalente tal como un grupo ‘‘alquilo’’ divalente, un grupo ‘‘arilo’’ divalente, etc., también puede denominarse grupo ‘‘alquileno’’ o grupo ‘‘alquilenilo’’, o grupo alquililo, un grupo ‘‘arileno’’ o un grupo ‘‘arilenilo’’, o grupo arililo, respectivamente.

‘‘Un compuesto descrito en la presente descripción’’ o ‘‘un compuesto de la presente descripción’’ o ‘‘un compuesto proporcionado en la presente descripción’’ o ‘‘un compuesto descrito en la presente descripción’’ se refiere a los compuestos de la Fórmula I. También se incluyen los compuestos específicos de los Ejemplos 1 a 54.

La referencia a ‘‘aproximadamente’’ un valor o parámetro en la presente descripción incluye (y describe) modalidades que se dirigen a ese valor o parámetro *en sí*. En ciertas modalidades, el término ‘‘aproximadamente’’ incluye la cantidad indicada ±10 %. En otras modalidades, el término ‘‘aproximadamente’’ incluye la cantidad indicada ±5 %. En ciertas otras modalidades, el término ‘‘aproximadamente’’ incluye la cantidad indicada ±1 %. Además, el término ‘‘aproximadamente X’’ incluye la descripción de ‘‘X’’.

‘‘Alquilo’’ se refiere a una cadena de hidrocarburo saturado de línea recta o ramificada. Como se usa en la presente descripción, alquilo tiene 1 a 20 átomos de carbono (es decir, alquilo C_{1-20}), 1 a 12 átomos de carbono (es decir, alquilo C_{1-12}), 1 a 8 átomos de carbono (es decir, alquilo C_{1-8}), 1 a 6 átomos de carbono (es decir, alquilo C_{1-6}), 1 a 4 átomos de carbonos (es decir, alquilo C_{1-4}), 1 a 3 átomos de carbono (es decir, alquilo C_{1-3}), o 1 a 2 átomos de carbono (es decir, alquilo C_{1-2}). Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, iso-butilo, terc-butilo, pentilo, 2-pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, 2-

hexilo, 3-hexilo y 3-metilpentilo. Cuando un residuo de alquilo que tiene un número específico de carbonos se nombra por nombre químico o se identifica por fórmula molecular, todos los isómeros posicionales que tienen ese número de carbonos pueden abarcarse; por lo tanto, por ejemplo, ‘‘butilo’’ incluye n-butilo (es decir, $(CH_2)_3CH_3$), sec-butilo (es decir, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$), isobutilo (es decir, $-CH_2CH(CH_3)_2$) y terc-butilo (es decir, $-C(CH_3)_3$); y ‘‘propilo’’ incluye n-propilo (es decir, $-(CH_2)_2CH_3$) e isopropilo (es decir, $-CH(CH_3)_2$).

‘‘Alquenilo’’ se refiere a un grupo alifático que contiene al menos un enlace doble carbono-carbono y que tiene de 2 a 20 átomos de carbono (es decir, alquenilo C_{2-20}), 2 a 8 átomos de carbono (es decir, alquenilo C_{2-8}), 2 a 6 átomos de carbono (es decir, alquenilo C_{2-6}), o de 2 a 4 átomos de carbono (es decir, alquenilo C_{2-4}). Los ejemplos de grupos alquenilo incluyen etenilo, propenilo, butadienilo (que incluyen 1,2-butadienilo y 1,3-butadienilo).

‘‘Alquinilo’’ se refiere a un grupo alifático que contiene al menos un enlace triple carbono-carbono y que tiene de 2 a 20 átomos de carbono (es decir, alquinilo C_{2-20}), 2 a 8 átomos de carbono (es decir, alquinilo C_{2-8}), 2 a 6 átomos de carbono (es decir, alquinilo C_{2-6}), o 2 a 4 átomos de carbono (es decir, alquinilo C_{2-4}). El término ‘‘alquinilo’’ también incluye aquellos grupos que tienen un enlace triple y un enlace doble.

‘‘Alquileno’’ se refiere a una cadena de hidrocarburo saturado divalente y no ramificada. Como se usa en la presente descripción, el alquileno tiene de 1 a 20 átomos de carbono (es decir, alquileno C_{1-20}), 1 a 12 átomos de carbono (es decir, alquileno C_{1-12}), 1 a 8 átomos de carbono (es decir, alquileno C_{1-8}), 1 a 6 átomos de carbono (es decir, alquileno C_{1-6}), 1 a 4 átomos de carbono (es decir, alquileno C_{1-4}), 1 a 3 átomos de carbono (es decir, alquileno C_{1-3}), o de 1 a 2 átomos de carbono (es decir, alquileno C_{1-2}). Los ejemplos de grupos alquileno incluyen metileno, etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno. En algunas modalidades, un alquileno se sustituye opcionalmente con un grupo alquilo. Los ejemplos de grupos alquileno

sustituidos incluyen -$CH(CH_3)CH_2$-, -$CH_2CH(CH_3)$-, -$CH_2CH(CH_2CH_3)$-, -$CH_2C(CH_3)_2$-, -$C(CH_3)_2CH_2$-, -$CH(CH_3)CH(CH_3)$-, -$CH_2C(CH_2CH_3)(CH_3)$-, y -$CH_2C(CH_2CH_3)_2$.

“Alcoxi” se refiere al grupo “alquil-O-”. Los ejemplos de grupos alcoxi incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-butoxi, terc-butoxi, sec-butoxi, n-pentoxi, n-hexoxi, y 1,2-dimetilbutoxi. “Haloalcoxi” se refiere a un grupo alcoxi como se definió anteriormente, en donde uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan por un halógeno.

“Acilo” se refiere a un grupo -C(=O)R, en donde R es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroalquilo o heteroarilo; cada uno de los cuales puede sustituirse opcionalmente, como se define en la presente descripción. Los ejemplos de acilo incluyen formilo, acetilo, ciclohexilcarbonil, ciclohexilmetil-carbonilo y benzoilo.

“Amido” se refiere tanto a un grupo “C-amido” que se refiere al grupo -C(=O)NR^yR^z y un grupo “N-amido” que se refiere al grupo -$NR^yC(=O)R^z$, en donde R^y y R^z se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilo, haloalquilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo; cada uno de los cuales puede sustituirse opcionalmente.

“Amino” se refiere al grupo -NR^yR^z en donde R^y y R^z se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, haloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo; cada uno de los cuales puede sustituirse opcionalmente.

“Arilo” se refiere a un grupo carbocíclico aromático que tiene un solo anillo (p. ej., monocíclico) o múltiples anillos (p. ej., bicíclico o tricíclico) que incluyen sistemas fusionados. Como se usa en la presente descripción, arilo tiene 6 a 20 átomos de carbono en el anillo (es decir, arilo C_{6-20}), 6 a 12 átomos de carbono en el anillo (es decir, arilo C_{6-12}), o 6-10 átomos de carbono en el anillo (es decir, arilo C_{6-10}). Los ejemplos de grupos arilo incluyen fenilo, naftilo, fluorenilo y antrilo. El arilo, sin embargo, no abarca ni se superpone de ninguna manera al heteroarilo definido más

abajo. Si uno o más grupos arilo se fusionan con un anillo de heteroarilo, el sistema de anillo resultante es heteroarilo.

“Ciano” o “carbonitrilo” se refiere al grupo -CN.

“Cicloalquilo” se refiere a un grupo alquilo cíclico saturado o parcialmente saturado que tiene un solo anillo o múltiples anillos que incluyen sistemas de anillo fusionados, puenteados y espiro. El término “cicloalquilo” incluye grupos cicloalquenilo (es decir, el grupo cíclico que tiene al menos un enlace doble). Como se usa en la presente descripción, un cicloalquilo tiene de 3 a 20 átomos de carbono en el anillo (es decir, cicloalquilo C_{3-20}), 3 a 12 átomos de carbono en el anillo (es decir, cicloalquilo C_{3-12}), 3 a 10 átomos de carbono en el anillo (es decir, cicloalquilo C_{3-10}), 3 a 8 átomos de carbono en el anillo (es decir, cicloalquilo C_{3-8}), o 3 a 6 átomos de carbono en el anillo (es decir, cicloalquilo C_{3-6}). Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

“En puente” se refiere a una fusión de anillo en donde átomos no adyacentes en un anillo se unen mediante un sustituyente divalente, tal como un grupo alquilenilo, un grupo alquilenilo que contiene uno o dos heteroátomos, o un único heteroátomo. El quinuclidinilo y admantanilo son ejemplos de sistemas de anillos en puente.

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

“Espiro” se refiere a un sustituyente de anillo que está unido por dos uniones en el mismo átomo de carbono. Los ejemplos de grupos espiro incluyen 1,1-dietilciclopentano, dimetil-dioxolano y 4-bencil-4-metilpiperidina, en donde los sustituyentes de ciclopentano y piperidina son, respectivamente, los sustituyentes de espiro.

“Halógeno” o “halo” incluye fluoro, cloro, bromo y yodo. “Haloalquilo” se refiere a un grupo alquilo ramificado o no ramificado como se definió anteriormente, en donde uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan por un halógeno. Por ejemplo, cuando un residuo se sustituye con más de un halógeno, puede

denominarse mediante el uso de un prefijo que corresponde al número de entidades de halógeno unidas. Dihaloalquilo y trihaloalquilo se refieren a alquilo sustituido con dos grupos halo (“di”) o tres (“tri”), que pueden ser, pero no necesariamente, el mismo halógeno. Los ejemplos de haloalquilo incluyen difluorometilo (-CHF_2) y trifluorometilo (-CF_3).

“Heteroalquileno” se refiere a una cadena de hidrocarburo saturado divalente y no ramificada que tiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de NH, O o S. Como se usa en la presente descripción, un heteroalquileno tiene de 1 a 20 átomos de carbono y uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de NH, O y S (es decir, heteroalquileno C_{1-20}); 1 a 8 átomos de carbono y uno, dos, o tres heteroátomos seleccionados de NH, O, y S (es decir, heteroalquileno C_{1-8}); 1 a 6 átomos de carbono y uno, dos, o tres heteroátomos seleccionados de NH, O y S S (es decir, heteroalquileno C_{1-6}); 1 a 4 átomos de carbono y uno, dos, o tres heteroátomos seleccionados de NH, O, y S (es decir, heteroalquileno C_{1-4}); 1 a 3 átomos de carbono y uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de NH, O y S (es decir, heteroalquileno C_{1-3}); o de 1 a 2 átomos de carbono y uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de NH, O y S (es decir, heteroalquileno C_{1-3}). Por ejemplo, el -CH_2O- es heteroalquileno C_1 y -CH_2SCH_2- es un heteroalquileno C_2. Los ejemplos de grupos heteroalquileno incluyen -$CH_2CH_2OCH_2$-, -$CH_2SCH_2OCH_2$-, -CH_2O-, y -CH_2NHCH_2-. En algunas modalidades, un heteroalquileno se sustituye opcionalmente con un grupo alquilo. Los ejemplos de grupos heteroalquileno sustituidos incluyen -$CH(CH_3)N(CH_3)CH_2$-, -$CH_2OCH(CH_3)$-, -$CH_2CH(CH_2CH_3)S$-, -$CH_2NHC(CH_3)_2$-, -$C(CH_3)_2SCH_2$-, -$CH(CH_3)N(CH_3)CH(CH_3)O$-, -$CH_2SC(CH_2CH_3)(CH_3)$-, y -$CH_2C(CH_2CH_3)_2NH$-.

“Heteroarilo” se refiere a un grupo aromático que tiene un solo anillo, múltiples anillos o múltiples anillos fusionados, con uno o más heteroátomos en el anillo independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. Como se usa en la presente descripción, el heteroarilo tiene 1 a 20 átomos de carbono en el anillo (es decir, heteroarilo C_{1-20}), 3 a 12 átomos de carbono en el anillo (es decir, heteroarilo C_{3-12}), o 3 a 8 átomos de carbono en el anillo (es decir, heteroarilo C_{3-8}); y 1 a 5

heteroátomos en el anillo, 1 a 4 heteroátomos en el anillo, 1 a 3 heteroátomos en el anillo, 1 a 2 heteroátomos en el anillo o 1 heteroátomo en el anillo independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen pirimidinilo, purinilo, piridilo, piridazinilo, benzotiazolilo y pirazolilo. El heteroarilo no abarca ni se superpone al arilo como se definió anteriormente.

"Heterociclilo" o "anillo heterocíclico" o "heterociclo" se refiere a un grupo alquilo cíclico no aromático, con uno o más heteroátomos en el anillo independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. Como se usa en la presente descripción, "heterociclilo" o "anillo heterocíclico" o "heterociclo" se refiere a anillos que están saturados o parcialmente saturados a menos que se indique de cualquier otra manera, *p. ej.*, en algunas modalidades, "heterociclilo" o "anillo heterocíclico" se refiere a anillos que están parcialmente saturados donde se especifica. El término "heterociclilo" o "anillo heterocíclico" o "heterociclo" incluye grupos heterocicloalquenilo (es decir, el grupo heterociclilo que tiene al menos un enlace doble). Un heterociclilo puede ser un único anillo o múltiples anillos en donde los múltiples anillos pueden estar fusionados, en puente o en espiro. Como se usa en la presente descripción, el heterociclilo tiene de 2 a 20 átomos de carbono en el anillo (es decir, heterociclilo C_{2-20}), 2 a 12 átomos de carbono en el anillo (es decir, heterociclilo C_{2-12}), 2 a 10 átomos de carbono en el anillo (es decir, heterociclilo C_{2-10}), de 2 a 8 átomos de carbono en el anillo (es decir, heterociclilo C_{2-8}), 3 a 12 átomos de carbono en el anillo (es decir, heterociclilo C_{3-12}), de 3 a 8 átomos de carbono en el anillo (es decir, heterociclilo C_{3-8}), o de 3 a 6 átomos de carbono en el anillo (es decir, heterociclilo C_{3-6}); que tienen 1 a 5 heteroátomos en el anillo, 1 a 4 heteroátomos en el anillo, 1 a 3 heteroátomos en el anillo, 1 a 2 heteroátomos en el anillo o 1 heteroátomo en el anillo independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. Los ejemplos de grupos heterociclilo incluyen pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, oxetanilo, dioxolanilo, azetidinilo y morfolinilo. Como se usa en la presente

descripción, el término ‘‘heterociclilo’’ se refiere a una entidad cíclica de cuatro a diez miembros conectada a dos átomos no adyacentes del heterociclilo con una o más (p. ej., 1 o 2) entidad cíclica de cuatro a diez miembros que tiene al menos un heteroátomo en donde cada heteroátomo se selecciona independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. Como se usa en la presente descripción, ‘‘heterociclilo en puente’’ incluye sistemas de anillo bicíclicos y tricíclicos. Como también se usa en la presente descripción, el término ‘‘espiro-heterociclilo’’ se refiere a un sistema de anillo en el que un heterociclilo de tres a diez miembros tiene uno o más anillos adicionales, en donde el uno o más anillos adicionales es cicloalquilo de tres a diez miembros o heterociclilo de tres a diez miembros, donde un solo átomo del uno o más anillos adicionales también es un átomo del heterociclilo de tres a diez miembros. Los ejemplos del espiroheterociclilo incluyen sistemas de anillos bicíclicos y tricíclicos, tales como 2-oxa-7-azaespiro[3.5]nonanilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.4]octanilo y 6-oxa-1-azaespiro[3.3]heptanilo. Como se usa en la presente descripción, los términos ‘‘heterociclo’’, ‘‘heterociclilo’’ y ‘‘anillo heterocíclico’’ se usan indistintamente. En algunas modalidades, un heterociclilo se sustituye con un grupo oxo.

‘‘Hidroxi’’ o ‘‘hidroxilo’’ se refiere al grupo -OH.

‘‘Oxo’’ se refiere al grupo (=O) u (O).

‘‘Sulfonilo’’ se refiere al grupo $-S(O)_2R^{bb}$, donde R^{bb} es alquilo, haloalquilo, heterociclilo, cicloalquilo, heteroarilo o arilo. Los ejemplos de sulfonilo son metilsulfonilo, etilsulfonilo, fenilsulfonilo y toluensulfonilo.

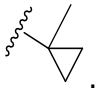
Siempre que la representación gráfica de un grupo termine en un átomo de nitrógeno unido individualmente, ese grupo representa un grupo -NH a menos que se indique de cualquier otra manera. Similarmente, a menos que se indique de cualquier otra manera, se implica y considera presentes a los átomos de hidrógeno cuando sea necesario en vista del conocimiento de un experto en la técnica para completar la valencia o proporcionar estabilidad.

Los términos ‘‘opcional’’ u ‘‘opcionalmente’’ significan que el evento o la circunstancia que se describe posteriormente pueden o no ocurrir, y que la descripción incluye casos en los que dicho evento o circunstancia ocurre y casos en los que no ocurre. Además, el término ‘‘se sustituye(n) opcionalmente’’ significa que uno o más átomos de hidrógeno en el átomo o grupo designado pueden o no reemplazarse por una entidad distinta del hidrógeno.

El término ‘‘sustituido’’ significa que uno o más átomos de hidrógeno en el átomo o grupo designado se reemplaza con uno o más sustituyentes distintos del hidrógeno, siempre que no se exceda la valencia normal del átomo designado. El uno o más sustituyentes incluyen, pero no se limitan a, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, acilo, amino, amido, amidino, arilo, azido, carbamoilo, carboxilo, éster carboxilo, ciano, guanidino, halo, haloalquilo, heteroalquilo, heteroarilo, heterociclilo, hidroxi, hidrazino, imino, oxo, nitro, alquilsulfinilo, ácido sulfónico, alquilsulfonilo, tiocianato, tiol, tiona, o combinaciones de estos. No se pretende que los polímeros o estructuras indefinidas similares a las que se llega mediante sustituyentes determinantes con sustituyentes adicionales adjuntos *ad infinitum* (p. ej., un arilo sustituido que tiene un alquilo sustituido que se sustituye por sí mismo con un grupo arilo sustituido, que además se sustituye por un grupo heteroalquilo sustituido, etc.) se incluyan en la presente descripción. A menos que se indique de cualquier otra manera, el número máximo de sustituciones en serie en los compuestos descritos en la presente descripción es tres. Por ejemplo, las sustituciones en serie de grupos arilo sustituidos con dos grupos arilo sustituidos distintos se limitan a ((arilo sustituido)arilo sustituido)arilo sustituido. De manera similar, las definiciones anteriores no pretenden incluir patrones de sustitución inadmisibles (p. ej., metilo sustituido con 5 grupos flúor o heteroarilo que tienen dos átomos en el anillo de oxígeno adyacentes). Tales patrones de sustitución inadmisibles son bien conocidos para los expertos en la técnica. Cuando se usa para modificar un grupo químico, el término ‘‘sustituido’’ puede describir otros grupos químicos definidos en la presente descripción. Por ejemplo, el término ‘‘arilo sustituido’’ incluye, pero no

se limita a ‘‘alquilarilo’’. A menos que se especifique de cualquier otra manera, cuando un grupo se describe como que se sustituye opcionalmente, cualquier sustituyente del grupo no se sustituye él mismo.

En algunas modalidades, un cicloalquilo sustituido, un heterociclilo sustituido, un arilo sustituido y/o un heteroarilo sustituido incluye un cicloalquilo, un heterociclilo, un arilo y/o un heteroarilo que tiene un sustituyente en el átomo del anillo al que se une el cicloalquilo, heterociclilo, arilo y/o heteroarilo al resto del compuesto. Por ejemplo, en la entidad a continuación, el ciclopropilo se sustituye con un grupo metilo:

 .

Los compuestos de las modalidades descritas en la presente descripción, o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden contener uno o más centros asimétricos y, por lo tanto, pueden dar lugar a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas que pueden definirse, en términos de estereoquímica absoluta, como (*R*) o (*S*)-o, como (D)- o (L)-para aminoácidos. La presente descripción pretende incluir todos estos isómeros posibles, así como sus formas racémica y ópticamente pura. Los isómeros ópticamente activos (+) y (-), (*R*)- y (*S*)-, o (D)- y (L) pueden prepararse usando sintones quirales o reactivos quirales, o resolverse mediante técnicas convencionales, por ejemplo, cromatografía y cristalización fraccionada. Las técnicas convencionales para la preparación/aislamiento de enantiómeros individuales incluyen síntesis quiral a partir de un precursor ópticamente puro adecuado o resolución del racemato (o el racemato de una sal o derivado) usando, por ejemplo, cromatografía líquida de alta presión quiral (HPLC, por sus siglas en inglés). Cuando los compuestos descritos en la presente descripción contienen enlaces dobles olefínicos u otros centros de asimetría geométrica, y a menos que se especifique de cualquier otra manera, se pretende que los compuestos incluyan isómeros geométricos E y Z. De la misma manera, también se pretende incluir todas las formas tautoméricas. Cuando los compuestos están representados en su forma quiral, se entiende que la modalidad abarca, pero no se limita a, la forma enriquecida de manera

diastereomérica o enantiomérica específica. Cuando la quiralidad no se especifica sino que está presente, se entiende que la modalidad está dirigida a la forma enriquecida de manera diastereomérica o enantiomérica específica; o una mezcla racémica o escalémica de tales compuestos. Como se usa en la presente descripción, ‘‘mezcla escalémica’’ es una mezcla de estereoisómeros en una relación distinta de 1:1.

Un ‘‘estereoisómero’’ se refiere a un compuesto que está compuesto de los mismos átomos unidos por los mismos enlaces, pero que tiene estructuras tridimensionales diferentes, que no son intercambiables. La presente descripción contempla varios estereoisómeros y mezclas de estos e incluye ‘‘enantiómeros’’, que se refieren a dos estereoisómeros cuyas moléculas son imágenes especulares no superponibles entre sí.

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’’. Una mezcla de enantiómeros en una relación distinta de 1:1 es una mezcla ‘‘escalémica’’.

Los ‘‘diastereoisómeros’’ son estereoisómeros que tienen al menos dos átomos asimétricos, pero que no son imágenes especulares entre sí.

Un ‘‘tautómero’’ se refiere a un desplazamiento de protones de un átomo de una molécula a otro átomo de la misma molécula. La presente descripción incluye tautómeros de cualquiera de los compuestos proporcionados en la presente descripción.

Algunos de los compuestos proporcionados en la presente descripción existen como isómeros tautoméricos. Los isómeros clínicos están en equilibrio entre sí. Por ejemplo, los compuestos que contienen amida pueden existir en equilibrio con tautómeros de ácido imídico. Independientemente del tautómero que se muestra, e independientemente de la naturaleza del equilibrio entre tautómeros, los compuestos se entienden por un experto en la técnica para comprender tanto tautómeros de amida como de ácido imídico. Por lo tanto, se entiende que los compuestos que contienen amida incluyen sus tautómeros de ácido imídico. De la misma manera, se

entiende que los compuestos que contienen ácido imídico incluyen sus tautómeros de amida.

Un “solvato” se forma mediante la interacción de un solvente y un compuesto. También se proporcionan solvatos de sales de los compuestos proporcionados en la presente descripción. También se proporcionan hidratos de los compuestos proporcionados en la presente descripción.

Cualquier fórmula o estructura proporcionada en la presente descripción también está destinada a representar formas no marcadas y formas de los compuestos etiquetadas isotópicamente. Los compuestos etiquetados isotópicamente tienen estructuras descritas mediante las fórmulas dadas en la presente descripción a menos que uno o más átomos se reemplacen por un átomo que tiene una masa atómica o un número de masa seleccionados. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de la descripción incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como, pero sin limitarse a, ^{2}H (deuterio, D), ^{3}H (tritio), ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}F, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{36}Cl y ^{125}I. Varios compuestos marcados isotópicamente de la presente descripción, por ejemplo, aquellos en los que se incorporan isótopos radiactivos tales como ^{2}H, ^{3}H, ^{13}C y ^{14}C, también se proporcionan en la presente descripción. Tales compuestos marcados isotópicamente pueden ser útiles en estudios metabólicos, estudios cinéticos de reacción, técnicas de detección o diagnóstico por imágenes, tales como tomografía por emisión de positrones (PET, por sus siglas en inglés) o tomografía computarizada por emisión monofotónica (SPECT, por sus siglas en inglés) que incluye ensayos de distribución de fármacos o tejido de sustrato o en el tratamiento radioactivo de pacientes.

La presente descripción incluye además los compuestos de la Fórmula I, en los que de 1 a n hidrógenos unidos a un átomo de carbono se reemplaza(n) con deuterio, en donde n es el número de hidrógenos en la molécula. Tales compuestos exhiben aumento de resistencia al metabolismo y por lo tanto son útiles para aumentar la vida media de cualquier compuesto de la Fórmula I cuando se administran a un mamífero, particularmente a un humano. Ver, por ejemplo, Foster, “Deuterium Isotope Effects in

Studies of Drug Metabolism", Trends Pharmacol. Sci. 5(12):524-527 (1984). Tales compuestos se sintetizan a través de medios conocidos en la técnica, por ejemplo, usando materiales de partida en los cuales uno o más hidrógenos se han reemplazado por deuterio.

Los compuestos terapéuticos sustituidos o etiquetados con deuterio de la presente descripción pueden tener propiedades DMPK (metabolismo de fármacos y farmacocinética) mejoradas, relacionadas con la absorción, distribución, metabolismo y excreción (ADME, por sus siglas en inglés). La sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, vida media *in vivo* aumentada, requisitos de dosificación reducida y/o una mejora en el índice terapéutico. Un compuesto marcado con ^{18}F puede ser útil para estudios PET o SPECT. Los compuestos marcados isotópicamente de esta descripción y los profármacos de estos generalmente pueden prepararse al realizar los procedimientos descritos en los esquemas o en los ejemplos y preparaciones descritos más abajo al sustituir un reactivo etiquetado isotópicamente disponible fácilmente con un reactivo no etiquetado isotópicamente. Se entiende que el deuterio en este contexto se considera un sustituyente en el compuesto de la Fórmula I.

La concentración de tal isótopo más pesado, específicamente deuterio, puede definirse por un factor de enriquecimiento isotópico. En los compuestos de esta descripción, cualquier átomo no designado específicamente como un isótopo particular prevé representar cualquier isótopo estable de ese átomo. A menos que se indique de cualquier otra manera, cuando una posición se designa específicamente como "H" o "hidrógeno", se entiende que la posición tiene hidrógeno en su composición isotópica de abundancia natural. En consecuencia, en los compuestos de esta descripción, cualquier átomo designado específicamente como un deuterio (D) está destinado a representar el deuterio.

En muchos casos, los compuestos de la presente descripción son capaces de formar sales ácidas y/o básicas en virtud de la presencia de grupos amino y/o carboxilo o grupos similares a estos.

El término "sal farmacéuticamente aceptable" de un compuesto dado se refiere a sales que retienen la eficacia biológica y propiedades del compuesto dado, y que no son biológicamente o de cualquier otra manera indeseables. Las sales de adición básica farmacéuticamente aceptables pueden prepararse a partir de bases inorgánicas y orgánicas. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen, únicamente a manera de ejemplo, sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio y magnesio. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen, pero no se limitan a, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, tales como alquilaminas, dialquilaminas, trialquilaminas, alquilaminas sustituidas, di(alquilaminas sustituidas), tri(alquilaminas sustituidas), alquenilaminas, dialquenilaminas, trialquenilaminas, alquenilaminas sustituidas, di(alquenilaminas sustituidas), tri(alquenilaminas sustituidas), mono, di o tri-cicloalquilaminas, mono, di o tri-arilaminas o aminas mixtas, y lo similar. Los ejemplos específicos de aminas adecuadas incluyen, únicamente a manera de ejemplo, isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, tri(iso-propil)amina, tri(n-propil)amina, etanolamina, 2-dimetilaminoetanol, piperazina, piperidina, morfolina, n-etilpiperidina y lo similar.

Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables pueden prepararse a partir de ácidos inorgánicos y orgánicos. Las sales derivadas de ácidos inorgánicos incluyen ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y lo similar. Las sales derivadas de ácidos orgánicos incluyen ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido málico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico y lo similar.

Como se usa en la presente descripción, ‘‘portador farmacéuticamente aceptable’’ o ‘‘excipiente farmacéuticamente aceptable’’ incluye todos y cada uno de los solventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y retardadores de la absorción y lo similar. El uso de tales medios y agentes para sustancias activas farmacéuticamente es bien conocido en la técnica. Excepto en la medida en que cualquier medio o agente convencional sea incompatible con el ingrediente activo, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas. También se pueden incorporar ingredientes activos suplementarios en las composiciones.

‘‘Tratamiento’’ o ‘‘tratar’’ es un enfoque para obtener resultados beneficiosos o deseados que incluyen resultados clínicos. Los resultados clínicos beneficiosos o deseados pueden incluir uno o más de lo siguiente: a) inhibir la enfermedad o afección (es decir, disminuir uno o más síntomas que resultan de la enfermedad o afección, y/o disminuir el alcance de la enfermedad o afección); b) disminuir o detener el desarrollo de uno o más síntomas clínicos asociados con la enfermedad o afección (es decir, estabilizar la enfermedad o afección, prevenir o retrasar el empeoramiento o progresión de la enfermedad o afección, y/o prevenir o retrasar la propagación (es decir, metástasis) de la enfermedad o afección); y/o c) aliviar la enfermedad, es decir, causar la regresión de síntomas clínicos (es decir, mejorar el estado patológico, proporcionar una remisión parcial o total de la enfermedad o afección, mejorar el efecto de otro medicamento, retrasar la progresión de la enfermedad, aumentar la calidad de vida y/o prolongar la supervivencia).

‘‘Prevención’’ o ‘‘prevenir’’ significa cualquier tratamiento de una enfermedad o afección que causa los síntomas clínicos de la enfermedad o afección que no se desarrolle. Los compuestos pueden, en algunas modalidades, administrarse a un sujeto (que incluye un ser humano) que está en riesgo o tiene antecedentes familiares de la enfermedad o afección.

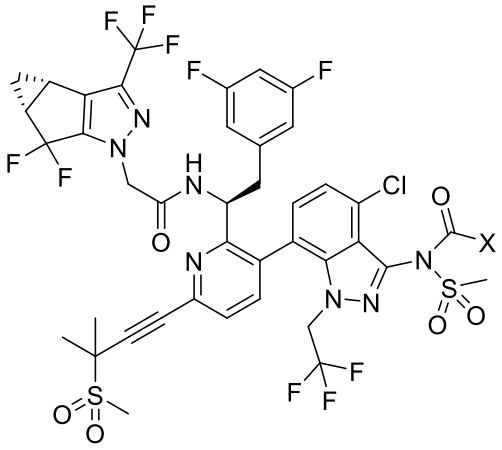
‘‘Sujeto’’ se refiere a un animal, tal como un mamífero (que incluye un ser humano), que ha sido o será objeto de tratamiento, observación o experimento. Los métodos descritos en la presente descripción pueden ser útiles en la terapia humana y/o en

aplicaciones veterinarias. En algunas modalidades, el sujeto es un mamífero En una modalidad, el sujeto es un ser humano.

El término "cantidad terapéuticamente efectiva" o "cantidad efectiva" de un compuesto descrito en la presente descripción o isómero, sales farmacéuticamente aceptables o una mezcla de estos significa una cantidad suficiente para efectuar el tratamiento cuando se administra a un sujeto, para proporcionar un beneficio terapéutico tal como la mejora de síntomas o la disminución de la progresión de la enfermedad. Por ejemplo, una cantidad terapéuticamente efectiva puede ser una cantidad suficiente para mejorar un síntoma de una infección viral por *Retroviridae*, que incluye pero no se limita a una infección por el VIH. La cantidad terapéuticamente efectiva puede variar según el sujeto, y la enfermedad o afección que se trata, el peso y la edad del sujeto, la gravedad de la enfermedad o afección, y la forma de administración, que puede determinarse fácilmente por un experto en la técnica.

II. Compuestos

En una modalidad, en la presente descripción se proporciona un compuesto de la Fórmula I,



Fórmula I

o una sal farmacéuticamente aceptable de este,

en donde

X es $-NR^1R^2$, alquilo C_{1-10}, o alquenilo C_{2-6},

en donde el alquilo C_{1-10} y alquenilo C_{2-6} se sustituyen cada uno independiente con 1-3 grupos Y;

cada Y es independientemente $-B(OH)_2$, -CN, halógeno, R^a, R^b, R^c, fenilo, naftalenilo, heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros, o heteroarilo bicíclico fusionado de 8-10 miembros,

en donde el fenilo, naftalenilo, heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros, y heteroarilo bicíclico fusionado de 8-10 miembros se sustituyen cada uno independiente con 1-5 grupos R^3, o

dos grupos Y en el mismo carbono, junto con el carbono al que se unen, forman un cicloalquilo monocíclico C_{3-5};

R^1 es H o alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} se sustituye opcionalmente con 1-3 grupos independientemente seleccionados de -CN, halógeno, R^a, R^b, y R^c;

R^2 es fenilo o heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros, en donde el fenilo y heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros se sustituyen cada uno independiente y opcionalmente con 1-3 grupos independientemente seleccionados de -CN, halógeno, R^a, R^b, R^c, y alquilo C_{1-6},

en donde el alquilo C_{1-6} se sustituye opcionalmente con 1-3 grupos independientemente seleccionados de -CN, halógeno, R^a, R^b, y R^c;

cada R^3 es independientemente R^a, R^b, R^c, alquilo C_{1-6}, o heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros, en donde el alquilo C_{1-6} y el heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros se sustituyen cada uno independientemente opcionalmente con 1-3 grupos independientemente seleccionados de -CN, halógeno, R^a, R^b, y R^c;

cada R^a es independientemente $-P(O)(OH)_2$ o $-OP(O)(OH)_2$;

cada R^b es independientemente $-C(O)R^4$, $-C(O)OR^4$, $-C(O)NR^5R^5$, $-C(O)C(O)OR^4$, $-S(O)_2R^4$, $-S(O)_2NR^5R^5$, o $-S(O)_2OR^4$;

cada R^c es independientemente $-OR^4$, $-OC(O)R^4$, $-OC(O)C(O)OR^4$, $-(O(\text{alquilo } C_{1-4}))_nOR^4$, $-NR^5R^5$, $-N^+R^5R^5R^{5a}$, $-NR^5C(O)R^4$, $-NR^5C(O)NR^5R^5$, $-NR^5C(O)OR^4$, $-NR^5C(O)C(O)OR^4$, o $-NR^5S(O)_2R^4$;

cada R^4 es independientemente H o alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} se sustituye opcionalmente con 1-3 grupos independientemente seleccionados de -CN, halógeno, R^a, R^d, y R^e;

cada R^5 es independientemente H, R^d, alquilo C_{1-6}, o heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros;

en donde el alquilo C_{1-6} se sustituye opcionalmente con 1-3 grupos independientemente seleccionados de -CN, halógeno, $=NR^{5a}$, R^a, R^d, R^e, fenilo, naftalenilo y heteroarilo bicíclico fusionado de 8-10 miembros,

en donde el heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros se sustituye opcionalmente con 1-3 grupos independientemente seleccionados de -CN, halógeno, R^a, R^d, y R^e;

cada R^{5a} es independientemente H o alquilo C_{1-3};

cada R^d es independientemente $-C(O)R^6$, $-C(O)OR^6$, $-C(O)NR^7R^7$, $-C(O)C(O)OR^6$, $-S(O)_2R^6$, $-S(O)_2NR^7R^7$, o $-S(O)_2OR^6$;

cada R^e es independientemente $-OR^6$, $-OC(O)R^6$, $-OC(O)C(O)OR^6$, $-NR^7R^7$, $-NR^7C(O)R^7$, $-NR^7C(O)NR^7R^7$, $-NR^7C(O)OR^6$, $-NR^7C(O)C(O)OR^6$, o $-NR^7S(O)_2R^6$;

cada R^6 es independientemente H o alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} se sustituye opcionalmente con 1-3 grupos independientemente seleccionados de CN, halógeno, R^a, R^f, y R^g;

cada R^7 es independientemente H, R^f, o alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} se sustituye opcionalmente con 1-3 grupos independientemente seleccionados de -CN, halógeno, R^a, R^f, y R^g;

cada R^f es independientemente $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^8R^8$, $-C(O)C(O)OR^8$, $-S(O)_2R^8$, $-S(O)_2NR^8R^8$, o $-S(O)_2OR^8$;

cada R^g es independientemente $-OR^8$, $-OC(O)R^8$, $-OC(O)C(O)OR^8$, $-NR^8R^8$, $-NR^8C(O)R^8$, $-NR^8C(O)NR^8R^8$, $-NR^8C(O)OR^8$, $-NR^8C(O)C(O)OR^8$, o $-NR^8S(O)_2R^8$;

cada R^8 es independientemente H o alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} se sustituye opcionalmente con 1-3 grupos independientemente seleccionados de -OH, CN, halógeno, -C(O)OH, y R^a;

n es 1, 2, 3, 4, o 5; y

en donde cada heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros y heteroarilo bicíclico fusionado de 8-10 miembros tienen independientemente 1-4 heteroátomos de anillo independientemente seleccionados de N, O, y S.

En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este,

X es $-NR^1R^2$, alquilo C_{1-10}, o alquenilo C_{2-6},

en donde el alquilo C_{1-10} y alquenilo C_{2-6} se sustituyen cada uno independiente con 1-3 grupos Y;

cada Y es independientemente -CN, halógeno, R^a, R^b, R^c, cicloalquilo monocíclico C_{3-5}, fenilo, o naftalenilo,

en donde el fenilo y naftalenilo se sustituyen cada uno independiente con 1-5 grupos R^3, o

dos grupos Y en el mismo carbono, junto con el carbono al que se unen, forman un cicloalquilo monocíclico C_{3-5};

R^1 es H o alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} se sustituye opcionalmente con 1-3 grupos independientemente seleccionados de -OH, -CN, halógeno, -C(O)OH, y R^a;

R^2 es fenilo o heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros, en donde el fenilo y heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros se sustituyen cada uno independiente y opcionalmente con 1-3 grupos independientemente seleccionados de -CN, halógeno, R^a, R^b, R^c, y alquilo C_{1-6};

en donde el alquilo C_{1-6} se sustituye opcionalmente con 1-3 grupos independientemente seleccionados de -CN, halógeno, R^a, R^b, y R^c;

cada R^3 es independientemente R^a, R^b, R^c, o alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} se sustituye opcionalmente con 1-3 grupos independientemente seleccionados de -CN, halógeno, R^a, R^b, y R^c;

cada R^a es independientemente $-P(O)(OH)_2$ o $-OP(O)(OH)_2$;

cada R^b es independientemente $-C(O)R^4$, $-C(O)OR^4$, $-C(O)NR^5R^5$, $-C(O)C(O)OR^4$, $-S(O)_2R^4$, $-S(O)_2NR^5R^5$, o $-S(O)_2OR^4$;

cada R^c es independientemente $-OR^4$, $-OC(O)R^4$, $-OC(O)C(O)OR^4$, $-(O(\text{alquilo } C_{1-4}))_nOR^4$, $-NR^5R^5$, $-N^+R^5R^5R^{5a}$, $-NR^5C(O)R^4$, $-NR^5C(O)NR^5R^5$, $-NR^5C(O)OR^4$, $-NR^5C(O)C(O)OR^4$, o $-NR^5S(O)_2R^4$;

cada R^4 es independientemente H o alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} se sustituye opcionalmente con 1-3 grupos independientemente seleccionados de -CN, halógeno, R^a, R^d, y R^e;

cada R^5 es independientemente H, R^d, o alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} se sustituye opcionalmente con 1-3 grupos independientemente seleccionados de -CN, halógeno, $=NR^{5a}$, R^a, R^d, R^e, fenilo, y naftalenilo;

cada R^{5a} es independientemente H o alquilo C_{1-3};

cada R^d es independientemente $-C(O)R^6$, $-C(O)OR^6$, $-C(O)NR^7R^7$, $-C(O)C(O)OR^6$, $-S(O)_2R^6$, $-S(O)_2NR^7R^7$, o $-S(O)_2OR^6$;

cada R^e es independientemente $-OR^6$, $-OC(O)R^6$, $-OC(O)C(O)OR^6$, $-NR^7R^7$, $-NR^7C(O)R^7$, $-NR^7C(O)NR^7R^7$, $-NR^7C(O)OR^6$, $-NR^7C(O)C(O)OR^6$, o $-NR^7S(O)_2R^6$;

cada R^6 es independientemente H o alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} se sustituye opcionalmente con 1-3 grupos independientemente seleccionados de -OH, CN, halógeno, -C(O)OH, y R^a;

cada R^7 es independientemente H o alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} se sustituye opcionalmente con 1-3 grupos independientemente seleccionados de -OH, -CN, halógeno, -C(O)OH, y R^a;

n es 1, 2, 3, 4, o 5; y

en donde cada heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros y heteroarilo bicíclico fusionado de 8-10 miembros tienen independientemente 1-4 heteroátomos de anillo independientemente seleccionados de N, O, y S.

En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este,

X es $-NR^1R^2$, alquilo C_{1-10}, o alquenilo C_{2-4},

en donde el alquilo C_{1-10} y alquenilo C_{2-4} se sustituyen cada uno independiente 1-3 grupos Y;

cada Y es independientemente -OH, -CN, halógeno, R^a, $-NR^5R^5$, $-N^+R^5R^5R^{5a}$, $-C(O)NR^5R^5$, $-C(O)OR^4$, $-OC(O)R^4$, $-(O(\text{alquilo } C_{1-4}))_nOR^4$, o fenilo,

en donde el fenilo se sustituye con 1-5 grupos R^3, o

dos grupos Y en el mismo carbono, junto con el carbono al que se unen, forman un cicloalquilo monocíclico C_{3-5};

R^1 es H o alquilo C_{1-4}, en donde el alquilo C_{1-4} se sustituye opcionalmente con 1-3 grupos independientemente seleccionados de -OH, -CN, halógeno, -C(O)OH, y R^a;

R^2 es fenilo o heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros, en donde el fenilo y heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros se sustituyen cada uno independiente y opcionalmente con 1-3 grupos independientemente seleccionados de -OH, -CN, halógeno, -C(O)OH, R^a, y alquilo C_{1-6},

en donde el alquilo C_{1-6} se sustituye opcionalmente con 1-3 grupos independientemente seleccionados de -OH, -CN, halógeno, -C(O)OH, $-NR^5R^5$, y R^a;

cada R^3 es independientemente -OH, R^a, R^b, o alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} se sustituye opcionalmente con 1-3 grupos independientemente seleccionados de -OH, -CN, halógeno, -C(O)OH, R^a, y R^b;

cada R^a es independientemente $-P(O)(OH)_2$ o $-OP(O)(OH)_2$;

cada R^b es independientemente $-C(O)OR^4$ o $-C(O)NR^5R^5$;

cada R^4 es independientemente H o alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} se sustituye opcionalmente con 1-3 grupos independientemente seleccionados de -OH, -CN, halógeno, -C(O)OH, $-NR^7R^7$, y R^a;

cada R^5 es independientemente H, $-C(O)OR^6$, $-C(O)C(O)OR^6$, o alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} se sustituye opcionalmente con 1-3 grupos independientemente seleccionados de -OH, -CN, halógeno, $-C(O)OR^6$, $=NR^{5a}$, $-NR^7R^7$, R^a, R^b, y fenilo;

cada R^{5a} es independientemente H o alquilo C_{1-3};

cada R^6 es independientemente H o alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} se sustituye opcionalmente con 1-3 grupos independientemente seleccionados de -OH, CN, halógeno, -C(O)OH, y R^a;

cada R^7 es independientemente H o alquilo C_{1-3}, en donde el alquilo C_{1-3} se sustituye opcionalmente con 1-3 grupos independientemente seleccionados de -OH, -CN, halógeno, -C(O)OH, y R^a;

n es 1, 2, 3, 4, o 5; y

en donde cada heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros y heteroarilo bicíclico fusionado de 8-10 miembros tienen independientemente 1-4 heteroátomos de anillo independientemente seleccionados de N, O, y S.

En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este,

X es $-NR^1R^2$, alquilo C_{1-10}, o alquenilo C_{2-4},

en donde el alquilo C_{1-10} y alquenilo C_{2-4} se sustituyen cada uno independiente 1-3 grupos Y;

cada Y es independientemente -OH, -CN, halógeno, R^a, $-NR^5R^5$, $-N^+R^5R^5R^{5a}$, $-C(O)NR^5R^5$, $-C(O)OR^4$, $-OC(O)R^4$, $-(O(\text{alquilo } C_{1-4}))_nOR^4$, cicloalquilo monocíclico C_{3-5}, o fenilo,

en donde el fenilo se sustituye con 1-5 grupos R^3, o

dos grupos Y en el mismo carbono, junto con el carbono al que se unen, forman un cicloalquilo monocíclico C_{3-5};

R^1 es H o alquilo C_{1-4}, en donde el alquilo C_{1-4} se sustituye opcionalmente con 1-3 grupos independientemente seleccionados de -OH, -CN, halógeno, -C(O)OH, y R^a;

R^2 es fenilo o heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros, en donde el fenilo y heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros se sustituyen cada uno independiente y opcionalmente con 1-3 grupos independientemente seleccionados de -OH, -CN, halógeno, -C(O)OH, R^a, y alquilo C_{1-6},

en donde el alquilo C_{1-6} se sustituye opcionalmente con 1-3 grupos independientemente seleccionados de -OH, -CN, halógeno, -C(O)OH, $-NR^5R^5$, y R^a;

cada R^3 es -OH, -C(O)OH, R^a, o alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} se sustituye opcionalmente con 1-3 grupos independientemente seleccionados de -OH, -CN, halógeno, -C(O)OH, y R^a;

cada R^a es independientemente $-P(O)(OH)_2$ o $-OP(O)(OH)_2$;

cada R^4 es independientemente H o alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} se sustituye opcionalmente con 1-3 grupos independientemente seleccionados de -OH, -CN, halógeno, -C(O)OH, $-NR^7R^7$, y R^a;

cada R^5 es independientemente H, $-C(O)OR^6$, $-C(O)C(O)OR^6$, o alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} se sustituye opcionalmente con 1-3 grupos independientemente seleccionados de -OH, -CN, halógeno, $-C(O)OR^6$, $=NR^{5a}$, $-NR^7R^7$, R^a, y fenilo;

cada R^{5a} es independientemente H o alquilo C_{1-3};

cada R^6 es independientemente H o alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} se sustituye opcionalmente con 1-3 grupos independientemente seleccionados de -OH, CN, halógeno, -C(O)OH, y R^a;

cada R^7 es independientemente H o alquilo C_{1-3}, en donde el alquilo C_{1-3} se sustituye opcionalmente con 1-3 grupos independientemente seleccionados de -OH, -CN, halógeno, -C(O)OH, y R^a;

n es 1, 2, 3, 4, o 5; y

en donde cada heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros y heteroarilo bicíclico fusionado de 8-10 miembros tienen independientemente 1-4 heteroátomos de anillo independientemente seleccionados de N, O, y S.

Como se usa en la presente descripción, un heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros tiene 1-4 heteroátomos de anillo seleccionados independientemente de N, O, y S. Como se usa en la presente descripción, un heteroarilo bicíclico fusionado

de 8-10 miembros tiene 1-4 heteroátomos de anillo seleccionados independientemente de N, O, y S.

En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, x es $-NR^1R^2$, alquilo C_{1-10}, o alquenilo C_{2-6}, en donde el alquilo C_{1-10} y el alquenilo C_{2-6} se sustituyen cada uno independiente con 1-3 grupos Y. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, X es $-NR^1R^2$, alquilo C_{1-10}, o alquenilo C_{2-4}, en donde el alquilo C_{1-10} y el alquenilo C_{2-4} se sustituyen cada uno independiente con 1-3 grupos Y.

En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, X es $-NR^1R^2$.

En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, R^1 es H o alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} se sustituye opcionalmente con 1-3 grupos independientemente seleccionados de -CN, halógeno, R^a, R^b, y R^c. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, R^1 es H o alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} se sustituye opcionalmente con 1-3 grupos independientemente seleccionados de -OH, -CN, halógeno, -C(O)OH, y R^a. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, R^1 es H o alquilo C_{1-4}, en donde el alquilo C_{1-4} se sustituye opcionalmente con 1-3 grupos independientemente seleccionados de -OH, -CN, halógeno, -C(O)OH, y R^a.

En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, R^1 es H.

En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, R^1 es alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} se sustituye opcionalmente con 1-3 grupos independientemente seleccionados de -CN, halógeno, R^a, R^b, y R^c. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, R^1 es alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} se sustituye opcionalmente con 1-3 grupos independientemente seleccionados de -OH, -

CN, halógeno, -C(O)OH, y R^a. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, R^1 es alquilo C_{1-4}, en donde el alquilo C_{1-4} se sustituye opcionalmente con 1-3 grupos independientemente seleccionados de -OH, -CN, halógeno, -C(O)OH, y R^a. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, R^1 es alquilo C_{1-3}, en donde el alquilo C_{1-3} se sustituye opcionalmente con 1-3 grupos independientemente seleccionados de -C(O)OH y R^a. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, R^1 es metilo, en donde el metilo se sustituye opcionalmente con 1-3 grupos independientemente seleccionados de -COOH y R^a.

En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, R^1 es alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} se sustituye opcionalmente con 1-3 grupos independientemente seleccionados de -CN, halógeno, R^a, R^b, y R^c. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, R^1 es alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} se sustituye con 1-3 grupos independientemente seleccionados de -OH, -CN, halógeno, -C(O)OH, y R^a. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, R^1 es alquilo C_{1-4}, en donde el alquilo C_{1-4} se sustituye con 1-3 grupos independientemente seleccionados de -OH, -CN, halógeno, -C(O)OH, y R^a. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, R^1 es alquilo C_{1-3}, en donde el alquilo C_{1-3} se sustituye con 1-3 grupo independientemente seleccionado de -C(O)OH y R^a. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, R^1 es metilo, en donde el metilo se sustituye con 1-3 grupos independientemente seleccionados de -COOH y R^a.

En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, R^1 es alquilo C_{1-6} En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, R^1 es alquilo C_{1-4} En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una

sal farmacéuticamente aceptable de este, R^1 es alquilo C_{1-3}. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, R^1 es metilo.

En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, cada R^2 es fenilo o heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros, en donde el fenilo y heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros se sustituyen cada uno independiente y opcionalmente con 1-3 grupos independientemente seleccionados de -CN, halógeno, R^a, R^b, R^c, y alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} se sustituye opcionalmente con 1-3 grupos independientemente seleccionados de -CN, halógeno, R^a, R^b, y R^c.

En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, cada R^2 es fenilo o heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros, en donde el fenilo y heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros se sustituyen cada uno independiente y opcionalmente con 1-3 grupos independientemente seleccionados de -OH, -CN, halógeno, -C(O)OH, R^a, y alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} se sustituye opcionalmente con 1-3 grupos independientemente seleccionados de -OH, -CN, halógeno, -C(O)OH, $-NR^5R^5$, y R^a.

En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, R^2 es fenilo, en donde el fenilo se sustituye opcionalmente con 1-3 grupos independientemente seleccionados de -CN, halógeno, R^a, R^b, R^c, y alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} se sustituye opcionalmente con 1-3 grupos independientemente seleccionados de -CN, halógeno, R^a, R^b, y R^c. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, R^2 es fenilo, en donde el fenilo se sustituye opcionalmente con 1-3 grupos independientemente seleccionados de -OH, -CN, halógeno, $-C(O)OR^4$, $-C(O)NR^5R^5$, $-S(O)_2R^4$, $-S(O)_2NR^5R^5$, $-S(O)_2OR^4$, $-NR^5C(O)R^4$, $-NR^5C(O)NR^5R^5$, $-NR^5C(O)OR^4$, $-NR^5S(O)_2R^4$, R^a, y alquilo C_{1-6}, en

donde el alquilo C_{1-6} se sustituye opcionalmente con 1-3 grupos independientemente seleccionados de -OH, -CN, halógeno, $-C(O)OR^4$, $-C(O)NR^5R^5$, $-NR^5R^5$, $-NR^5C(O)OR^4$, y R^a. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, R^2 es fenilo, en donde el fenilo se sustituye opcionalmente con 1-3 grupos independientemente seleccionados de -OH, -CN, halógeno, -C(O)OH, R^a, y alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} se sustituye opcionalmente con 1-3 grupos independientemente seleccionados de -OH, -CN, halógeno, -C(O)OH, $-NR^5R^5$, y R^a.

En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, R^2 es fenilo, en donde el fenilo se

i) sustituye con alquilo C_{1-4}, en donde el alquilo C_{1-4} se sustituye con un grupo seleccionado de R^a y $-NR^5C(O)OR^4$, y

ii) opcionalmente sustituido con 1-2 grupos independientemente seleccionados de -OH, -CN, halógeno, $-C(O)OR^4$, $-C(O)NR^5R^5$-S $(O)_2R^4$-S $(O)_2NR^5R^5$-S $(O)_2O^4$, $-NR^5C(O)R^4$, $-NR^5C(O)NR^5R^5$, $-NR^5C(O)O^4$, $-NR^5S(O)_2R^4$, r^a, y C_{1-6}alquilo, en donde el alquilo C_{1-6} se sustituye opcionalmente con 1-3 grupos independientemente seleccionados de -OH, -CN, halógeno, $-C(O)OR^4$, $-C(O)NR^5R^5$, $-NR^5R^5$, $-NR^5C(O)OR^4$, y R^a.

En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, R^2 es fenilo, en donde el fenilo se sustituye opcionalmente con 1-3 grupos independientemente seleccionados de -CN, halógeno, R^a, R^b, y R^c. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, R^2 es fenilo, en donde el fenilo se sustituye opcionalmente con 1-2 grupos independientemente seleccionados de -C(O)OH y R^a.

En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, R^2 es fenilo, en donde el fenilo se sustituye con 1-3 grupos independientemente seleccionados de -CN, halógeno, R^a, R^b, R^c, y alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} se sustituye opcionalmente con 1-3 grupos independientemente

seleccionados de -CN, halógeno, R^a, R^b, y R^c. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, R^2 es fenilo, en donde el fenilo se sustituye con 1-3 grupos independientemente seleccionados de -OH, -CN, halógeno, $-C(O)OR^4$, $-C(O)NR^5R^5$, $-S(O)_2R^4$, $-S(O)_2NR^5R^5$, $-S(O)_2OR^4$, $-NR^5C(O)R^4$, $-NR^5C(O)NR^5R^5$, $-NR^5C(O)OR^4$, $-NR^5S(O)_2R^4$, R^a, y alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} se sustituye opcionalmente con 1-3 grupos independientemente seleccionados de -OH, -CN, halógeno, $-C(O)OR^4$, $-C(O)NR^5R^5$, $-NR^5R^5$, $-NR^5C(O)OR^4$, y R^a. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, R^2 es fenilo, en donde el fenilo se sustituye con 1-3 grupos independientemente seleccionados de -OH, -CN, halógeno, -C(O)OH, R^a, y alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} se sustituye opcionalmente con 1-3 grupos independientemente seleccionados de -OH, -CN, halógeno, -C(O)OH, $-NR^5R^5$, y R^a.

En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, R^2 es fenilo, en donde el fenilo se

i) sustituye con alquilo C_{1-4}, en donde el alquilo C_{1-4} se sustituye con un grupo seleccionado de R^a y $-NR^5C(O)OR^4$, y

ii) sustituido con 1-2 grupos independientemente seleccionados de -OH, -CN, halógeno, $-C(O)OR^4$, $-C(O)NR^5R^5$, $-S(O)_2R^4$, $-S(O)_2NR^5R^5$, $-S(O)_2OR^4$, $-NR^5C(O)R^4$, $-NR^5C(O)NR^5R^5$, $-NR^5C(O)OR^4$, $-NR^5S(O)_2R^4$, R^a, y alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} se sustituye opcionalmente con 1-3 grupos independientemente seleccionados de -OH, -CN, halógeno, $-C(O)OR^4$, $-C(O)NR^5R^5$, $-NR^5R^5$, $-NR^5C(O)OR^4$, y R^a.

En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, R^2 es fenilo, en donde el fenilo se sustituye con 1-3 grupos independientemente seleccionados de -CN, halógeno, R^a, R^b, y R^c. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, R^2 es fenilo, en donde el fenilo se sustituye con 1-2 grupos independientemente seleccionados de -C(O)OH y R^a.

En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, R^2 es fenilo.

En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, R^2 es heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros, en donde el heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros se sustituye opcionalmente con 1-3 grupos independientemente seleccionados de

-CN, halógeno, R^a, R^b, R^c, y alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} se sustituye opcionalmente con 1-3 grupos independientemente seleccionados de -CN, halógeno, R^a, R^b, y R^c. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, R^2 es heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros, en donde el heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros se sustituye opcionalmente con 1-3 grupos independientemente seleccionados de-OH, -CN, halógeno, -C(O)OH, R^a, y alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} se sustituye opcionalmente con 1-3 grupos independientemente seleccionados de -OH, -CN, halógeno, -C(O)OH, $-NR^5R^5$, y R^a.

En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, R^2 es heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros, en donde el heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros se sustituye con 1-3 grupos independientemente seleccionados de

-CN, halógeno, R^a, R^b, R^c, y alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} se sustituye opcionalmente con 1-3 grupos independientemente seleccionados de -CN, halógeno, R^a, R^b, y R^c. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, R^2 es heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros, en donde el heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros se sustituye opcionalmente con 1-3 grupos independientemente seleccionados de-OH, -CN, halógeno, -C(O)OH, R^a, y alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} se sustituye opcionalmente con 1-3 grupos independientemente seleccionados de -OH, -CN, halógeno, -C(O)OH, $-NR^5R^5$, y R^a.

En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, R^2 es heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros.

En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, R^2 es heteroarilo monocíclico de 6 miembros, en donde el heteroarilo monocíclico de 6 miembros se sustituye opcionalmente con 1-3 grupos independientemente seleccionados de -OH, -CN, halógeno, $-C(O)OR^4$, $-C(O)NR^5R^5$, $-S(O)_2R^4$, $-S(O)_2NR^5R^5$, $-S(O)_2OR^4$, $-NR^5C(O)R^4$, $-NR^5C(O)NR^5R^5$, $-NR^5C(O)OR^4$, $-NR^5S(O)_2R^4$, R^a, y alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} se sustituye opcionalmente con 1-3 grupos independientemente seleccionados de -OH, -CN, halógeno, $-C(O)OR^4$, $-C(O)NR^5R^5$, $-NR^5R^5$, $-NR^5C(O)OR^4$, y R^a.

En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, R^2 es heteroarilo monocíclico de 6 miembros, en donde el heteroarilo monocíclico de 6 miembros es

i) sustituye con alquilo C_{1-4}, en donde el alquilo C_{1-4} se sustituye con un grupo seleccionado de R^a y $-NR^5C(O)OR^4$, y

ii) opcionalmente sustituido con 1-2 grupos independientemente seleccionados de -OH, -CN, halógeno, $-C(O)OR^4$, $-C(O)NR^5R^5$, $-S(O)_2R^4$, $-S(O)_2NR^5R^5$, $-S(O)_2OR^4$, $-NR^5C(O)R^4$, $-NR^5C(O)NR^5R^5$, $-NR^5C(O)OR^4$, $-NR^5S(O)_2R^4$, R^a, y alquilo C_{1-6},

en donde el alquilo C_{1-6} se sustituye opcionalmente con 1-3 grupos independientemente seleccionados de -OH, -CN, halógeno, $-C(O)OR^4$, $-C(O)NR^5R^5$, $-NR^5R^5$, y R^a.

En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, R^2 es piridinilo, en donde el piridinilo se sustituye opcionalmente con 1-2 grupos independientemente seleccionados de $-C(O)OH$, R^a, y alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} se sustituye opcionalmente con 1-3 grupos independientemente seleccionados de -OH, -CN, halógeno, -C(O)OH, $-NR^5R^5$, y R^a.

En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, R^2 es heteroarilo monocíclico de 6 miembros, en donde el heteroarilo monocíclico de 6 miembros se sustituye con 1-3 grupos independientemente seleccionados de -OH, -CN, halógeno, $-C(O)OR^4$, $-C(O)NR^5R^5$, -

$S(O)_2R^4$, $-S(O)_2NR^5R^5$, $-S(O)_2OR^4$, $-NR^5C(O)R^4$, $-NR^5C(O)NR^5R^5$, $-NR^5C(O)OR^4$, $-NR^5S(O)_2R^4$, R^a, y alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} se sustituye opcionalmente con 1-3 grupos independientemente seleccionados de -OH, -CN, halógeno, $-C(O)OR^4$, $-C(O)NR^5R^5$, $-NR^5R^5$, $-NR^5C(O)OR^4$, y R^a.

En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, R^2 es heteroarilo monocíclico de 6 miembros, en donde el heteroarilo monocíclico de 6 miembros es

i) sustituye con alquilo C_{1-4}, en donde el alquilo C_{1-4} se sustituye con un grupo seleccionado de R^a y $-NR^5C(O)OR^4$, y

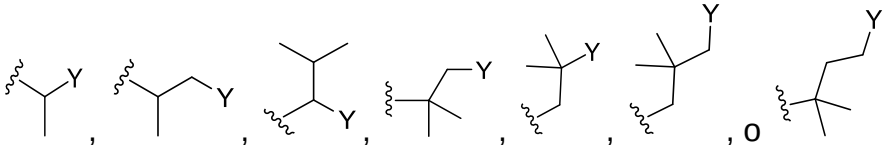
ii) sustituido con 1-2 grupos independientemente seleccionados de -OH, -CN, halógeno, $-C(O)OR^4$, $-C(O)NR^5R^5$, $-S(O)_2R^4$, $-S(O)_2NR^5R^5$, $-S(O)_2OR^4$, $-NR^5C(O)R^4$, $-NR^5C(O)NR^5R^5$, $-NR^5C(O)OR^4$, $-NR^5S(O)_2R^4$, R^a, y alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} se sustituye opcionalmente con 1-3 grupos independientemente seleccionados de -OH, -CN, halógeno, $-C(O)OR^4$, $-C(O)NR^5R^5$, $-NR^5R^5$, y R^a.

En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, R^2 es piridinilo, en donde el piridinilo se sustituye con 1-2 grupos independientemente seleccionados de $-C(O)OH$, R^a, y alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} se sustituye opcionalmente con 1-3 grupos independientemente seleccionados de -OH, -CN, halógeno, $-C(O)OH$, $-NR^5R^5$ y R^a. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, R^2 es piridinilo, en donde el piridinilo se sustituye con alquilo C_{1-3}, en donde el alquilo C_{1-3} se sustituye con 1-3 grupos independientemente seleccionados de -OH, -CN, halógeno, $-C(O)OH$, $-NR^5R^5$, y R^a.

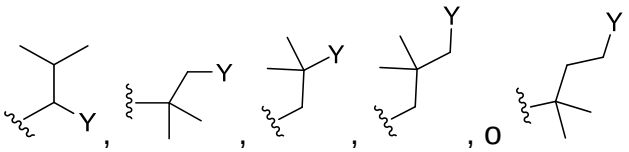
En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, X es alquilo C_{1-10}, en donde el alquilo C_{1-10} se sustituye con 1-3 grupos Y. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, X es alquilo C_{1-10}, en donde el alquilo C_{1-10} se sustituye con dos grupos Y. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I,

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, X es alquilo C_{1-10}, en donde el alquilo C_{1-10} se sustituye con un grupo Y. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, X es alquilo C_{1-8}, en donde el alquilo C_{1-8} se sustituye con 1-3 grupos Y. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, X es alquilo C_{1-8}, en donde el alquilo C_{1-8} se sustituye con 1-2 grupos Y. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, X es alquilo C_{1-8}, en donde el alquilo C_{1-8} se sustituye con tres grupos Y. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, X es alquilo C_{1-8}, en donde el alquilo C_{1-8} se sustituye con dos grupos Y. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, X es alquilo C_{1-8}, en donde el alquilo C_{1-8} se sustituye con un grupo Y. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, X es alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} se sustituye con 1-3 grupos Y. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, X es alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} se sustituye con 1-2 grupos Y. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, X es alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} se sustituye con tres grupos Y. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, X es alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} se sustituye con dos grupos Y. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, X es alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} se sustituye con un grupo Y.

En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, X sustituido con Y es $-CH_2Y$, $-CH_2CH_2Y$, $-CH_2CH_2CH_2Y$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2Y$,



En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, X sustituido con Y es



, o .

En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, X sustituido con Y es



.

En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, X es alquenilo C_{2-6}, en donde el alquenilo C_{2-6} se sustituye con 1-3 grupos Y. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, X es alquenilo C_{2-4}, en donde el alquenilo C_{2-4} se sustituye con 1-3 grupos Y.

En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este,

cada Y es independientemente $-B(OH)_2$, -CN, halógeno, R^a, R^b, R^c, fenilo, naftalenilo, heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros, o heteroarilo bicíclico fusionado de 8-10 miembros,

en donde el fenilo, naftalenilo, heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros, y heteroarilo bicíclico fusionado de 8-10 miembros se sustituyen cada uno independiente con 1-5 grupos R^3, o

dos grupos Y en el mismo carbono, junto con el carbono al que se unen, forman un cicloalquilo monocíclico C_{3-5}.

En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este,

cada Y es independientemente -CN, halógeno, R^a, R^b, R^c, fenilo, o naftalenilo, en donde el fenilo y el naftalenilo se sustituyen cada uno independientemente con 1-5 grupos R^3, o

dos grupos Y en el mismo carbono, junto con el carbono al que se unen, forman un cicloalquilo monocíclico C_{3-5}.

En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este,

cada Y es independientemente -OH, -CN, halógeno, R^a, $-NR^5R^5$, $-N^+R^5R^5R^{5a}$, $-C(O)NR^5R^5$, $-C(O)OR^4$, $-OC(O)R^4$, $-(O(\text{alquilo } C_{1-4}))_nOR^4$, o fenilo, en donde el fenilo se sustituye con 1-5 grupos R^3, o

dos grupos Y en el mismo carbono, junto con el carbono al que se unen, forman un cicloalquilo monocíclico C_{3-5}.

En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este,

dos grupos Y en el mismo carbono, junto con el carbono al que se unen, forman un cicloalquilo monocíclico C_{3-5}, y

un Y es $-B(OH)_2$, -CN, halógeno, R^a, R^b, R^c, fenilo, naftalenilo, heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros, o heteroarilo bicíclico fusionado de 8-10 miembros,

en donde el fenilo, naftalenilo. monocíclico de 5-6 miembros, y heteroarilo bicíclico fusionado de 8-10 miembros se sustituyen cada uno independiente con 1-5 grupos R^3.

En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este,

dos grupos Y en el mismo carbono, junto con el carbono al que se unen, forman un cicloalquilo monocíclico C_{3-5}, y

un Y es -CN, halógeno, R^a, R^b, R^c, fenilo, o naftalenilo, en donde el fenilo y el naftalenilo se sustituyen cada uno independientemente con 1-5 grupos R^3.

En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este,

dos grupos Y en el mismo carbono, junto con el carbono al que se unen, forman un cicloalquilo monocíclico C_{3-5}, y

Un Y es -OH, -CN, halógeno, R^a, $-NR^5R^5$, $-N^+R^5R^5R^{5a}$, $-C(O)NR^5R^5$, $-C(O)OR^4$, $-OC(O)R^4$, $-(O(\text{alquilo } C_{1-4}))_nOR^4$, o fenilo, en donde el fenilo se sustituye con 1-5 grupos R^3.

En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, cada Y es independientemente $-B(OH)_2$, $-C(O)OR^4$, $-C(O)NR^5R^5$, $-OC(O)R^4$, $-(O(\text{alquilo } C_{1-4}))_nOR^4$, $-NR^5R^5$, $-N^+R^5R^5R^{5a}$, $-S(O)_2R^4$, $-S(O)_2NR^5R^5$, $-S(O)_2OR^4$, $-NR^5C(O)R^4$, $-NR^5C(O)NR^5R^5$, $-NR^5S(O)_2R^4$, R^a, heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros, o heteroarilo bicíclico fusionado de 8-10 miembros,

en donde el heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros y el heteroarilo bicíclico fusionado de 8-10 miembros se sustituyen cada uno independiente con 1-3 grupos independientemente seleccionados de -OH, -CN, halógeno, $-C(O)OR^4$, $-C(O)NR^5R^5$, y R^a

En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, cada Y es independientemente R^a, $-NR^5R^5$, $-N^+R^5R^5R^{5a}$, $-C(O)OR^4$, $-OC(O)R^4$, o $-(O(\text{alquilo } C_{1-4}))_nOR^4$.

En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, uno o más Y es $-B(OH)_2$. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, uno o más Y es -CN. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, uno o más Y es halógeno. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, uno o más Y es R^a. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, uno o más Y es R^b. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, uno o más Y es R^c.

En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, uno o más Y es -OH. En algunas modalidades del compuesto de la

Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, uno o más Y es $-NR^5R^5$. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, uno o más Y es $-N^+R^5R^5R^{5a}$. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, uno o más Y es $-C(O)NR^5R^5$. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, uno o más Y es $-C(O)OR^4$. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, uno o más Y es $-OC(O)R^4$. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, uno o más Y es-(O(alquilo C_{1-4}))$_n$$OR^4$. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, uno o más Y es-(O(CH_2CH_2)$_n$$OR^4$. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, uno o más Y es $-S(O)_2R^4$. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, uno o más Y es $-S(O)_2NR^5R^5$. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, uno o más Y es $-S(O)_2OR^4$. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, uno o más Y es $-NR^5C(O)R^4$. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, uno o más Y es $-NR^5C(O)NR^5R^5$. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, uno o más Y es $-NR^5S(O)_2R^4$.

En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, uno o más Y es fenilo, en donde el fenilo se sustituye con 1-5 grupos R^3. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, uno o más Y es naftalenilo, en donde el naftalenilo se sustituye con 1-5 grupos R^3.

En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, uno o más Y es heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros, en donde el heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros se sustituye con 1-5 grupos R^3.

En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, uno o más Y es heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros, en donde el heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros se sustituye con 1-3 grupos independientemente seleccionados de -OH, -CN, halógeno, $-C(O)OR^4$, $-C(O)NR^5R^5$, y R^a.

En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, uno o más Y es heteroarilo bicíclico fusionado de 8-10 miembros, en donde el heteroarilo bicíclico fusionado de 8-10 miembros se sustituye con 1-5 grupos R^3. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, uno o más Y es heteroarilo bicíclico fusionado de 8-10 miembros, en donde el heteroarilo bicíclico fusionado de 8-10 miembros se sustituye con 1-3 grupos independientemente seleccionados de -OH, -CN, halógeno, $-C(O)OR^4$, $-C(O)NR^5R^5$, y R^a.

En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, n es 1, 2, 3, 4, o 5. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, n es 1. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, n es 2. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, n es 3. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, n es 4. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, n es 5.

En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, un Y es $-C(O)OH$, $-NH_2$, o $-N(CH_3)_2$, y un Y es $-NR^5R^5$.

En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, dos grupos Y en el mismo carbono, junto con el carbono al que se unen, forman un cicloalquilo monocíclico C_{3-5}.

En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, X se sustituye con tres grupos Y, en donde dos de los tres grupos Y están en el mismo carbono y en donde los dos grupos Y en el mismo carbono, junto con el carbono al que se unen, forman un ciclopropilo.

En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, X sustituido con tres grupos Y es:



.

En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, X se sustituye con tres grupos Y,

en donde dos grupos Y están en el mismo carbono y en donde los dos grupos Y en el mismo carbono, junto con el carbono al que se unen, forman un ciclopropilo, y

el tercer grupo Y es $-NR^5R^5$.

En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, X sustituido con tres grupos Y es:



,

en donde Y es $-NR^5R^5$.

En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, un Y es fenilo, en donde el fenilo se sustituye con 1-5 grupos R^3. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, un Y es fenilo, en donde el fenilo se sustituye con 1-3 grupos R^3. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, un Y es fenilo, en donde el fenilo se sustituye con tres grupos R^3.

En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, cada R^3 es independientemente R^a, R^b, R^c, alquilo C_{1-6}, o heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros, en donde el alquilo C_{1-6} y el heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros se sustituyen cada uno independiente y opcionalmente

con 1-3 grupos independientemente seleccionados de -CN, halógeno, R^a, R^b, y R^c. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, cada R^3 es independientemente R^a, R^b, R^c, o alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} se sustituye opcionalmente con 1-3 grupos independientemente seleccionados de -CN, halógeno, R^a, R^b, y R^c. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, cada R^3 es independientemente $-C(O)OR^4$, $-C(O)NR^5R^5$, $-S(O)_2R^4$, $-S(O)_2NR^5R^5$, $-S(O)_2OR^4$, $-NR^5C(O)R^4$, $-NR^5C(O)NR^5R^5$, $-NR^5S(O)_2R^4$, R^a, o alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} se sustituye opcionalmente con 1-3 grupos independientemente seleccionados de -OH, -CN, halógeno, $-C(O)OR^4$, $-C(O)NR^5R^5$, y R^a. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, cada R^3 es independientemente -OH, -C(O)OH, R^a, o alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} se sustituye opcionalmente con 1-3 grupos independientemente seleccionados de -OH, -CN, halógeno, -C(O)OH, y R^a. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, cada R^3 es independientemente -OH, -C(O)OH, $-C(O)NR^5R^5$, R^a, o alquilo C_{1-3}, en donde el alquilo C_{1-3} se sustituye opcionalmente con 1-3 grupos independientemente seleccionados de -OH, -CN, halógeno, -C(O)OH, $-C(O)NR^5R^5$, y R^a. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, cada R^3 es independientemente -OH, -C(O)OH, R^a, o alquilo C_{1-3}, en donde el alquilo C_{1-3} se sustituye opcionalmente con 1-3 grupos independientemente seleccionados de -OH, -CN, halógeno, -C(O)OH, y R^a. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, cada R^3 es independientemente -OH, -C(O)OH, $-C(O)NR^5R^5$, R^a, metilo, $-CH_2P(O)(OH)_2$, $-CH_2C(O)OH$, o $-CH_2C(O)NR^5R^5$. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, cada R^3 es independientemente -OH, -C(O)OH, R^a, metilo, $-CH_2P(O)(OH)_2$, o $-CH_2C(O)OH$.

En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, uno o más R^3 es R^a. En algunas modalidades del compuesto de

la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, uno o más R^3 es R^b. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, uno o más R^3 es R^c. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, uno o más R^3 es -C(O)OR^4. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, uno o más R^3 es -C(O)OH. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, uno o más R^3 es -C(O)NR^5R^5. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, uno o más R^3 es -$S(O)_2R^4$. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, uno o más R^3 es -$S(O)_2NR^5R^5$. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, uno o más R^3 es -$S(O)_2OR^4$. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, uno o más R^3 es -$NR^5C(O)R^4$. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, uno o más R^3 es -$NR^5C(O)NR^5R^5$. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, uno o más R^3 es -$NR^5S(O)_2R^4$. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, uno o más R^3 es -OH.

En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, uno o más R^3 es alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} se sustituye opcionalmente con 1-3 grupos independientemente seleccionados de -CN, halógeno, R^a, R^b, y R^c. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, uno o más R^3 es alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} se sustituye opcionalmente con 1-3 grupos independientemente seleccionados de -OH, halógeno, -OH, -CN, halógeno, -C(O)OR^4, -C(O)NR^5R^5, y R^a. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, uno o más R^3 es alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} se sustituye opcionalmente con 1-3 grupos independientemente seleccionados de -OH, -CN,

halógeno, -C(O)OH, y R^a. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, uno o más R^3 es alquilo C_{1-3}, en donde el alquilo C_{1-3} se sustituye opcionalmente con 1-3 grupos independientemente seleccionados de -OH, -CN, halógeno, -C(O)OH, y R^a.

En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, uno o más R^3 es alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} se sustituye con 1-3 grupos independientemente seleccionados de -CN, halógeno, R^a, R^b, y R^c.

En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, uno o más R^3 es alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} se sustituye con 1-3 grupos independientemente seleccionados de -OH, -CN, halógeno, -C(O)OR^4, -C(O)NR^5R^5, y R^a. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, uno o más R^3 es alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} se sustituye con 1-3 grupos independientemente seleccionados de -OH, -CN, halógeno, -C(O)OH, y R^a. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, uno o más R^3 es alquilo C_{1-3}, en donde el alquilo C_{1-3} se sustituye con 1-3 grupos independientemente seleccionados de -OH, -CN, halógeno, -C(O)OH, y R^a. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, uno o más R^3 es -CH_2P(O)$(OH)_2$. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, uno o más R^3 es -CH_2C(O)OH.

En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, uno o más R^3 es alquilo C_{1-6}. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, uno o más R^3 es alquilo C_{1-3}. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, uno o más R^3 es metilo.

En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, un R^3 es -OP(O)$(OH)_2$ y 1-2 R^3 es alquilo C_{1-3}, en donde el alquilo C_{1-3} se sustituye opcionalmente con 1–3 grupos

independientemente seleccionados de -C(O)OH, -C(O)NR^5R^5, y R^a. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, un R^3 es $-OP(O)(OH)_2$ y 1-2 R^3 es C_{1-3}, en donde el alquilo C_{1-3} se sustituye opcionalmente con 1-3 grupos independientemente seleccionados de -C(O)OH y R^a. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, un R^3 es $-OP(O)(OH)_2$, un R^3 es alquilo C_{1-3} no sustituido y un R^3 es alquilo C_{1-3}, en donde el alquilo se sustituye con 1-3 grupos alquilo C_{1-3} independientemente seleccionados de -C(O)OH y R^a.

En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, uno o más R^3 es heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros, en donde el heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros se sustituye opcionalmente con 1-3 grupos independientemente seleccionados de -CN, halógeno, R^a, R^b, y R^c. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, uno o más R^3 es heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros, en donde el heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros se sustituye con 1-3 grupos independientemente seleccionados de -CN, halógeno, R^a, R^b, y R^c. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, uno o más R^3 es heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros.

En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, un Y es fenilo, en donde el fenilo se sustituye con metilo, $-OP(O)(OH)_2$, y $-CH_2C(O)OH$.

En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, X es alquenilo C_{2-6}, en donde el alquenilo C_{2-6} se sustituye con 1-3 grupos Y. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, X es alquenilo C_{2-6}, en donde el alquenilo C_{2-6} se sustituye con 1-2 grupos Y. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, X es alquenilo C_{2-6}, en donde el alquenilo C_{2-6} se sustituye con dos grupos Y. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente

aceptable de este, X es alquenilo C_{2-6}, en donde el alquenilo C_{2-6} se sustituye con un grupo Y. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, X es alquenilo C_{2-4}, en donde el alquenilo C_{2-4} se sustituye con 1-3 grupos Y. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, X es alquenilo C_{2-4}, en donde el alquenilo C_{2-4} se sustituye con 1-2 grupos Y. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, X es alquenilo C_{2-4}, en donde el alquenilo C_{2-4} se sustituye con tres grupos Y. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, X es alquenilo C_{2-4}, en donde el alquenilo C_{2-4} se sustituye con dos grupos Y. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, X es alquenilo C_{2-4}, en donde el alquenilo C_{2-4} se sustituye con un grupo Y. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, X es alquenilo C_2, en donde el alquenilo C_2 se sustituye con 1-2 grupos Y. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, X es alquenilo C_2, en donde el alquenilo C_2 se sustituye con dos grupos Y. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, X es alquenilo C_2, en donde el alquenilo C_2 se sustituye con un grupo Y.

En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, X es alquenilo C_{2-6}, en donde el alquenilo C_{2-6} se sustituye con 1-3 grupos Y y en donde uno o más grupos Y es $-C(O)NR^5R^5$. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, X es alquenilo C_{2-6}, en donde el alquenilo C_{2-6} se sustituye con dos grupos Y y en donde uno o más grupos Y es $-C(O)NR^5R^5$. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, X es alquenilo C_{2-6}, en donde el alquenilo C_{2-6} se sustituye con un grupo Y y en donde el grupo Y es $-C(O)NR^5R^5$. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal

farmacéuticamente aceptable de este, X es alquenilo C_{2-4}, en donde el alquenilo C_{2-4} se sustituye con 1-3 grupos Y y en donde uno o más grupos Y es $-C(O)NR^5R^5$. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, X es alquenilo C_{2-4}, en donde el alquenilo C_{2-4} se sustituye con 1-2 grupos Y y en donde uno o más grupos Y es $-C(O)NR^5R^5$. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, X es alquenilo C_{2-4}, en donde el alquenilo C_{2-4} se sustituye con tres grupos Y y en donde uno o más grupos Y es $-C(O)NR^5R^5$. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, X es alquenilo C_{2-4}, en donde el alquenilo C_{2-4} se sustituye con dos grupos Y y en donde uno o más grupos Y es $-C(O)NR^5R^5$. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, X es alquenilo C_{2-4}, en donde el alquenilo C_{2-4} se sustituye con un grupo Y y en donde el grupo Y es $-C(O)NR^5R^5$. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, X es alquenilo C_2, en donde el alquenilo C_2 se sustituye con 1-2 grupos Y y en donde uno o más grupos Y es $-C(O)NR^5R^5$. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, X es alquenilo C_2, en donde el alquenilo C_2 se sustituye con dos grupos Y y en donde uno o más grupos Y es $-C(O)NR^5R^5$. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, X es alquenilo C_2, en donde el alquenilo C_2 se sustituye con un grupo Y y en donde el grupo Y es $-C(O)NR^5R^5$.

En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, cada R^a es independientemente $-P(O)(OH)_2$ o $-OP(O)(OH)_2$. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, uno o más R^a es $-P(O)(OH)_2$. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, uno o más R^a es $-OP(O)(OH)_2$.

En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, cada R^b es independientemente $-C(O)R^4$,

-C(O)OR^4, -C(O)NR^{5}R^5, -C(O)C(O)OR^4, -S(O)$_2$R^4, -S(O)$_2$NR^{5}R^5, o -S(O)$_2$OR^4. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, uno o más R^b es -C(O)R^4. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, uno o más R^b es -C(O)OR^4. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, uno o más R^b es -C(O)NR^{5}R^5. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, uno o más R^b es -C(O)C(O)OR^4. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, uno o más R^b es -S(O)$_2$R^4. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, uno o más R^b es -S(O)$_2$NR^{5}R^5. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, uno o más R^b es -S(O)$_2$OR^4.

En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, cada R^c es independientemente -OR^4, -OC(O)R^4, -OC(O)C(O)OR^4, -(O(alquilo C$_{1-4}$))$_n$OR^4, -NR^{5}R^5, -N$^+$R^{5}R^{5}R^{5a}, -NR^{5}C(O)R^4, -NR^{5}C(O)NR^{5}R^5, -NR^{5}C(O)OR^4, -NR^{5}C(O)C(O)OR^4, o -NR^{5}S(O)$_2$R^4. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, uno o más R^c es -OR^4. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, uno o más R^c es -OC(O)R^4. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, uno o más R^c es -OC(O)C(O)OR^4. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, uno o más R^c es -(O(alquilo C$_{1-4}$))$_n$OR^4. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, uno o más R^c es -NR^{5}R^5. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, uno o más R^c es -N$^+$R^{5}R^{5}R^{5a}. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, uno o más R^c es -NR^{5}C(O)R^4. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal

farmacéuticamente aceptable de este, uno o más R^c es $-NR^5C(O)NR^5R^5$. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, uno o más R^c es $-NR^5C(O)OR^4$. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, uno o más R^c es $-NR^5C(O)C(O)OR^4$. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, uno o más R^c es $-NR^5S(O)_2R^4$.

En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, cada R^4 es independientemente H o alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} se sustituye opcionalmente con 1-3 grupos independientemente seleccionados de -CN, halógeno, R^a, R^d, y R^e. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, cada R^4 es independientemente H o alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} se sustituye opcionalmente con 1-3 grupos independientemente seleccionados de -OH, CN, halógeno, $-C(O)OH$, $-NR^7R^7$, y R^a. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, cada R^4 es independientemente H, alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} se sustituye opcionalmente con 1-2 grupos seleccionados de $-C(O)OH$, $-NR^7R^7$, y R^a. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, cada R^4 es independientemente alquilo C_{1-4}, en donde el alquilo C_{1-4} se sustituye opcionalmente con un grupo seleccionado de $-C(O)OH$, $-NR^7R^7$, y R^a.

En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, uno o más R^4 es H. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, uno o más R^4 es alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} se sustituye opcionalmente con 1-3 grupos independientemente seleccionados de -CN, halógeno, R^a, R^d, y R^e. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, uno o más R^4 es alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} se sustituye opcionalmente con 1-3 grupos independientemente seleccionados de -OH, -CN, halógeno, $-C(O)OH$, $-NR^7R^7$, y R^a. En algunas modalidades del compuesto de la

Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, uno o más R^4 es alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} se sustituye opcionalmente con 1-2 grupos independientemente seleccionados de -C(O)OH, $-NR^7R^7$, y R^a. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, uno o más R^4 es alquilo C_{1-4}, en donde el alquilo C_{1-4} se sustituye opcionalmente con un grupo seleccionado de -C(O)OH, $-NR^7R^7$, y R^a. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, uno o más R^4 es alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} se sustituye con 1-3 grupos independientemente seleccionados de -CN, halógeno, R^a, R^d, y R^e. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, uno o más R^4 es alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} se sustituye con 1-3 grupos independientemente seleccionados de -OH, -CN, halógeno, -C(O)OH, $-NR^7R^7$, y R^a. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, uno o más R^4 es alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} se sustituye con 1-2 grupos independientemente seleccionados de -C(O)OH, $-NR^7R^7$, y R^a. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, uno o más R^4 es alquilo C_{1-4}, en donde el alquilo C_{1-4} se sustituye con un grupo seleccionado de -C(O)OH, $-NR^7R^7$, y R^a. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, uno o más R^4 es alquilo C_{1-6}. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, uno o más R^4 es alquilo C_{1-4}. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, uno o más R^4 es metilo.

En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, n es 1, 2, 3, o 4 y R^4 es metilo. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, n es 4 y R^4 es metilo.

En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, cada R^5 es independientemente H, R^d, alquilo C_{1-6}, o heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros.

en donde el alquilo C_{1-6} se sustituye opcionalmente con 1-3 grupos independientemente seleccionados de -CN, halógeno, $=NR^{5a}$, R^a, R^d, R^e, fenilo, naftalenilo y heteroarilo bicíclico fusionado de 8-10 miembros,

en donde el heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros se sustituye opcionalmente con 1-3 grupos independientemente seleccionados de -CN, halógeno, R^a, R^d, y R^e.

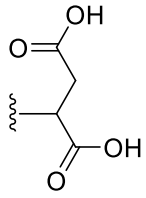
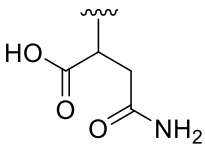
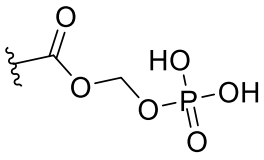
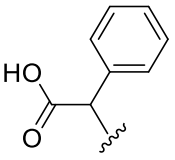
En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, cada R^5 es independientemente H, R^d, o alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} se sustituye opcionalmente con 1-3 grupos independientemente seleccionados de -CN, halógeno, $=NR^{5a}$, R^a, R^d, R^e, fenilo, y naftalenilo.

En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, cada R^5 es independientemente H, $-C(O)OR^6$, $-C(O)C(O)OR^6$, o alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} se sustituye opcionalmente con 1-3 grupos independientemente seleccionados de -OH, -CN, halógeno, $-C(O)OR^6$, $=NR^{5a}$, $-NR^7R^7$, R^a, y fenilo.

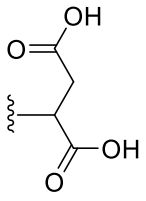
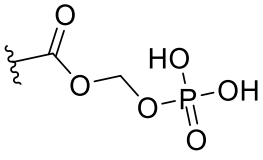
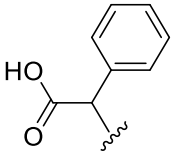
En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, cada R^5 es independientemente H, $-C(O)OR^6$, $-C(O)C(O)OR^6$, o alquilo C_{1-4}, en donde el alquilo C_{1-4} se sustituye opcionalmente con 1-2 grupos independientemente seleccionados de $-C(O)OH$, $-C(O)NH_2$, $=NR^{5a}$, $-NR^7R^7$, R^a, y fenilo.

En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, cada R^5 es independientemente H, $-C(O)OR^6$, $-C(O)C(O)OR^6$, o alquilo C_{1-4}, en donde el alquilo C_{1-4} se sustituye opcionalmente con 1-2 grupos independientemente seleccionados de $-C(O)OH$, $=NR^{5a}$, $-NR^7R^7$, R^a, y fenilo.

En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, cada R^5 es independientemente H, metilo, $-CH_2CO_2H$, $-CH_2P(O)(OH)_2$, $-CH_2CH_2CO_2H$, $-C(O)OCH_3$, $-C(=NH)NH_2$, -C(O)C(O)OH,


, 
, 
, o 
.

En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, cada R^5 es independientemente H, metilo, $-CH_2CO_2H$, $-CH_2CH_2CO_2H$, $-C(O)OCH_3$, $-C(=NH)NH_2$, -C(O)C(O)OH,


, 
, o 
.

En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, uno o más R^5 es H. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, uno o más R^5 es R^d. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, uno o más R^5 es $-C(O)OR^6$. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, uno o más R^5 es $-C(O)C(O)OR^6$.

En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, uno o más R^5 es alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} se sustituye opcionalmente con 1-3 grupos independientemente seleccionados de -CN, halógeno, $=NR^{5a}$, R^a, R^d, R^e, fenilo, naftalenilo, y heteroarilo bicíclico fusionado de 8-10 miembros. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, uno o más R^5 es alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} se sustituye opcionalmente con 1-3 grupos independientemente seleccionados de -CN, halógeno, $=NR^{5a}$, R^a, R^d, R^e, fenilo, y naftalenilo. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable

de este, R^5 es alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} se sustituye opcionalmente con 1-3 grupos independientemente seleccionados de -OH, -CN, halógeno, $-C(O)OR^6$, $=NR^{5a}$, $-NR^7R^7$, R^a, y fenilo. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, uno o más R^5 es alquilo C_{1-4}, en donde el alquilo C_{1-4} se sustituye opcionalmente con 1-2 grupos independientemente seleccionados de $-C(O)OH$, $=NR^{5a}$, $-NR^7R^7$, R^a, y fenilo.

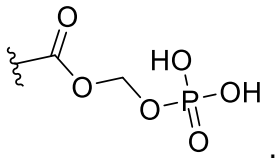
En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, uno o más R^5 es alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} se sustituye con 1-3 grupos independientemente seleccionados de -CN, halógeno, $=NR^{5a}$, R^a, R^d, R^e, fenilo, naftalenilo, y heteroarilo bicíclico fusionado de 8-10 miembros. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, uno o más R^5 es alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} se sustituye con 1-3 grupos independientemente seleccionados de -CN, halógeno, $=NR^{5a}$, R^a, R^d, R^e, fenilo, y naftalenilo. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, R^5 es alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} se sustituye con 1-3 grupos independientemente seleccionados de -OH, -CN, halógeno, $-C(O)OR^6$, $=NR^{5a}$, $-NR^7R^7$, R^a, y fenilo. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, uno o más R^5 es alquilo C_{1-4}, en donde el alquilo C_{1-4} se sustituye con 1-2 grupos independientemente seleccionados de $-C(O)OH$, $=NR^{5a}$, $-NR^7R^7$, R^a, y fenilo.

En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, uno o más R^5 es alquilo C_{1-6}. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, uno o más R^5 es alquilo C_{1-4}.

En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, uno o más R^5 es heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros, en donde el heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros se sustituye opcionalmente con 1-3 grupos independientemente seleccionados de -CN, halógeno, R^a, R^d, y R^e. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente

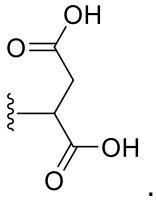
aceptable de este, uno o más R^5 es heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros, en donde el heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros se sustituye con 1-3 grupos independientemente seleccionados de -CN, halógeno, R^a, R^d, y R^e. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, uno o más R^5 es heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros.

En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, un R^5 es



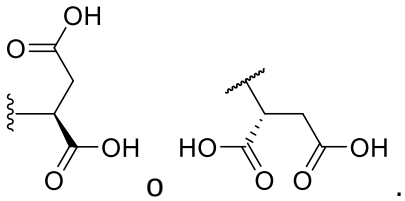
.

En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, un R^5 es



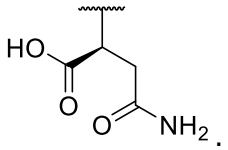
.

En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, un R^5 es



o .

En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, un R^5 es



.

En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, cada R^{5a} es independientemente H o alquilo C_{1-3}. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, cada R^{5a} es independientemente H o

metilo. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, uno o más R^{5a} es H. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, uno o más R^{5a} es alquilo C_{1-3}. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, uno o más R^{5a} es metilo.

En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, cada R^d es independientemente $-C(O)R^6$, $-C(O)OR^6$, $-C(O)NR^7R^7$, $-C(O)C(O)OR^6$, $-S(O)_2R^6$, $-S(O)_2NR^7R^7$, o $-S(O)_2OR^6$. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, uno o más R^d es $-C(O)R^6$. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, uno o más R^d es $-C(O)OR^6$. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, uno o más R^d es $-C(O)NR^7R^7$. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, uno o más R^d es $-C(O)C(O)OR^6$. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, uno o más R^d es $-S(O)_2R^6$. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, uno o más R^d es $-S(O)_2NR^7R^7$. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, uno o más R^d es $-S(O)_2OR^6$.

En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, cada R^e es independientemente $-OR^6$, $-OC(O)R^6$, $-OC(O)C(O)OR^6$, $-NR^7R^7$, $-NR^7C(O)R^7$, $-NR^7C(O)NR^7R^7$, $-NR^7C(O)OR^6$, $-NR^7C(O)C(O)OR^6$, o $-NR^7S(O)_2R^6$. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, uno o más R^e es $-OR^6$. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, uno o más R^e es $-OC(O)R^6$. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, uno o más R^e es $-OC(O)C(O)OR^6$. En

algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, uno o más R^e es $-NR^7R^7$. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, uno o más R^e es $-NR^7C(O)R^7$. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, uno o más R^e es $-NR^7C(O)NR^7R^7$. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, uno o más R^e es $-NR^7C(O)OR^6$. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, uno o más R^e es $-NR^7C(O)C(O)OR^6$. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, uno o más R^e es $-NR^7S(O)_2R^6$.

En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, cada R^6 es independientemente H o alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} se sustituye opcionalmente con 1-3 grupos independientemente seleccionados de CN, halógeno, R^a, R^f, y R^g. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, cada R^6 es independientemente H o alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} se sustituye opcionalmente con 1-3 grupos independientemente seleccionados de -OH, CN, halógeno, -C(O)OH, y R^a. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, R^6 es H o alquilo C_{1-3}, en donde el alquilo C_{1-3} se sustituye opcionalmente con 1-2 grupos R^a.

En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, uno o más R^6 es H. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, uno o más R^6 es alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} se sustituye opcionalmente con 1-3 grupos independientemente seleccionados de CN, halógeno, R^a, R^f, y R^g. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, uno o más R^6 es alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} se sustituye opcionalmente con 1-3 grupos

independientemente seleccionados de -OH, CN, halógeno, -C(O)OH, y R^a. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, uno o más R^6 es alquilo C_{1-3}, en donde el alquilo C_{1-3} se sustituye opcionalmente con 1-2 grupos R^a.

En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, R^6 es alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} se sustituye opcionalmente con 1-3 grupos independientemente seleccionados de CN, halógeno, R^a, R^f, y R^g. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, uno o más R^6 es alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} se sustituye con 1-3 grupos independientemente seleccionados de -OH, CN, halógeno, -C(O)OH, y R^a. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, uno o más R^6 es alquilo C_{1-3}, en donde el alquilo C_{1-3} se sustituye opcionalmente con 1-2 grupos R^a. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, uno o más R^6 es alquilo C_{1-6}. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, uno o más R^6 es alquilo C_{1-3}.

En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, R^7 es independientemente H, R^f, o alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} se sustituye opcionalmente con 1-3 grupos independientemente seleccionados de -CN, halógeno, R^a, R^f, y R^g. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, cada R^7 es independientemente H o alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} se sustituye opcionalmente con 1-3 grupos independientemente seleccionados de -OH, - CN, halógeno, -C(O)OH, y R^a. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, cada R^7 es independientemente H o alquilo C_{1-3}, en donde el alquilo C_{1-3} se sustituye opcionalmente con 1-3 grupos independientemente seleccionados de -OH, -CN, halógeno, -C(O)OH, y R^a.

En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, uno o más R^7 es H. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, un R^7 es H. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, uno o más R^7 es R^f. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, R^7 es alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} se sustituye opcionalmente con 1-3 grupos independientemente seleccionados de -CN, halógeno, R^a, R^f, y R^g. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, uno o más R^7 es alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} se sustituye opcionalmente con 1-3 grupos independientemente seleccionados de -OH, -CN, halógeno, -C(O)OH, y R^a. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, uno o más R^7 es alquilo C_{1-3}, en donde el alquilo C_{1-3} se sustituye opcionalmente con 1-3 grupos independientemente seleccionados de -OH, -CN, halógeno, -C(O)OH, y R^a. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, R^7 es alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} se sustituye con 1-3 grupos independientemente seleccionados de -CN, halógeno, y R^a, R^f, y R^g. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, uno o más R^7 es alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} se sustituye con 1-3 grupos independientemente seleccionados de -OH, -CN, halógeno, -C(O)OH, y R^a. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, uno o más R^7 es alquilo C_{1-3}, en donde el alquilo C_{1-3} se sustituye con 1-3 grupos independientemente seleccionados de -OH, -CN, halógeno, -C(O)OH, y R^a. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, uno o más R^7 es alquilo C_{1-6}. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, uno o más R^7 es alquilo C_{1-3}.

En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, cada R^f es independientemente -C(O)R^8, -

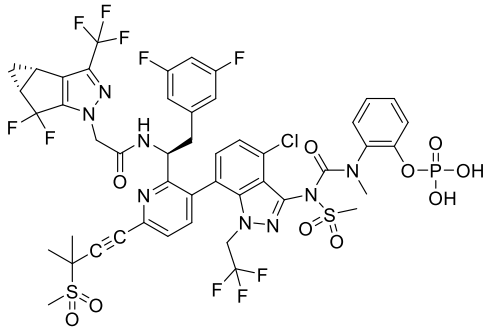
$C(O)OR^8$, $-C(O)NR^8R^8$, $-C(O)C(O)OR^8$, $-S(O)_2R^8$, $-S(O)_2NR^8R^8$, o $-S(O)_2OR^8$. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, uno o más R^f es $-C(O)R^8$. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, uno o más R^f es $-C(O)OR^8$. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, uno o más R^f es $-C(O)NR^8R^8$. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, uno o más R^f es $-C(O)C(O)OR^8$. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, uno o más R^f es $-S(O)_2R^8$. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, uno o más R^f es $-S(O)_2NR^8R^8$. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, uno o más R^f es $-S(O)_2OR^8$.

En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, cada R^g es independientemente $-OR^8$, $-OC(O)R^8$, $-OC(O)C(O)OR^8$, $-NR^8R^8$, $-NR^8C(O)R^8$, $-NR^8C(O)NR^8R^8$, $-NR^8C(O)OR^8$, $-NR^8C(O)C(O)OR^8$, o $-NR^8S(O)_2R^8$. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, uno o más R^g es $-OR^8$. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, uno o más R^g es $-OC(O)R^8$. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, uno o más R^g es $-OC(O)C(O)OR^8$. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, uno o más R^g es $-NR^8R^8$. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, uno o más R^g es $-NR^8C(O)R^8$. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, uno o más R^g es $-NR^8C(O)NR^8R^8$. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, uno o más R^g es $-NR^8C(O)OR^8$. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, uno o más R^g es -

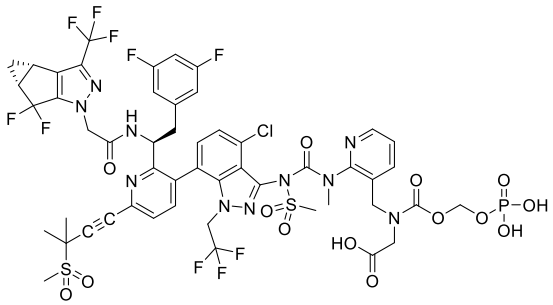
$NR^8C(O)C(O)OR^8$. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, uno o más R^g es $-NR^8S(O)_2R^8$.

En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, cada R^8 es independientemente H o alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} se sustituye opcionalmente con 1-3 grupos independientemente seleccionados de -OH, CN, halógeno, -C(O)OH, y R^a. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, uno o más R^8 es H. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, uno o más R^8 es alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} se sustituye opcionalmente con 1-3 grupos independientemente seleccionados de -OH, CN, halógeno, -C(O)OH, y R^a. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, uno o más R^8 es alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} se sustituye con 1-3 grupos independientemente seleccionados de -OH, CN, halógeno, -C(O)OH, y R^a. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, uno o más R^8 es alquilo C_{1-6}.

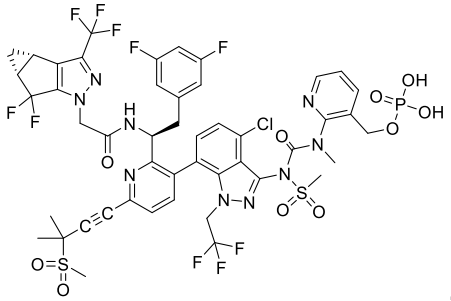
En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, en la presente descripción se proporciona un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:



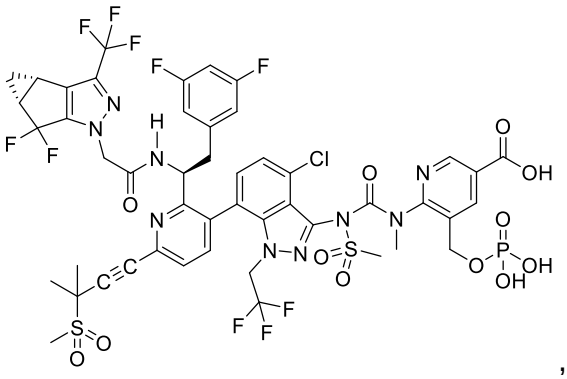
,



,



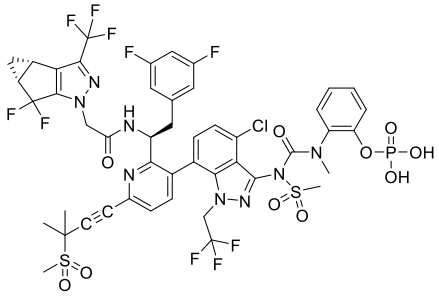
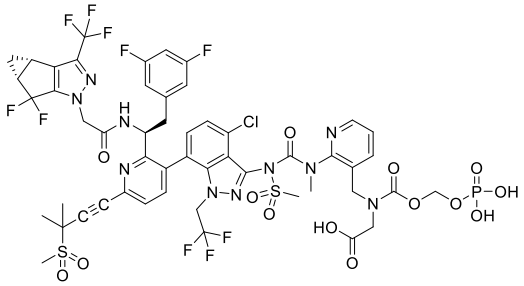
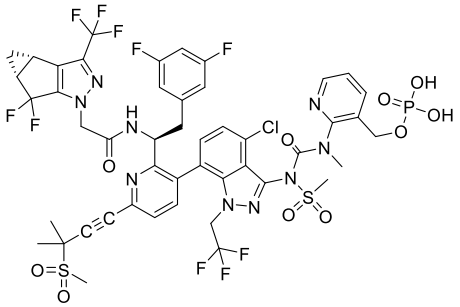
, y



,

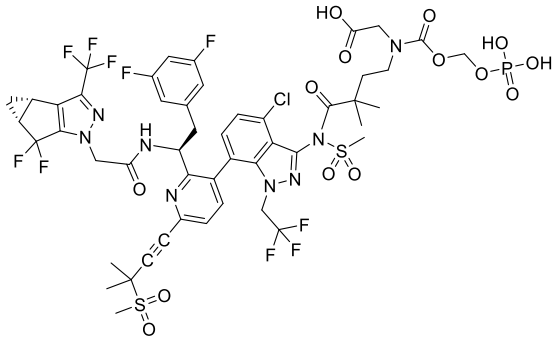
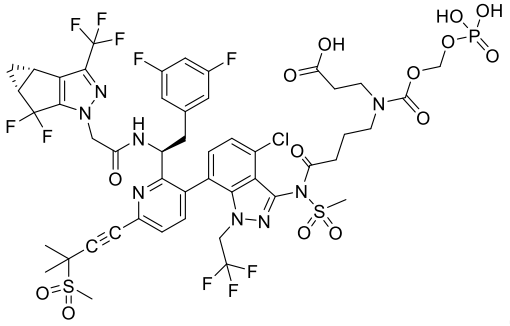
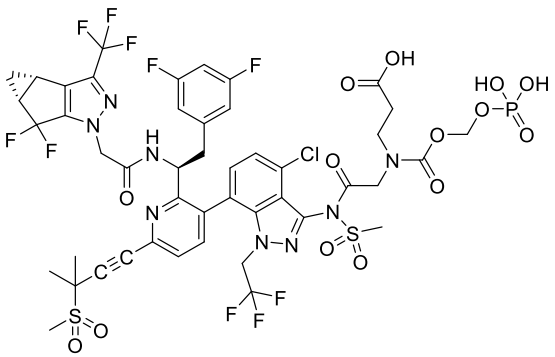
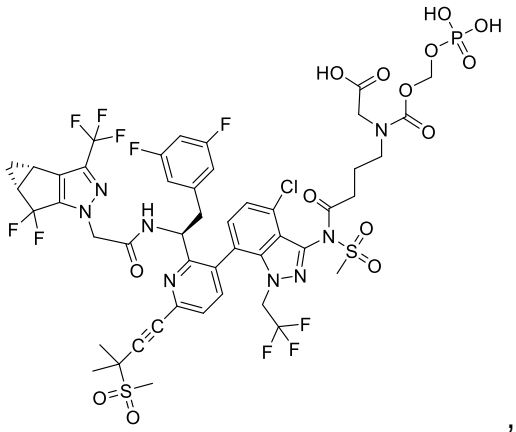
o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

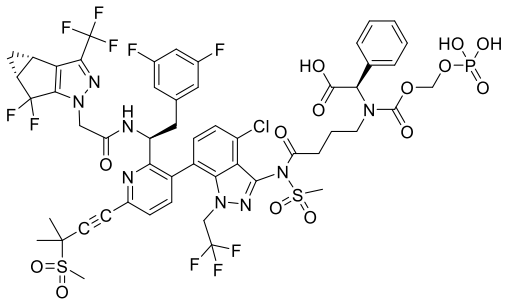
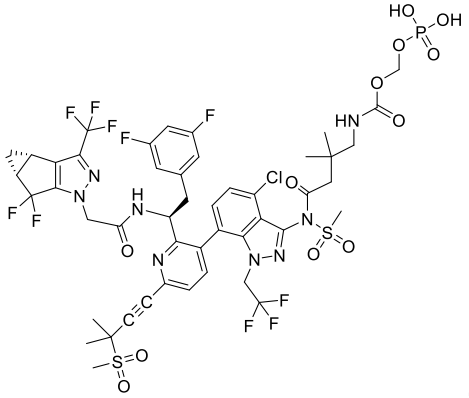
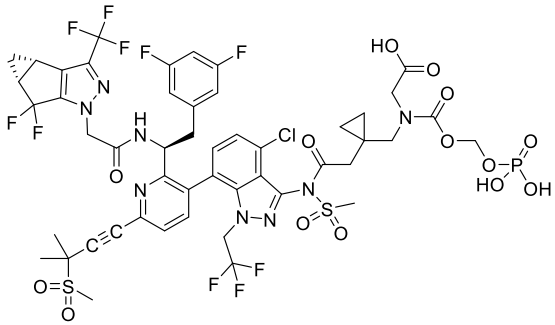
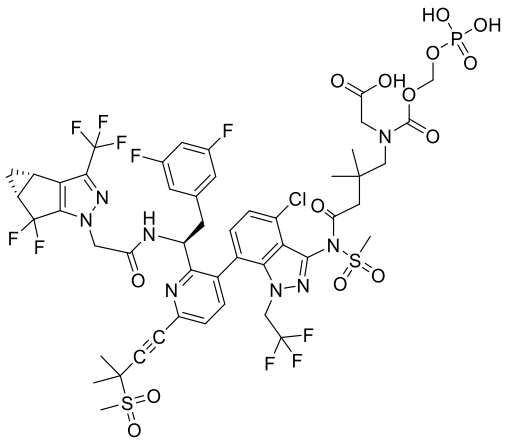
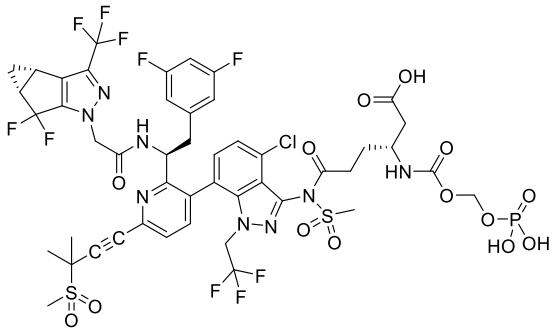
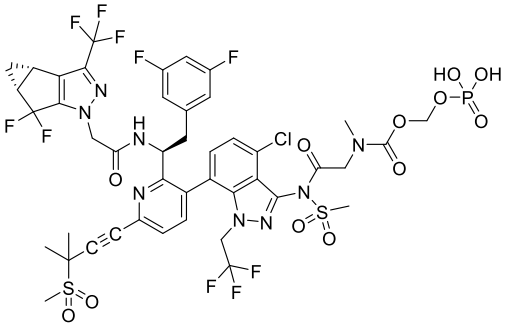
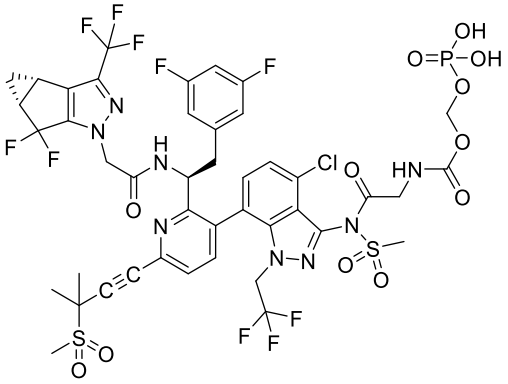
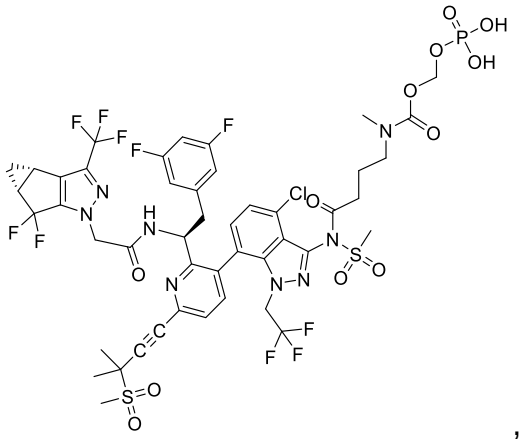
En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, en la presente descripción se proporciona un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

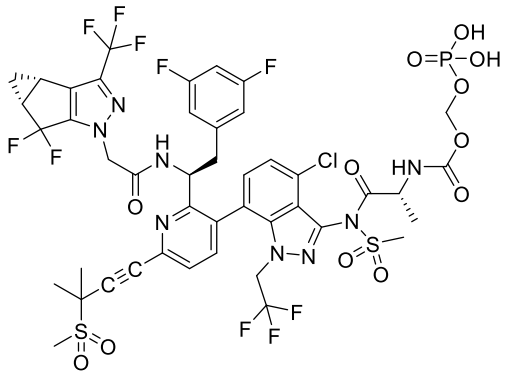
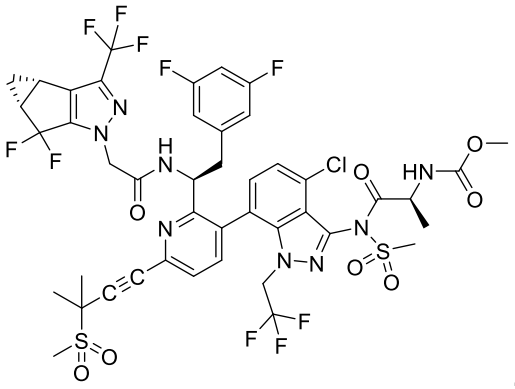
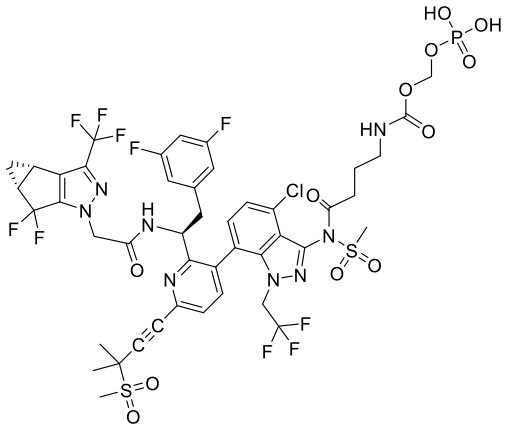
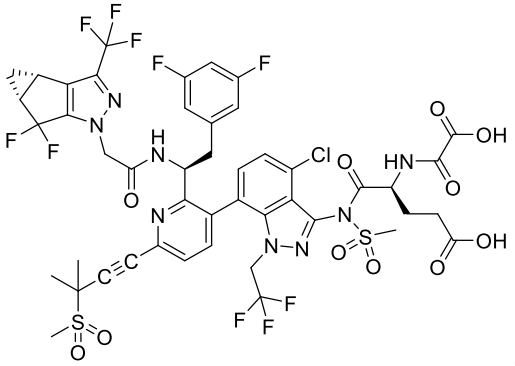
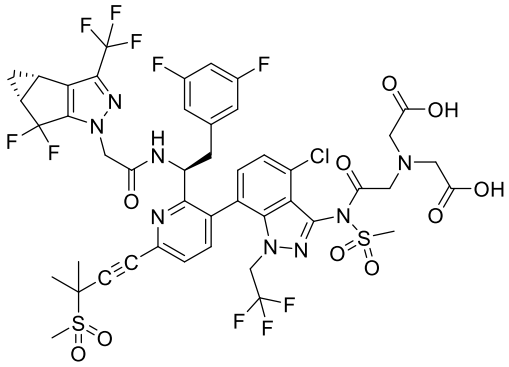
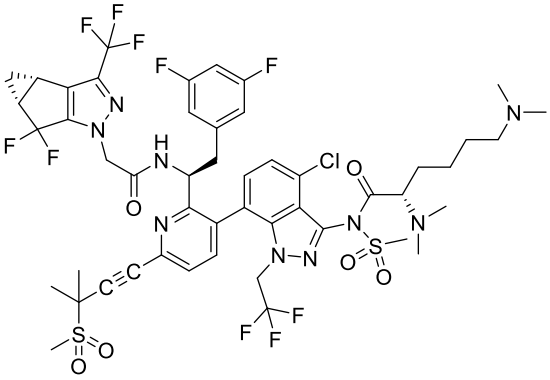
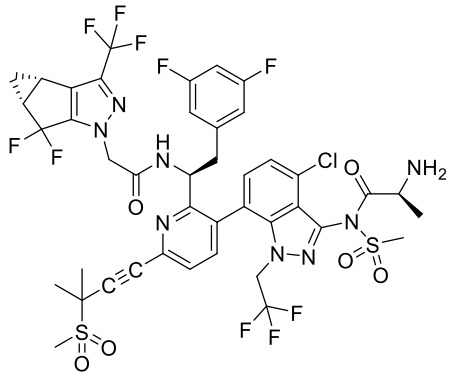
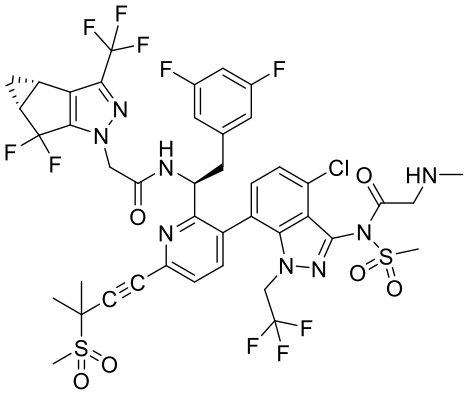

,

y

,

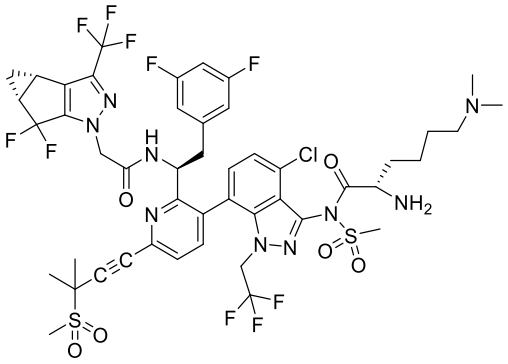
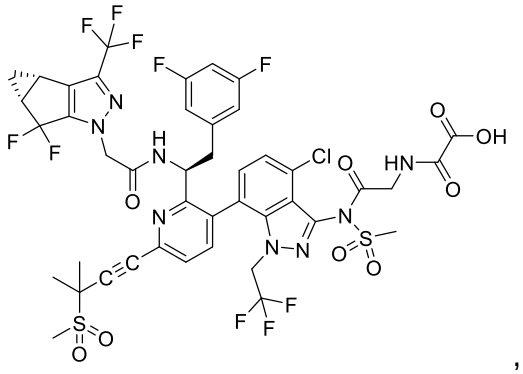
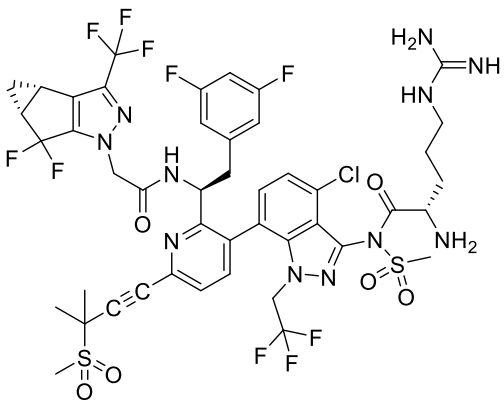
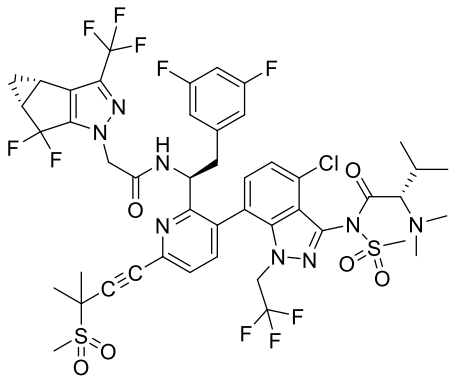
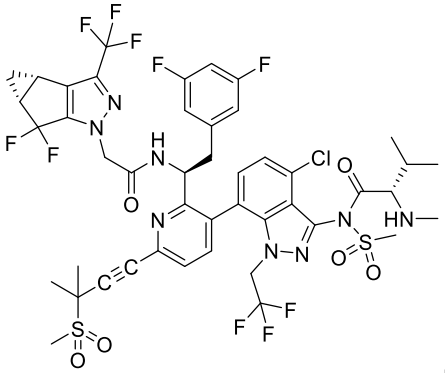
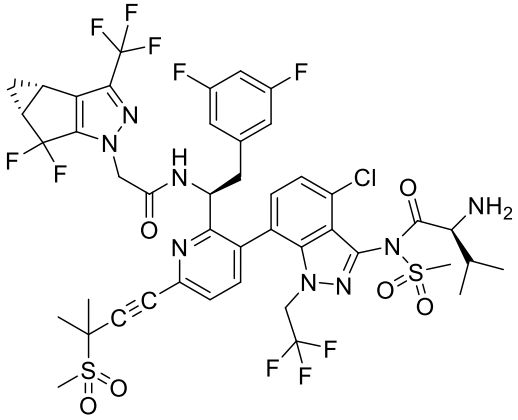
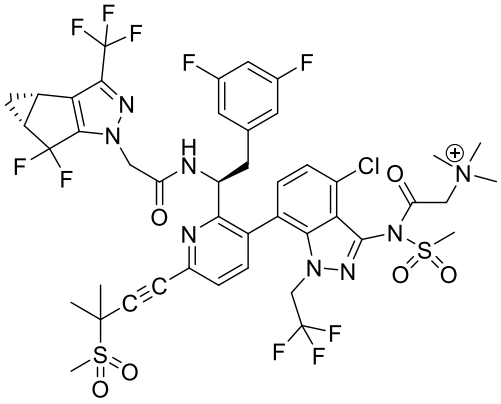
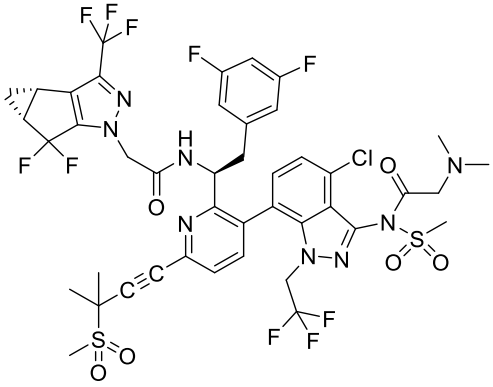
o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

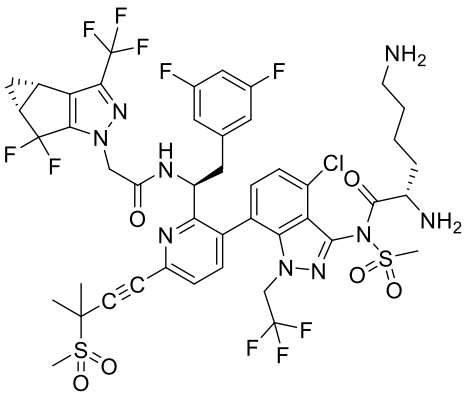
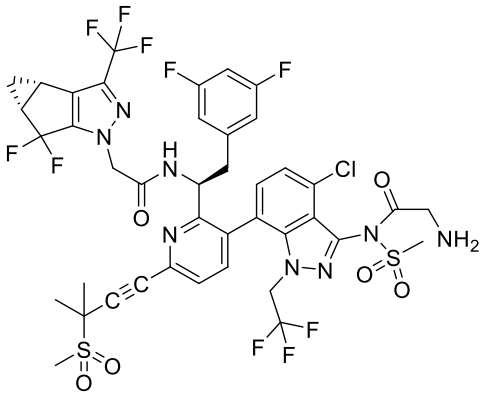
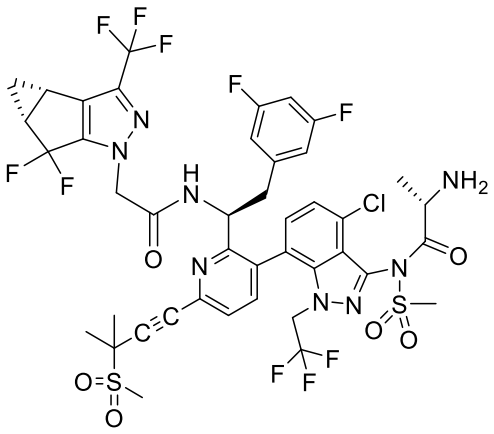
En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, en la presente descripción se proporciona un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:


,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

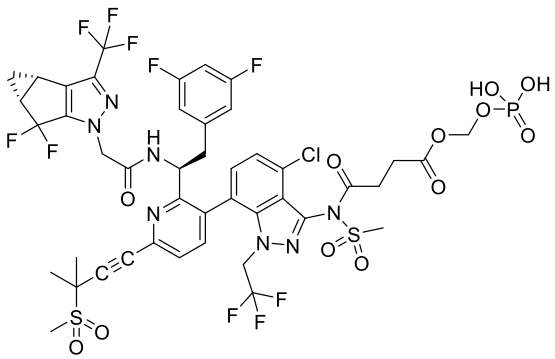
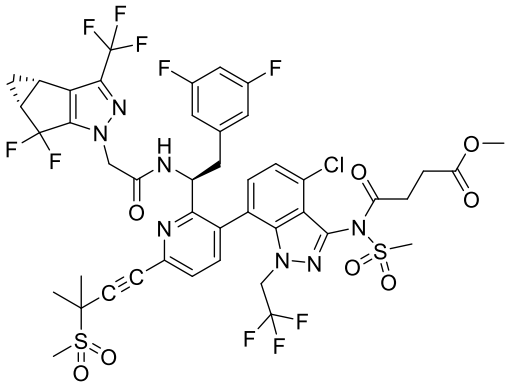
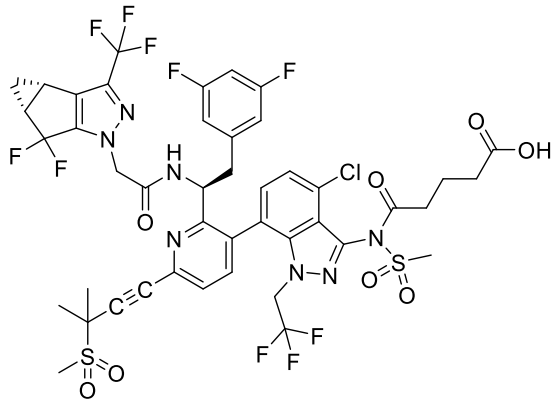
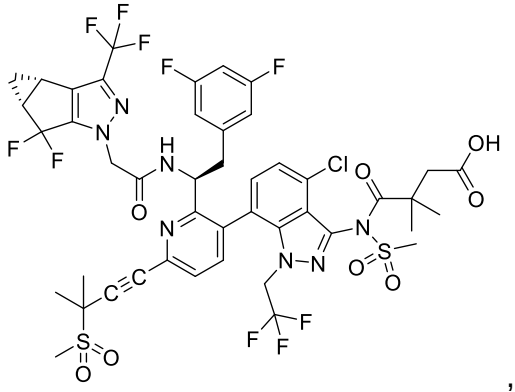
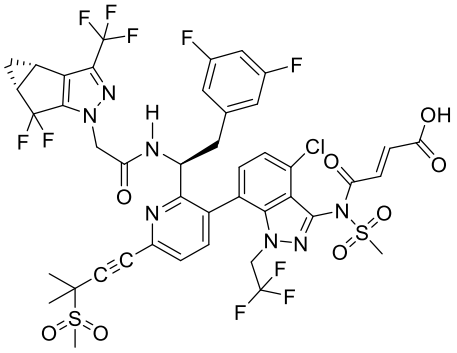
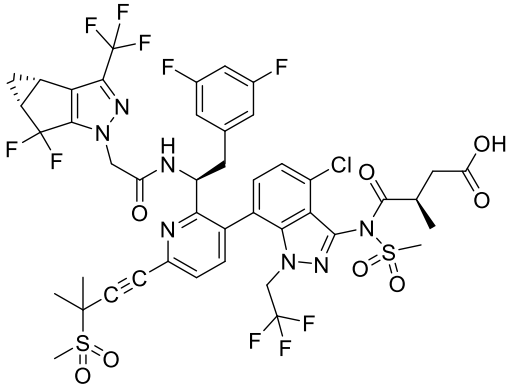

,

,

,

,

,

,

,

,

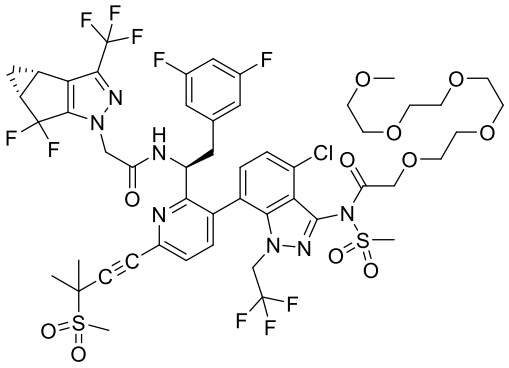
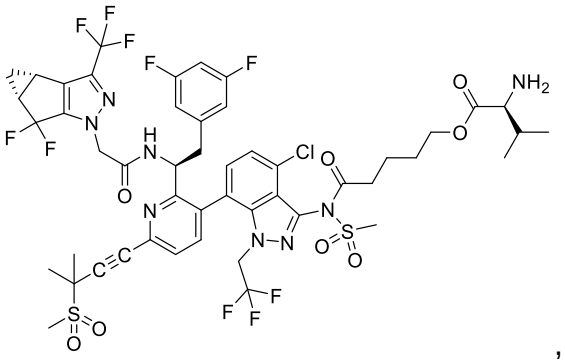
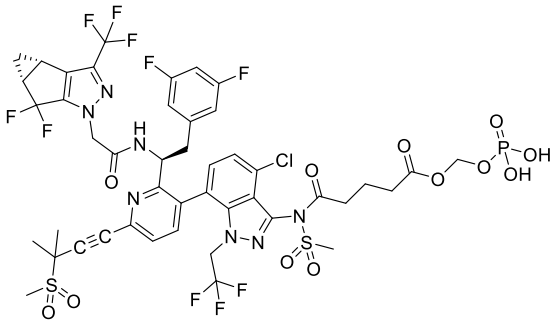
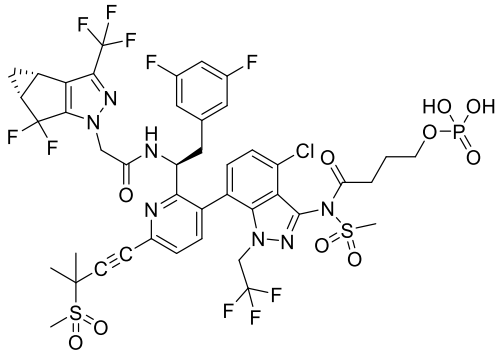
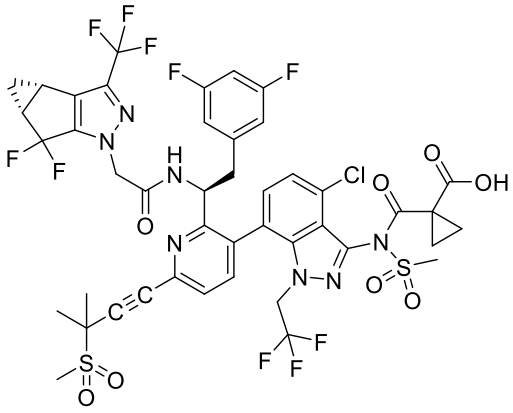

,

,

,

,

,

,

,

,


,

, y

,

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

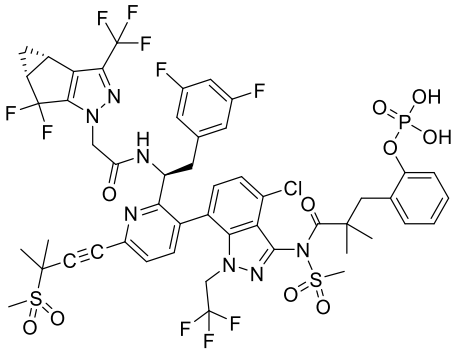
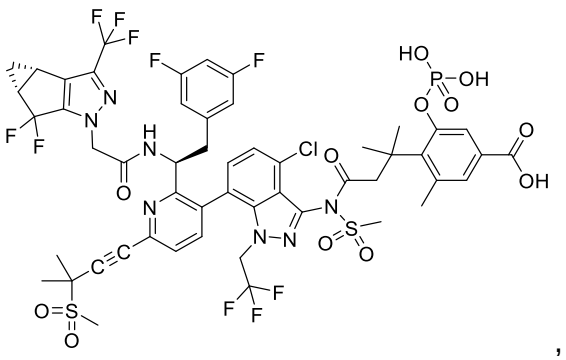
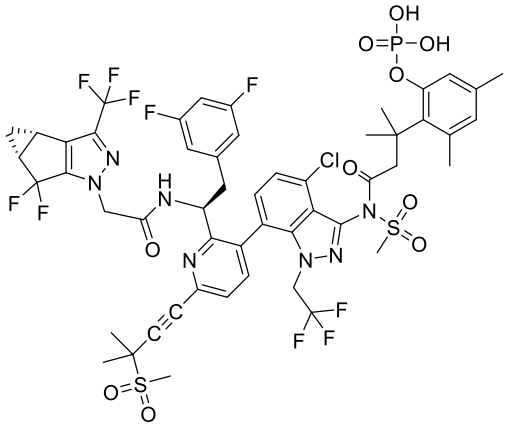
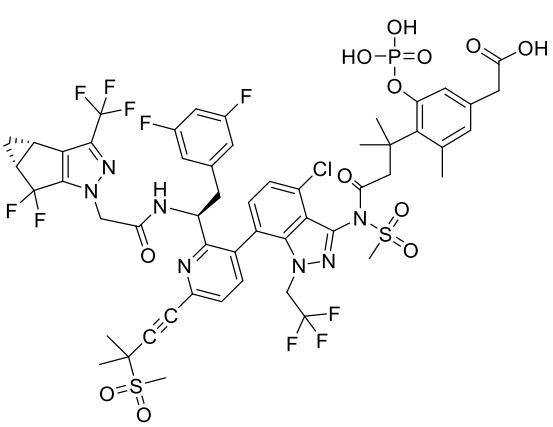
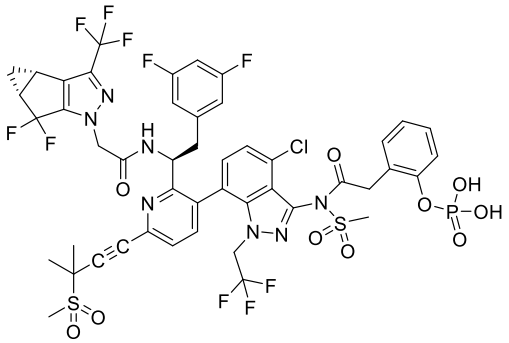
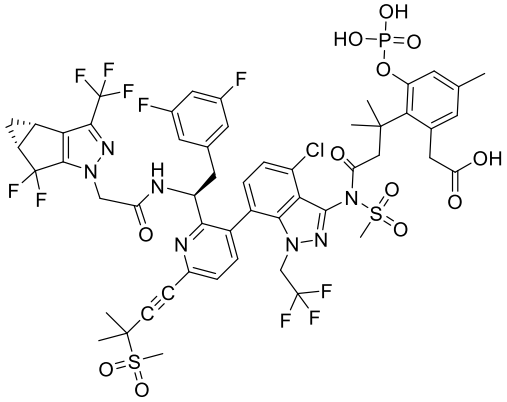
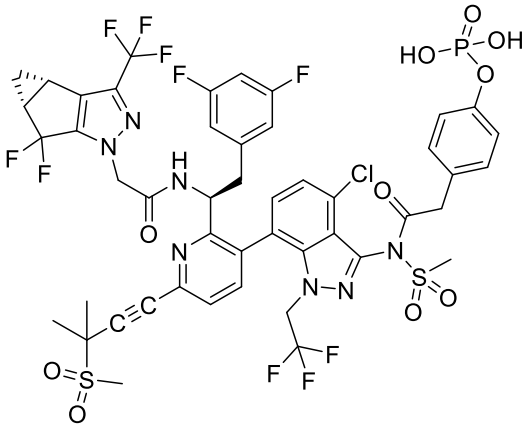
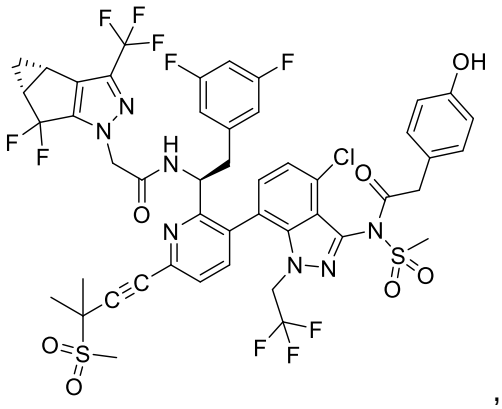
En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, en la presente descripción se proporciona un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

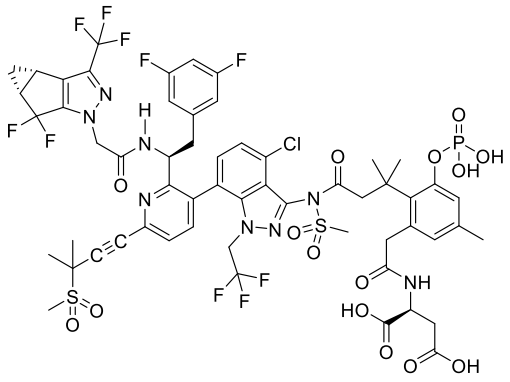
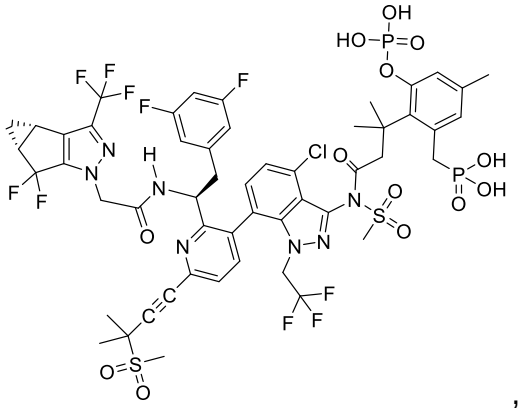
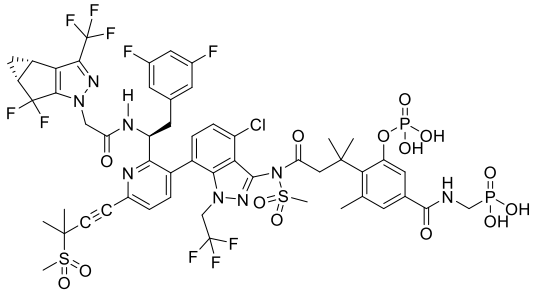
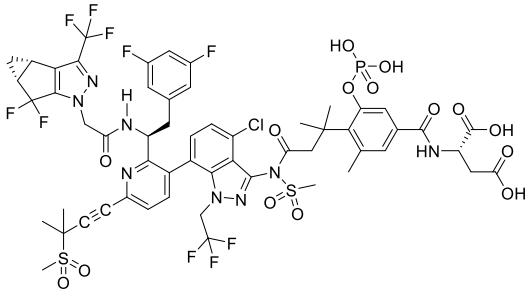
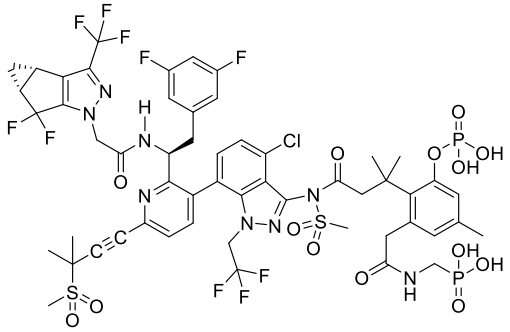
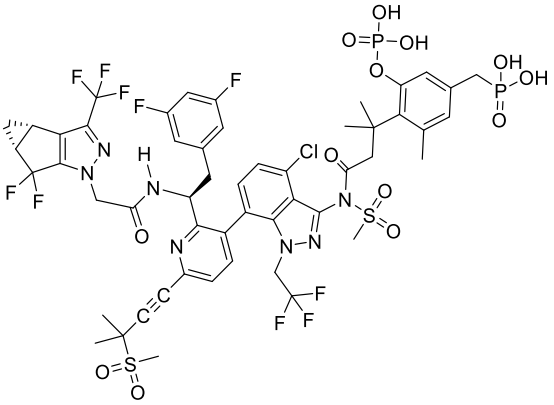
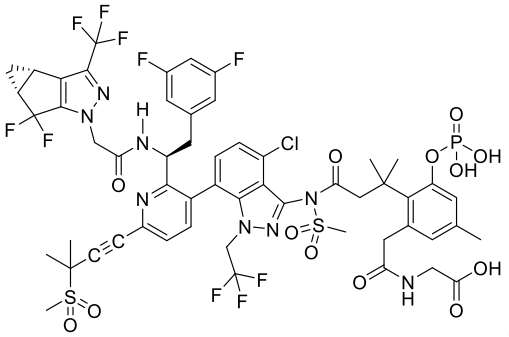
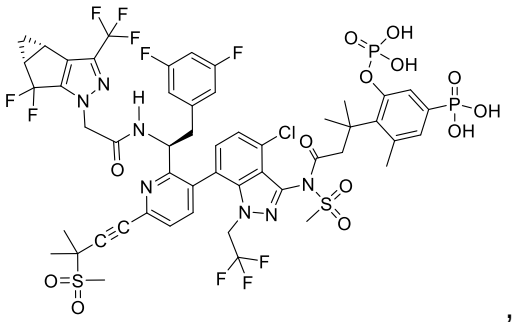

,

,

,

,

,

,

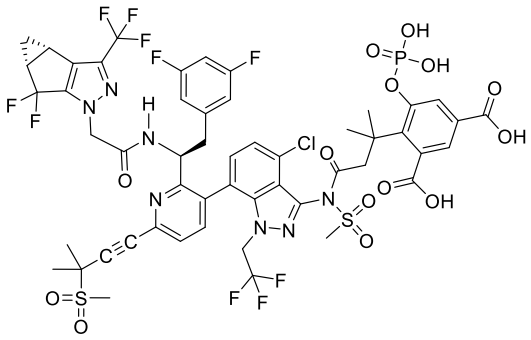
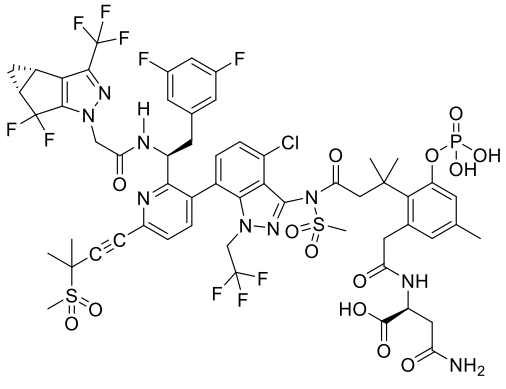

,

,

,


y,
,

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, en la presente descripción se proporciona un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

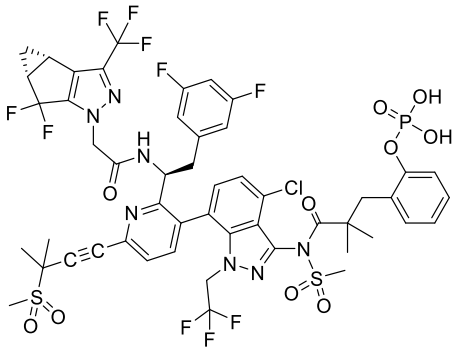
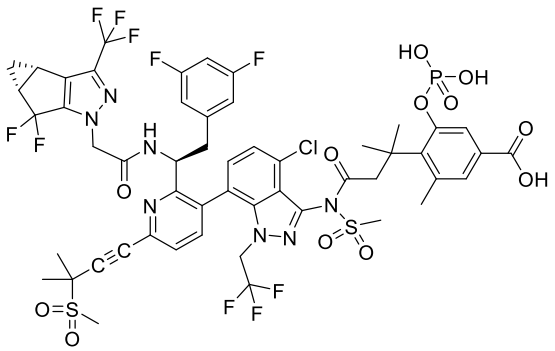

,

,

,

,

,

,

,

,

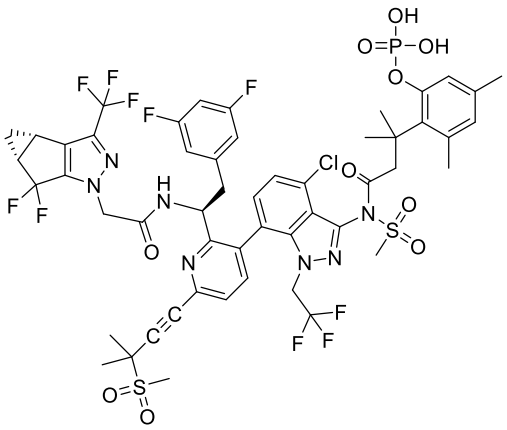
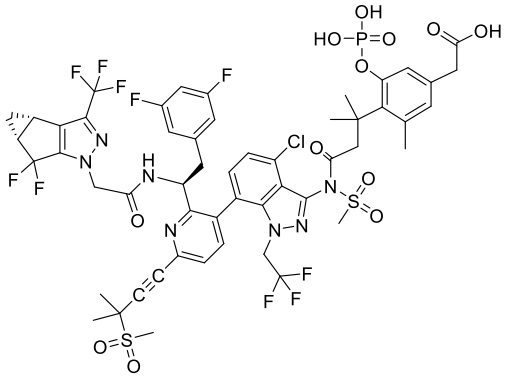

,

,

,

,

,

,

,

,

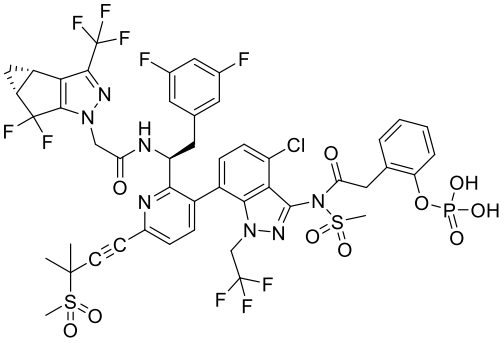
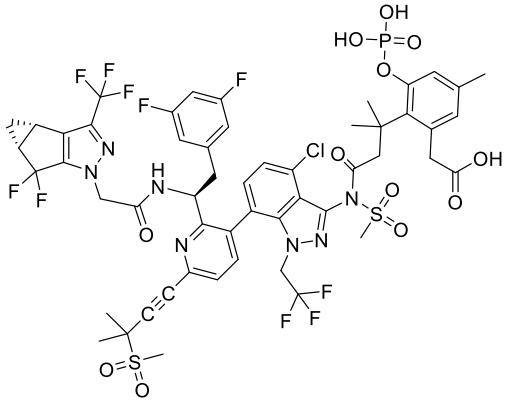

, y

,

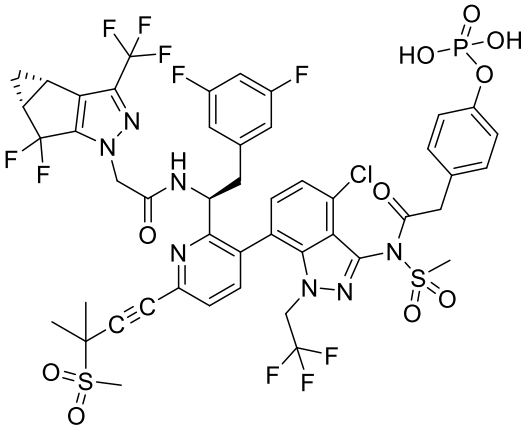
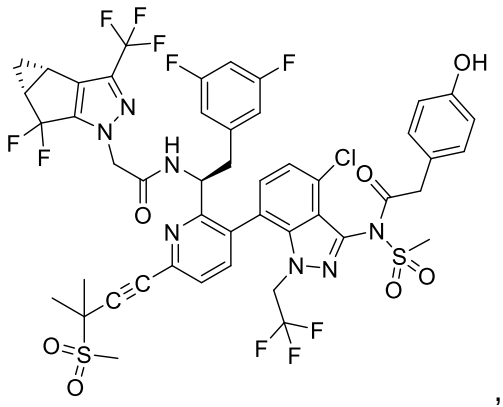
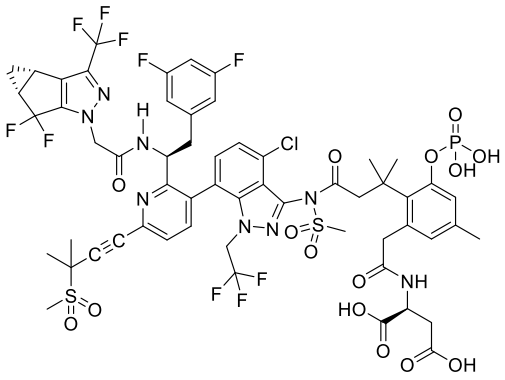
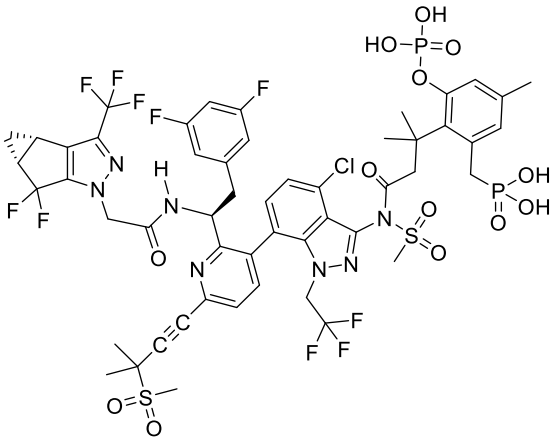
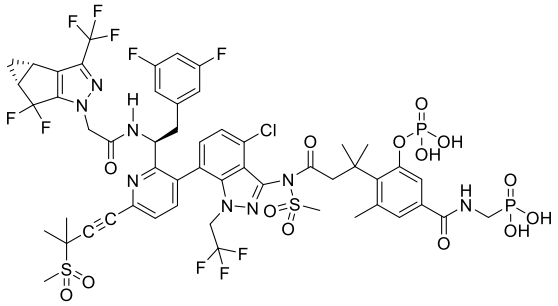
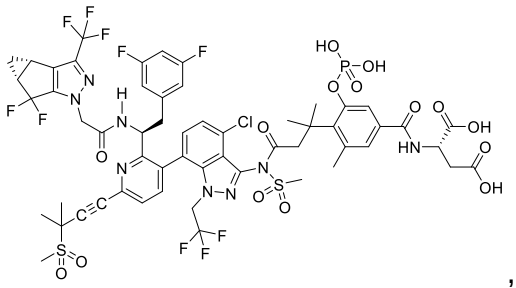
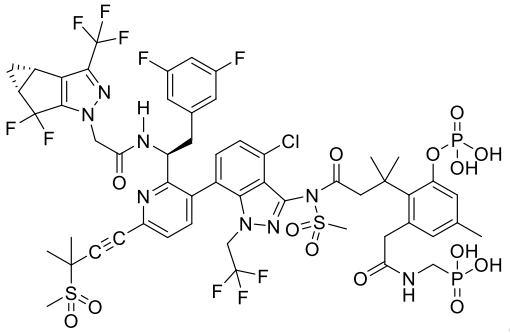
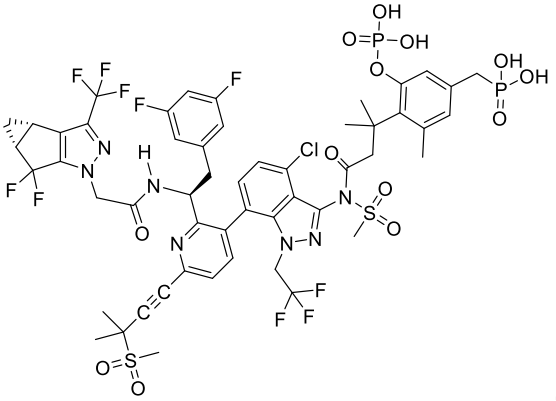
o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

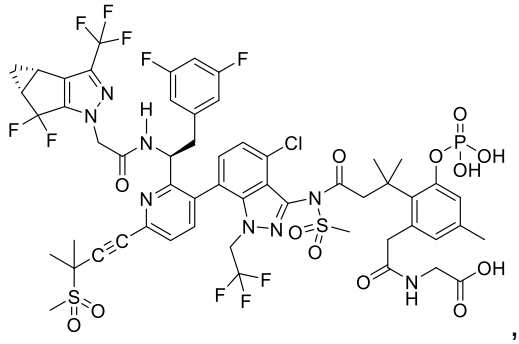
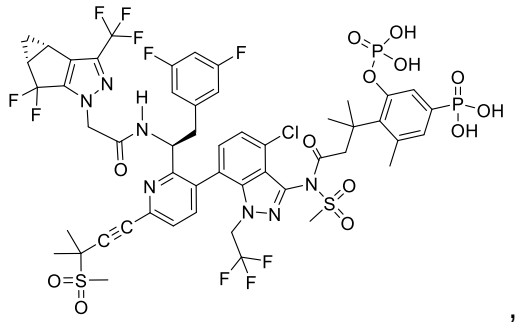
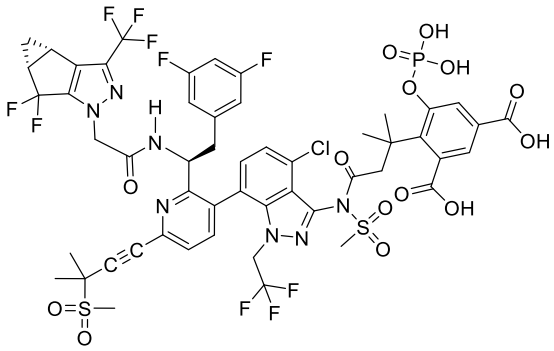
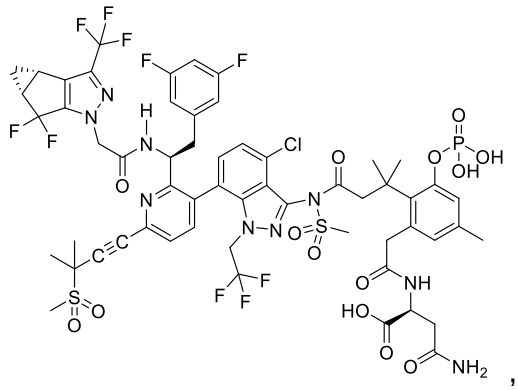
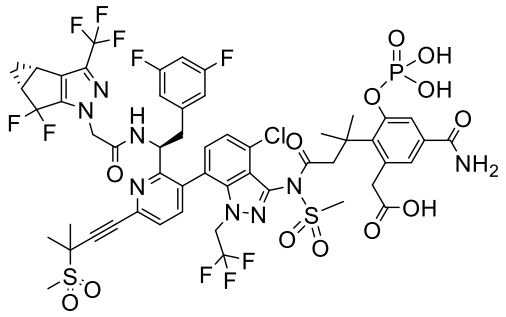
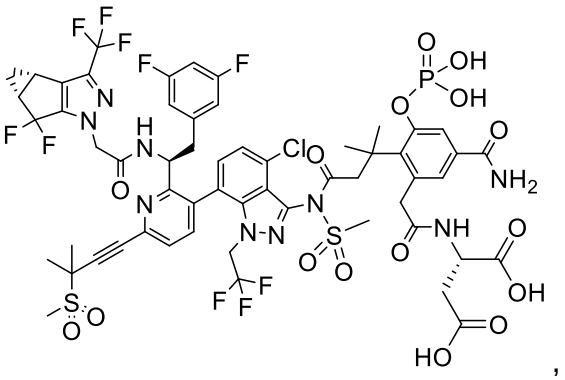
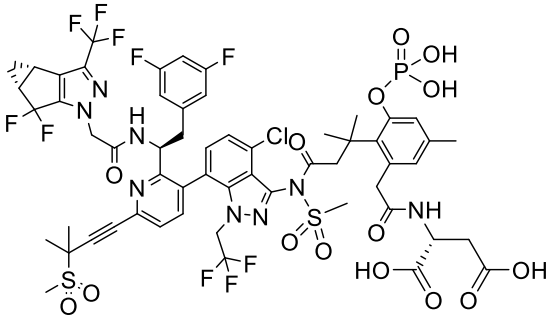
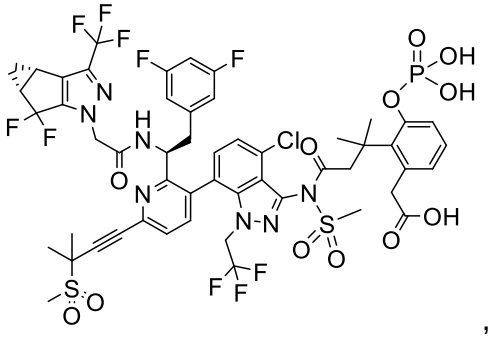
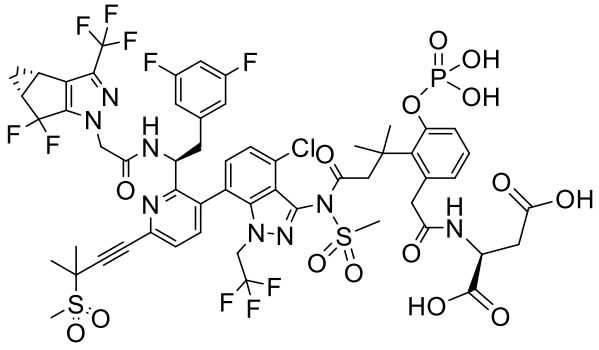
En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, en la presente descripción se proporciona un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:


,

,


,

,

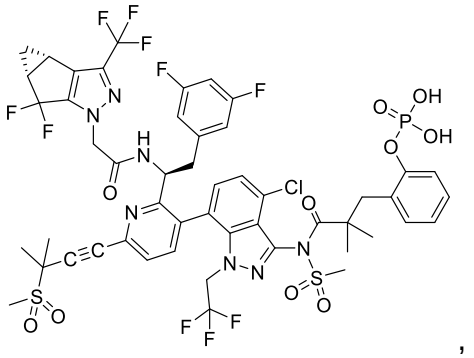
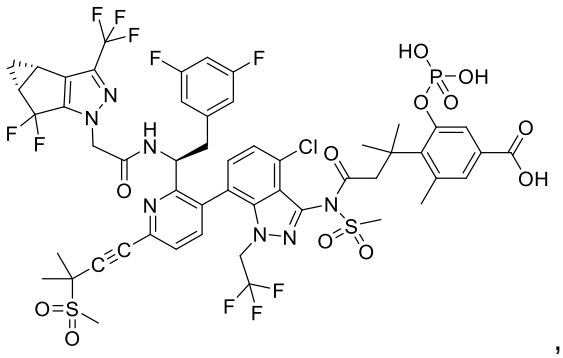
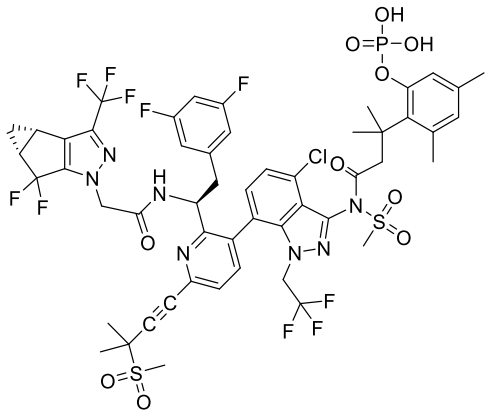
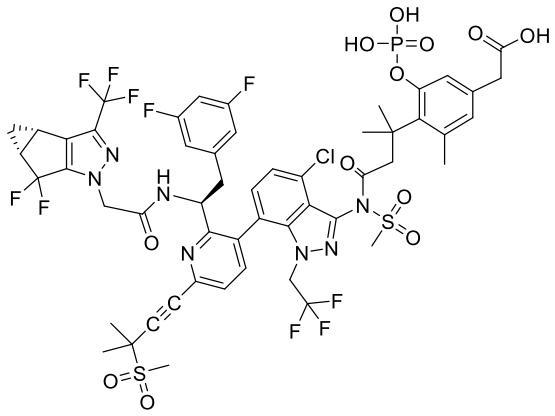

,

,

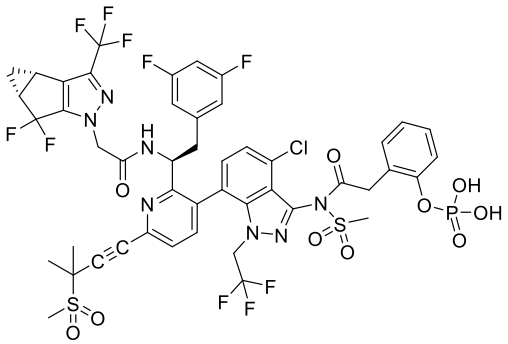
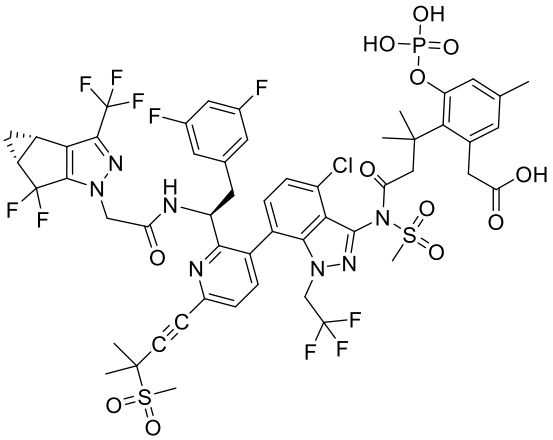
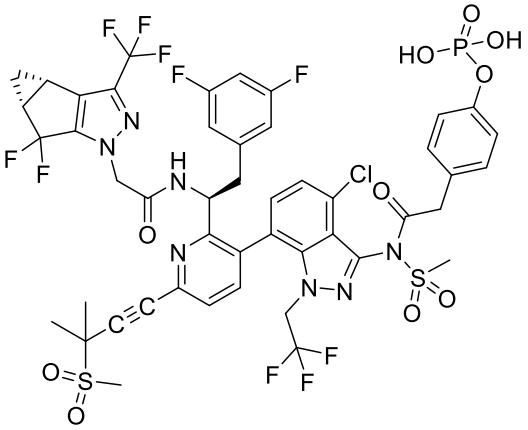
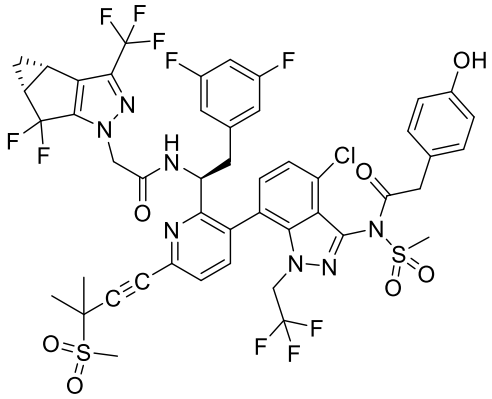

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

, y

,

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

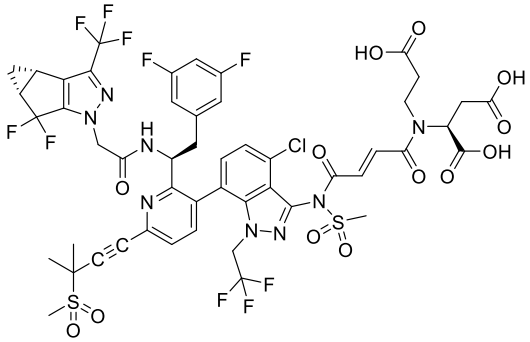
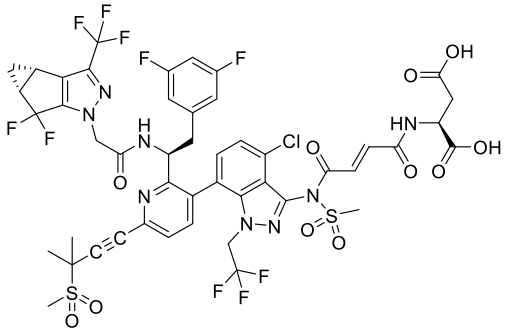
En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, en la presente descripción se proporciona un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:


,

,

,

,


,

,

, y

,

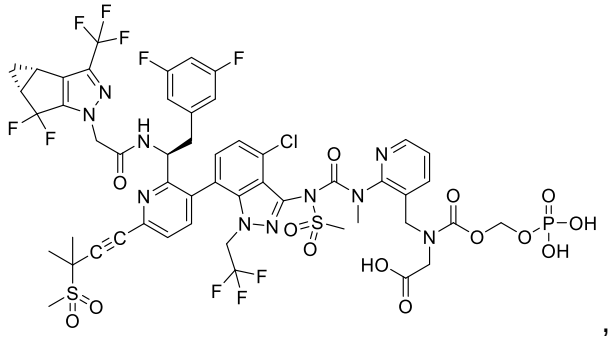
o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, en la presente descripción se proporciona un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:


, y

,

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

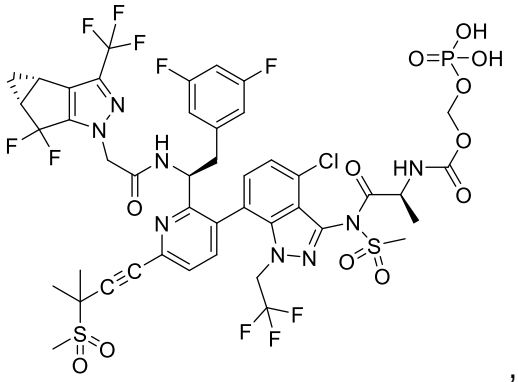
En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, en la presente descripción se proporciona un compuesto que es:



,

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

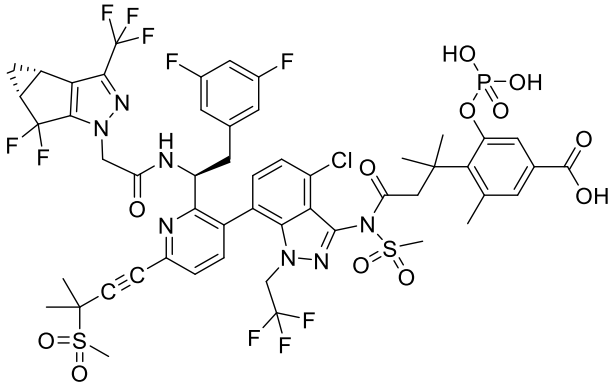
En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, en la presente descripción se proporciona un compuesto que es:



,

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

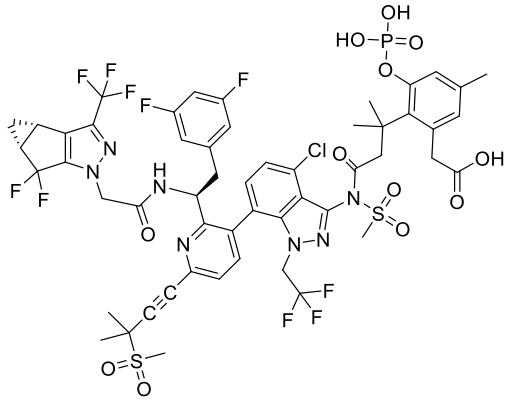
En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, en la presente descripción se proporciona un compuesto que es:



,

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

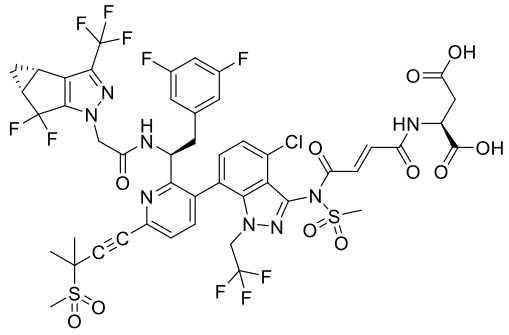
En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, en la presente descripción se proporciona un compuesto que es:



,

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

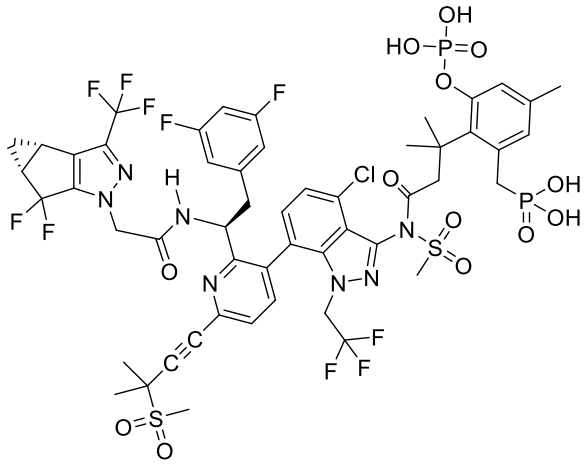
En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, en la presente descripción se proporciona un compuesto que es:



,

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

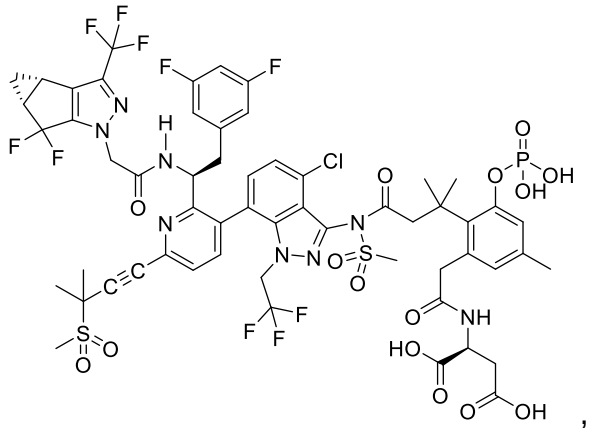
En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, en la presente descripción se proporciona un compuesto que es:



,

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

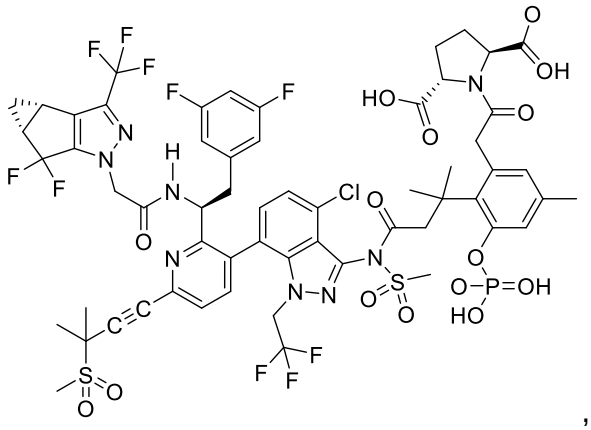
En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, en la presente descripción se proporciona un compuesto que es:



,

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, en la presente descripción se proporciona un compuesto que es:



,

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, la administración de dosis de los compuestos de la Fórmula I resulta en la formación de lentacapavir, que se sabe que es activo contra el VIH, como se describe, por ejemplo, en la patente de los EE. UU. núm. 10.071.985. En algunas modalidades, los compuestos de la Fórmula I se convierten en lenacapavir en el tracto gastrointestinal. En algunas modalidades, los compuestos de la Fórmula I son más solubles que lenacapavir y por lo tanto se administran por vía oral a una dosis efectiva más baja que la dosis efectiva oral requerida para lenacapavir para lograr el mismo nivel de exposición de lenacapavir in vivo.

III. Composiciones y kits

Los compuestos proporcionados en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, se administran usualmente en forma de composiciones farmacéuticas. Por lo tanto, en la presente descripción también se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más de los compuestos proporcionados en la presente descripción o sales, isómero o una mezcla de estos farmacéuticamente aceptables y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables seleccionados de portadores, adyuvantes y excipientes. Los compuestos proporcionados en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, pueden ser el único ingrediente activo o uno de los ingredientes activos de las composiciones farmacéuticas. Los vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados pueden incluir, por ejemplo, diluyentes y cargas sólidos inertes, diluyentes, que incluyen una solución acuosa estéril y varios solventes orgánicos, potenciadores de la permeación, solubilizantes y adyuvantes. Tales composiciones se preparan de una manera muy conocida en la técnica farmacéutica. Ver, p. ej., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mace Publishing Co., Philadelphia, Pa. 17.ª Ed. (1985); y Modern Pharmaceutics, Marcel Dekker, Inc. 3.ª Ed. (G.S. Banker & C.T. Rhodes, Eds.).

En un aspecto, en la presente descripción se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto proporcionado en la presente descripción (es decir, un compuesto de la Fórmula I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un excipiente o portador farmacéuticamente aceptable. En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto proporcionado en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un excipiente o portador farmacéuticamente aceptable.

En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente descripción comprenden además uno o más (es decir, uno, dos, tres, cuatro; uno o dos; uno a tres; o uno a cuatro) agentes terapéuticos adicionales, o

una sal farmacéuticamente aceptable de estos. En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas comprenden además una cantidad terapéuticamente efectiva del uno o más (es decir, uno, dos, tres, cuatro, uno o dos; uno a tres; o uno a cuatro) agentes terapéuticos adicionales, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

En algunas modalidades, el uno o más agentes terapéuticos adicionales incluyen agentes que son terapéuticos para una infección por el VIH. En algunas modalidades, el uno o más agentes terapéuticos adicionales es un agente anti-VIH. En algunas modalidades, el uno o más agentes terapéuticos adicionales se seleccionan del grupo que consiste en inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleósidos o no nucleótidos del VIH de la transcriptasa inversa, inhibidores nucleósidos o nucleótidos del VIH de la transcriptasa inversa, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de la integrasa del sitio catalítico (o alostérico) del VIH, inhibidores de la entrada del VIH, inhibidores de la maduración del VIH, inhibidores de la cápside del VIH, inhibidores de la proteína de nucleocápside 7 (NCp7), inhibidores de Tat o Rev del VIH, inhibidores de Tat-TAR-P-TEFb, inmunomoduladores, agentes inmunoterapéuticos, conjugados anticuerpo-fármaco, modificadores génicos, editores génicos (tales como CRISPR/Cas9, nucleasas con dedos de zinc, nucleasas homing, nucleasas sintéticas, TALEN), terapias celulares (tales como células T del receptor de antígeno quimérico, CAR-T, y receptores de células T diseñados por ingeniería, TCR-T, terapias de células T autólogas, células B diseñadas por ingeniería, células NK), agentes de inversión de la latencia, terapias basadas en la inmunidad, inhibidores de fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K), anticuerpos contra el VIH, anticuerpos biespecíficos y proteínas terapéuticas “similares a anticuerpos”, inhibidores de la proteína matriz p17 del VIH, antagonistas de IL-13, moduladores de peptidil-prolil cis-trans isomerasa A, inhibidores de la proteína disulfuro isomerasa, antagonistas del receptor del complemento C5a, inhibidor de ADN metiltransferasa, inhibidor de ácido graso sintasa, moduladores del gen vif del VIH,

antagonistas de la dimerización del vif, inhibidores del factor de infectividad viral del VIH-1, moduladores de Nef del VIH-1, inhibidores de ligandos del TNF alfa, inhibidores de Nef del VIH, moduladores de tirosina quinasa de Hck, inhibidores de la quinasa 3 de linaje mixto (MLK-3), inhibidores de corte y empalme del VIH-1, antagonistas de la integrina, inhibidores de la nucleoproteína, moduladores del factor de corte y empalme, moduladores de la proteína 1 que contiene el dominio COMM, inhibidores de la ribonucleasa H del VIH, antagonistas del IFN, moduladores de la retrociclina, antagonistas de CD3, inhibidores de CDK-4, inhibidores de CDK-6, inhibidores de CDK-9, inhibidores de citocromo P450 3, moduladores de CXCR4, inhibidores de nonintegrina 1 de captura de ICAM-3 dendríticas, inhibidores de la proteína GAG del VIH, inhibidores de la proteína POL del VIH, moduladores del factor complementario H, inhibidores de la ubiquitina ligasa, inhibidores de la desoxicitidina quinasa, inhibidores de la quinasa dependiente de ciclina, inhibidores de HPK1 (MAP4K1), estimuladores de la proproteína convertasa PC9, inhibidores de la helicasa de ARN DDX3X dependiente de ATP, inhibidores del complejo de cebado de la transcriptasa inversa, inhibidores de G6PD y NADH-oxidasa, inhibidores del complejo 1 de mTOR, inhibidores del complejo 2 de mTOR, moduladores de la P-glicoproteína, moduladores de la ARN polimerasa, inhibidores de la proteína TAT, inhibidores de la prolilendopeptidasa, inhibidores de la fosfolipasa A2, potenciadores farmacocinéticos, terapia génica contra el VIH, vacunas contra el VIH, péptidos anti-VIH, y cualquier combinación de estos.

En algunas modalidades, el agente o agentes terapéuticos adicionales se seleccionan de fármacos de combinación para el VIH, otros fármacos para tratar el VIH, inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de la integrasa del sitio no catalítico (o alostérico) del VIH, inhibidores de la entrada (fusión) del VIH, inhibidores de la maduración del VIH, agentes de inversión de la latencia, inhibidores de la cápside, terapias basadas en la

inmunidad, inhibidores de PI3K, anticuerpos para el VIH y anticuerpos biespecíficos, y proteínas terapéuticas “similares a anticuerpo”, y cualquier combinación de estos.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en fármacos de combinación para el VIH, otros fármacos para tratar el VIH, inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de la integrasa del sitio no catalítico (o alostérico) del VIH, inhibidores de la entrada (fusión) del VIH, inhibidores de la maduración del VIH, agentes de inversión de la latencia, inhibidores de la cápside, terapias basadas en la inmunidad, inhibidores de PI3K, anticuerpos y anticuerpos biespecíficos para el VIH y proteínas terapéuticas “similares al anticuerpo”, y cualquier combinación de estos.

En algunas modalidades, el agente o agentes terapéuticos adicionales se escogen de los inhibidores de proteasa del VIH, inhibidores de no nucleósidos o no nucleótidos del VIH de la transcriptasa inversa, inhibidores de nucleósidos o nucleótidos del VIH de la transcriptasa inversa, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de la cápside del VIH, inhibidores de gp41, inhibidores de CXCR4, inhibidores de gp120, inhibidores de CCR5, inhibidores de Nef, agentes de inversión de latencia, bNAb del VIH, agonistas de TLR7, TLR8 y TLR9, vacunas para VIH, citocinas, inhibidores de punto de control inmunitario, ligandos de FLT3, anticuerpos biespecíficos de reclutamiento de células T y células NK, receptores de células T quiméricos dirigidos a antígenos del VIH, potenciadores farmacocinéticos y otros fármacos para tratar el VIH, y cualquier combinación de estos.

En algunas modalidades, el agente o agentes terapéuticos adicionales se eligen de dolutegravir, cabotegravir, darunavir, bictegravir, elsulfavirina, rilpivirina, sulfato de abacavir, tenofovir, tenofovir disoproxilo, tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir disoproxil hemifumarato, tenofovir alafenamida, y tenofovir alafenamida hemifumarato, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos

En algunas modalidades, el agente o agentes terapéuticos adicionales se escogen de dolutegravir, cabotegravir, darunavir, bictegravir, elsulfavirina, rilpivirina, y cualquier combinación de estos, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

Los ejemplos de los fármacos de combinación incluyen, pero no se limitan a, ATRIPLA® (efavirenz, tenofovir disoproxil fumarato, y emtricitabina); COMPLERA® (EVIPLERA®; rilpivirina, fumarato de disoproxilo de tenofovir y emtricitabina); STRIBILD® (elvitegravir, cobicistat, fumarato de disoproxilo de tenofovir y emtricitabina); TRUVADA® (fumarato de disoproxilo de tenofovir y emtricitabina; TDF+FTC); DESCOVY® (alafenamida de tenofovir y emtricitabina); ODEFSEY® (alafenamida de tenofovir, emtricitabina y rilpivirina); GENVOYA® (alafenamida de tenofovir, emtricitabina, cobicistat y elvitegravir); darunavir, hemifumarato de alafenamida de tenofovir, emtricitabina, y cobicistat; efavirenz, lamivudina y fumarato de disoproxilo de tenofovir; lamivudina y fumarato de disoproxilo de tenofovir; tenofovir y lamivudina; alafenamida de tenofovir y emtricitabina; hemifumarato de alafenamida de tenofovir y emtricitabina; hemifumarato de alafenamida de tenofovir, emtricitabina, y rilpivirina; hemifumarato de alafenamida de tenofovir, emtricitabina, cobicistat, y elvitegravir; análogo de tenofovir; 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); BIKTARVY® (bictegravir + emtricitabina + tenofovir alafenamida), DOVATO® (dolutegravir + 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; dololutegravir y clorhidrato de rilpivirina; dolutegravir, sulfato de abacavir y lamivudina; lamivudina, nevirapina y zidovudina; raltegravir y lamivudina; doravirina, lamivudina, y fumarato de disoproxilo de tenofovir; doravirina, lamivudina, y disoproxilo de tenofovir; dolutegravir + lamivudina, lamivudina + abacavir + zidovudina, lamivudina + abacavir, lamivudina + tenofovir

disoproxil fumarato, lamivudina + zidovudina + nevirapina, lopinavir + ritonavir, lopinavir + ritonavir + abacavir + lamivudina, lopinavir + ritonavir + zidovudina + lamivudina, tenofovir + lamivudina, y tenofovir disoproxil fumarato + emtricitabina + clorhidrato de rilpivirina, lopinavir, ritonavir, zidovudina, lopinavir + ritonavir + abacavir + lamivudina, lamivudina, cabotegravir + rilpivirina, 3-BNC117 + albuvirtida, elpida (elsulfavirina, VM-1500), y VM-1500A, e inhibidores de la proteína 7 de la nucleocápside/transcriptasa inversa del VIH-1 de doble diana.

En una modalidad, en la presente descripción se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto proporcionado en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente descripción comprenden además uno, dos, tres, o cuatro agentes terapéuticos adicionales.

En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente descripción comprenden además uno, dos, tres, o cuatro agentes terapéuticos adicionales, en donde los agentes terapéuticos adicionales se seleccionan del grupo que consiste en fármacos de combinación para el VIH, otros fármacos para el tratamiento del VIH, inhibidores de proteasa del VIH, inhibidores no nucleósidos o no nucleótidos del VIH de la transcriptasa inversa, inhibidores nucleósidos o nucleótidos del VIH de la transcriptasa inversa, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de la integrasa del sitio catalítico (o alostérico) del VIH, inhibidores de la entrada del VIH, inhibidores de la maduración del VIH, inhibidores de la cápside del VIH, inhibidores de la proteína de nucleocápside 7 (NCp7), inhibidores de Tat o Rev del VIH, inhibidores de Tat-TAR-P-TEFb, inmunomoduladores, agentes inmunoterapéuticos, conjugados anticuerpo-fármaco, modificadores génicos, editores génicos (tales como CRISPR/Cas9, nucleasas con dedos de zinc, nucleasas homing, nucleasas sintéticas, TALEN),

terapias celulares (tales como células T del receptor de antígeno quimérico, CAR-T, y receptores de células T diseñados por ingeniería, TCR-T, terapias de células T autólogas, células B diseñadas por ingeniería, células NK), agentes de inversión de la latencia, terapias basadas en la inmunidad, inhibidores de fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K), anticuerpos contra el VIH, anticuerpos biespecíficos y proteínas terapéuticas "similares a anticuerpos", inhibidores de la proteína matriz p17 del VIH, antagonistas de IL-13, moduladores de peptidil-prolil cis-trans isomerasa A, inhibidores de la proteína disulfuro isomerasa, antagonistas del receptor del complemento C5a, inhibidor de ADN metiltransferasa, inhibidor de ácido graso sintasa, moduladores del gen vif del VIH, antagonistas de la dimerización del vif, inhibidores del factor de infectividad viral del VIH-1, moduladores de Nef del VIH-1, inhibidores de ligandos del TNF alfa, inhibidores de Nef del VIH, moduladores de tirosina quinasa de Hck, inhibidores de la quinasa 3 de linaje mixto (MLK-3), inhibidores de corte y empalme del VIH-1, antagonistas de la integrina, inhibidores de la nucleoproteína, moduladores del factor de corte y empalme, moduladores de la proteína 1 que contiene el dominio COMM, inhibidores de la ribonucleasa H del VIH, antagonistas del IFN, moduladores de la retrociclina, antagonistas de CD3, inhibidores de CDK-4, inhibidores de CDK-6, inhibidores de CDK-9, inhibidores de citocromo P450 3, moduladores de CXCR4, inhibidores de nonintegrina 1 de captura de ICAM-3 dendríticas, inhibidores de la proteína GAG del VIH, inhibidores de la proteína POL del VIH, moduladores del factor complementario H, inhibidores de la ubiquitina ligasa, inhibidores de la desoxicitidina quinasa, inhibidores de la quinasa dependiente de ciclina, inhibidores de HPK1 (MAP4K1), estimuladores de la proproteína convertasa PC9, inhibidores de la helicasa de ARN DDX3X dependiente de ATP, inhibidores del complejo de cebado de la transcriptasa inversa, inhibidores de G6PD y NADH-oxidasa, inhibidores del complejo 1 de mTOR, inhibidores del complejo 2 de mTOR, moduladores de la P-glicoproteína, moduladores de la ARN polimerasa, inhibidores de la proteína TAT, inhibidores de la prolilendopeptidasa, inhibidores de la fosfolipasa A2, potenciadores

farmacocinéticos, terapia génica contra el VIH, vacunas contra el VIH, péptidos anti-VIH, o cualquier combinación de estos.

En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente descripción comprenden además uno, dos, tres, o cuatro agentes terapéuticos adicionales, en donde los agentes terapéuticos adicionales se seleccionan del grupo que consiste en fármacos de combinación para el VIH, otros fármacos para tratar el VIH, inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de la integrasa del sitio no catalítico (o alostérico) del VIH, inhibidores de la entrada (fusión) del VIH, inhibidores de la maduración del VIH, agentes de inversión de la latencia, inhibidores de la cápside, terapias basadas en la inmunidad, inhibidores de PI3K, anticuerpos del VIH, anticuerpos biespecíficos, proteínas terapéuticas "similares al anticuerpo", o cualquier combinación de estos.

En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente descripción comprenden además uno, dos, tres, o cuatro agentes terapéuticos adicionales, en donde los agentes terapéuticos adicionales se seleccionan del grupo que consiste en dolutegravir, cabotegravir, darunavir, bictegravir, elsulfavirina, rilpivirina, sulfato de abacavir, tenofovir, tenofovir disoproxilo, tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir disoproxil hemifumarato, tenofovir alafenamida, y tenofovir alafenamida hemifumarato, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

Las composiciones farmacéuticas pueden administrarse en dosis únicas o múltiples. Las composiciones farmacéuticas pueden administrarse mediante diversos métodos que incluyen, por ejemplo, las vías rectal, bucal, intranasal y transdérmica. En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas pueden administrarse mediante inyección intraarterial, por vía intravenosa, intraperitoneal, parenteral, intramuscular, subcutánea, oral, tópica, o como un inhalante.

Un modo de administración es parenteral, por ejemplo, mediante inyección. Las formas en las que las composiciones farmacéuticas descritas en la presente

descripción pueden incorporarse para su administración mediante inyección incluyen, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleosas, o emulsiones, con aceite de sésamo, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón o aceite de cacahuate, así como elixires, manitol, dextrosa o una solución acuosa estéril, y vehículos farmacéuticos similares. En algunas modalidades, los compuestos, o sales farmacéuticamente aceptables de estos, y composiciones farmacéuticas descritas en la presente descripción se administran mediante inyección subcutánea.

Las composiciones farmacéuticas de la descripción pueden estar en la forma de una preparación inyectable estéril, tal como una suspensión oleaginosa u acuosa inyectable estéril. Esta suspensión puede formularse de acuerdo con la técnica conocida usando aquellos agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados que se han mencionado en la presente descripción. La preparación inyectable estéril puede ser además una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o solvente no tóxico parenteralmente aceptable, tal como una solución en 1,3-butanodiol o preparada como un polvo liofilizado. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse se encuentran el agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro de sodio. Además, los aceites fijos estériles pueden emplearse convencionalmente como un solvente o medio de suspensión. Con este fin, puede emplearse cualquier aceite fijo blando, que incluye monoglicéridos o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tales como el ácido oleico pueden usarse de la misma manera en la preparación de inyectables.

En algunas modalidades, la preparación inyectable estéril aquí descrita en la presente descripción también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril preparada a partir de un polvo liofilizado reconstituido en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, como una solución en 1,3-butano-diol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse se encuentran el agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro de sodio. Además, los aceites fijos estériles pueden emplearse convencionalmente como un

solvente o medio de suspensión. Con este fin, puede emplearse cualquier aceite fijo blando, que incluye monoglicéridos o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tales como el ácido oleico pueden usarse de la misma manera en la preparación de inyectables.

Las formulaciones adecuadas para la administración parenteral incluyen soluciones de inyección estériles acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, reguladores, bacteriostáticos y solutos que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor previsto; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. En ciertas modalidades, la suspensión es una microsuspensión. En ciertas modalidades, la suspensión es una nanosuspensión.

En algunas modalidades, las formulaciones adecuadas para la administración parenteral (p. ej., intramuscular (IM) y la administración subcutánea (SC) incluyen uno o más excipientes. Los excipientes deben ser compatibles con los otros ingredientes de la formulación y fisiológicamente inocuos para el receptor de estos. Los ejemplos de excipientes adecuados son conocidos por las personas expertas en la técnica de formulación parenteral y pueden encontrarse, por ejemplo, en Handbook of Pharmaceutical Excipients (eds. Rowe, Sheskey & Quinn), 6.ª edición 2009. Los ejemplos de excipientes solubilizantes en una formulación parenteral (p. ej., una formulación SC o IM) incluyen, pero no se limitan a, polisorbatos (tales como polisorbato 20 u 80) y poloxámeros (tales como poloxámero 338, 188 o 207).

En algunas modalidades, los compuestos, o sales farmacéuticamente aceptables de estos, y composiciones farmacéuticas descritas en la presente descripción se administran con implantes.

La administración oral puede ser otra vía para la administración de los compuestos proporcionados en la presente descripción o las sales farmacéuticamente aceptables de estos. La administración puede ser mediante, por ejemplo, cápsulas o tabletas

con recubrimiento entérico. En la elaboración de las composiciones farmacéuticas que incluyen al menos un compuesto proporcionado en la presente descripción o sales, isómero o una mezcla de estos farmacéuticamente aceptables, el ingrediente activo (tal como un compuesto proporcionado en la presente descripción) se diluye usualmente mediante un excipiente y/o se encierra dentro de tal portador que puede estar en la forma de una cápsula, bolsita, papel u otro recipiente. Cuando el excipiente sirve como un diluyente, puede estar en la forma de un material sólido, semisólido o líquido, que actúa como un vehículo, portador o medio para el ingrediente activo. Por lo tanto, las composiciones farmacéuticas pueden estar en la forma de tabletas, píldoras, polvos, pastillas, bolsitas, obleas, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles (como un sólido o en un medio líquido), ungüentos que contienen, por ejemplo, hasta 10 % en peso del compuesto activo, cápsulas de gelatina blanda y dura, soluciones inyectables estériles y polvos envasados estériles.

Algunos ejemplos de excipientes adecuados incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma acacia, fosfato de calcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua estéril, jarabe y metilcelulosa o cualquier combinación de estos. Las composiciones farmacéuticas pueden incluir, adicionalmente, agentes lubricantes, tales como talco, estearato de magnesio y aceite mineral; agentes humectantes; agentes emulsionantes y de suspensión; agentes conservantes, tales como benzoatos de metilo y de propilhidroxi; agentes edulcorantes; y agentes saborizantes; o cualquier combinación de estos.

Las composiciones farmacéuticas que incluyen al menos un compuesto descrito en la presente descripción o sales, isómero o una mezcla de estos farmacéuticamente aceptables pueden formularse para proporcionar una liberación rápida, sostenida o retardada del ingrediente activo (tal como un compuesto proporcionado en la presente descripción) después de la administración al sujeto mediante el empleo de procedimientos conocidos en la técnica. Los sistemas de liberación controlada de

fármacos para administración oral incluyen sistemas de bomba osmótica y sistemas de disolución que contienen reservorios revestidos con polímeros o formulaciones de matriz polimérica de fármacos. Los ejemplos de sistemas de liberación controlada se proporcionan en las patentes de los EE. UU. núms. 3.845.770; 4.326.525; 4.902.514; y 5.616.345. Otra formulación para usar en los métodos de la presente descripción emplea dispositivos de suministro transdérmico (“parches”). Dichos parches transdérmicos pueden usarse para proporcionar una infusión continua o discontinua de los compuestos proporcionados en la presente descripción en cantidades controladas. La construcción y uso de parches transdérmicos para el suministro de agentes farmacéuticos es muy conocida en la técnica. Ver, p. ej., las patentes de los EE. UU. núms. 5.023.252, 4.992.445 y 5.001.139. Tales parches pueden construirse para un suministro continuo, pulsátil o a demanda de agentes farmacéuticos.

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 descrito en la presente descripción o sales, isómero o una mezcla de estos farmacéuticamente aceptables. Cuando se hace referencia a estas composiciones de preformulación como homogéneas, el ingrediente activo puede estar disperso uniformemente en toda la composición, de tal manera que la composición puede subdividirse fácilmente en formas de dosis unitaria igualmente eficaces, tales como tabletas, píldoras y cápsulas.

Las tabletas o píldoras de los compuestos proporcionados en la presente descripción o sales farmacéuticamente aceptables de estos, pueden revestirse o de cualquier otra manera, componerse para proporcionar una forma de dosis que proporcione la ventaja de una acción prolongada, o para protegerlas de las condiciones ácidas del estómago. Por ejemplo, la tableta o píldora puede incluir un componente de dosis interior y uno de dosis exterior, el último en forma de une envoltura por encima del primero. Los dos componentes pueden estar separados por una capa entérica que sirve para resistir a la desintegración en el estómago y

para permitir que el componente interior pase intacto hacia el duodeno o se retrase su liberación. Puede usarse 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 goma laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

Las composiciones farmacéuticas para inhalación o insuflación pueden incluir soluciones y suspensiones en solventes acuosos u orgánicos o mezclas de estos y polvos farmacéuticamente aceptables. Las composiciones líquidas o sólidas pueden contener excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados como los descritos anteriormente. En algunas modalidades, las composiciones se administran por vía respiratoria oral o nasal para obtener un efecto local o sistémico. En otras modalidades, las composiciones en solventes farmacéuticamente aceptables pueden nebulizarse mediante el uso de gases inertes. Las soluciones nebulizadas pueden inhalarse directamente desde el dispositivo de nebulización o el dispositivo de nebulización puede acoplarse a una mascarilla facial tipo tienda o respirador de presión positiva intermitente. Las composiciones en solución, suspensión o polvo pueden administrarse, preferentemente, por vía oral o nasal, desde dispositivos que suministran la formulación de una manera adecuada.

En una modalidad, en la presente descripción se proporcionan kits que comprenden un compuesto proporcionado en la presente descripción (es decir, un compuesto de la Fórmula I), o una sal, estereoisómero, profármaco, o solvato farmacéuticamente aceptables de este, y un envase adecuado. En algunas modalidades, el kit comprende además instrucciones de uso. En algunas modalidades, el kit comprende un compuesto proporcionado en la presente descripción (es decir, un compuesto de la Fórmula I), o una sal, estereoisómero, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptables de este, y una etiqueta e/o instrucciones para el uso de los compuestos en el tratamiento de las indicaciones, que incluyen las enfermedades o afecciones, descritas en la presente descripción.

En algunas modalidades, los kits comprenden, además, uno o más (es decir, uno, dos, tres, cuatro, uno o dos; uno a tres; o uno a cuatro) agentes terapéuticos adicionales, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

En una modalidad, en la presente descripción se proporcionan artículos de fabricación que comprenden un compuesto descrito en la presente descripción o sales, isómero o una mezcla de estos farmacéuticamente aceptables en un recipiente adecuado. En algunas modalidades, el recipiente puede ser un vial, frasco, ampolla, jeringa precargada o bolsa intravenosa.

IV. Métodos

Los métodos proporcionados en la presente descripción pueden aplicarse a poblaciones celulares *in vivo* o *ex vivo*. "*In vivo*" significa dentro de un individuo vivo, como dentro de un animal o humano. En este contexto, los métodos proporcionados en la presente descripción pueden usarse terapéuticamente en un individuo. "*Ex vivo*" significa fuera de un individuo vivo. Los ejemplos de poblaciones de células *ex vivo* incluyen cultivos de células *in vitro* y las muestras biológicas que incluyen muestras de fluidos o de tejidos obtenidas de individuos. Estas muestras pueden obtenerse mediante métodos bien conocidos en la industria. Las muestras de fluido biológico de ejemplo incluyen sangre, líquido cefalorraquídeo, orina y saliva. Las muestras de tejido ilustrativas incluyen tumores y biopsias de estos. En este contexto, la presente descripción puede usarse para una variedad de propósitos, que incluyen propósitos terapéuticos y experimentales. Por ejemplo, la presente descripción puede usarse *ex vivo* para determinar el cronograma óptimo y/o la dosis de administración de un inhibidor de compuesto como se describe en la presente descripción para un tipo de célula, individuo, y otros parámetros determinados. La información extraída de dicho uso puede usarse para fines experimentales o en la clínica para establecer protocolos para tratamiento *in vivo*. Otros usos de *ex vivo* para los que la presente descripción puede adaptarse se describen a continuación o serán evidentes para los expertos en la técnica. Los compuestos seleccionados pueden caracterizarse aún más para

examinar la dosis de seguridad o tolerancia en sujetos humanos o no humanos. Estas propiedades pueden analizarse mediante el uso de métodos comúnmente conocidos por los expertos en la técnica.

En una modalidad, la presente descripción proporciona un método para tratar o prevenir una infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) en un paciente que lo necesita que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto proporcionado en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica proporcionada en la presente descripción.

En una modalidad, la presente descripción proporciona un método para tratar una infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) en un paciente que ha experimentado tratamientos previos, el método comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto proporcionado en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica proporcionada en la presente descripción.

En algunas modalidades, los métodos proporcionados en la presente descripción comprenden además administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de uno, dos, tres, o cuatro agentes terapéuticos adicionales, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

En algunas modalidades, el uno, dos, tres, o cuatro agentes terapéuticos adicionales se seleccionan del grupo que consiste en fármacos de combinación para el VIH, otros fármacos para el tratamiento del VIH, inhibidores de proteasa del VIH, inhibidores no nucleósidos o no nucleótidos del VIH de la transcriptasa inversa, inhibidores nucleósidos o nucleótidos del VIH de la transcriptasa inversa, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de la integrasa del sitio catalítico (o alostérico) del VIH, inhibidores de la entrada del VIH, inhibidores de la maduración del VIH, inhibidores de la cápside del VIH, inhibidores de la proteína de nucleocápside 7 (NCp7), inhibidores de Tat o Rev del VIH, inhibidores de Tat-TAR-P-TEFb, inmunomoduladores, agentes inmunoterapéuticos, conjugados

anticuerpo-fármaco, modificadores génicos, editores génicos (tales como CRISPR/Cas9, nucleasas con dedos de zinc, nucleasas homing, nucleasas sintéticas, TALEN), terapias celulares (tales como células T del receptor de antígeno quimérico, CAR-T, y receptores de células T diseñados por ingeniería, TCR-T, terapias de células T autólogas, células B diseñadas por ingeniería, células NK), agentes de inversión de la latencia, terapias basadas en la inmunidad, inhibidores de fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K), anticuerpos contra el VIH, anticuerpos biespecíficos y proteínas terapéuticas "similares a anticuerpos", inhibidores de la proteína matriz p17 del VIH, antagonistas de IL-13, moduladores de peptidil-prolil cis-trans isomerasa A, inhibidores de la proteína disulfuro isomerasa, antagonistas del receptor del complemento C5a, inhibidor de ADN metiltransferasa, inhibidor de ácido graso sintasa, moduladores del gen vif del VIH, antagonistas de la dimerización del vif, inhibidores del factor de infectividad viral del VIH-1, moduladores de Nef del VIH-1, inhibidores de ligandos del TNF alfa, inhibidores de Nef del VIH, moduladores de tirosina quinasa de Hck, inhibidores de la quinasa 3 de linaje mixto (MLK-3), inhibidores de corte y empalme del VIH-1, antagonistas de la integrina, inhibidores de la nucleoproteína, moduladores del factor de corte y empalme, moduladores de la proteína 1 que contiene el dominio COMM, inhibidores de la ribonucleasa H del VIH, antagonistas del IFN, moduladores de la retrociclina, antagonistas de CD3, inhibidores de CDK-4, inhibidores de CDK-6, inhibidores de CDK-9, inhibidores de citocromo P450 3, moduladores de CXCR4, inhibidores de nonintegrina 1 de captura de ICAM-3 dendríticas, inhibidores de la proteína GAG del VIH, inhibidores de la proteína POL del VIH, moduladores del factor complementario H, inhibidores de la ubiquitina ligasa, inhibidores de la desoxicitidina quinasa, inhibidores de la quinasa dependiente de ciclina, inhibidores de HPK1 (MAP4K1), estimuladores de la proproteína convertasa PC9, inhibidores de la helicasa de ARN DDX3X dependiente de ATP, inhibidores del complejo de cebado de la transcriptasa inversa, inhibidores de G6PD y NADH-oxidasa, inhibidores del complejo 1 de

mTOR, inhibidores del complejo 2 de mTOR, moduladores de la P-glicoproteína, moduladores de la ARN polimerasa, inhibidores de la proteína TAT, inhibidores de la prolilendopeptidasa, inhibidores de la fosfolipasa A2, potenciadores farmacocinéticos, terapia génica contra el VIH, vacunas contra el VIH, y péptidos anti-VIH, o cualquier combinación de estos.

En algunas modalidades, el uno, dos, tres, o cuatro agentes terapéuticos adicionales se seleccionan del grupo que consiste en fármacos de combinación para el VIH, otros fármacos para tratar el VIH, inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de la integrasa del sitio no catalítico (o alostérico) del VIH, inhibidores de la entrada (fusión) del VIH, inhibidores de la maduración del VIH, agentes de inversión de la latencia, inhibidores de la cápside, terapias basadas en la inmunidad, inhibidores de PI3K, anticuerpos contra el VIH, anticuerpos biespecíficos, y proteínas terapéuticas "similares al anticuerpo", o cualquier combinación de estos.

En algunas modalidades, el uno, dos, tres, o cuatro agentes terapéuticos adicionales se seleccionan del grupo que consiste en dolutegravir, cabotegravir, darunavir, bictegravir, elsulfavirina, rilpivirina, sulfato de abacavir, tenofovir, tenofovir disoproxilo, tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir disoproxil hemifumarato, tenofovir alafenamida, y tenofovir alafenamida hemifumarato, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

En algunas modalidades de los métodos proporcionados en la presente descripción, el paciente es un ser humano.

En una modalidad, la presente descripción proporciona una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto proporcionado en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica proporcionada en la presente descripción para usar en terapia.

En una modalidad, la presente descripción proporciona un compuesto proporcionado en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente

aceptable, o una composición farmacéutica proporcionada en la presente descripción para usar en un método para tratar o prevenir una infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH) en un paciente que lo necesita, el método comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o la composición farmacéutica.

En una modalidad, la presente descripción proporciona un compuesto proporcionado en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica proporcionada en la presente descripción para usar en un método para tratar una infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH) en un paciente que ha experimentado tratamientos previos, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o la composición farmacéutica.

En algunas modalidades, los usos proporcionados en la presente descripción comprenden además administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de uno, dos, tres, o cuatro agentes terapéuticos adicionales, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

En algunas modalidades de los usos proporcionados en la presente descripción, el uno, dos, tres, o cuatro agentes terapéuticos adicionales se seleccionan del grupo que consiste en fármacos de combinación para el VIH, otros fármacos para el tratamiento del VIH, inhibidores de proteasa del VIH, inhibidores no nucleósidos o no nucleótidos del VIH de la transcriptasa inversa, inhibidores nucleósidos o nucleótidos del VIH de la transcriptasa inversa, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de la integrasa del sitio catalítico (o alostérico) del VIH, inhibidores de la entrada del VIH, inhibidores de la maduración del VIH, inhibidores de la cápside del VIH, inhibidores de la proteína de nucleocápside 7 (NCp7), inhibidores de Tat o Rev del VIH, inhibidores de Tat-TAR-P-TEFb, inmunomoduladores, agentes inmunoterapéuticos, conjugados anticuerpo-fármaco, modificadores génicos,

editores génicos (tales como CRISPR/Cas9, nucleasas con dedos de zinc, nucleasas homing, nucleasas sintéticas, TALEN), terapias celulares (tales como células T del receptor de antígeno quimérico, CAR-T, y receptores de células T diseñados por ingeniería, TCR-T, terapias de células T autólogas, células B diseñadas por ingeniería, células NK), agentes de inversión de la latencia, terapias basadas en la inmunidad, inhibidores de fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K), anticuerpos contra el VIH, anticuerpos biespecíficos y proteínas terapéuticas "similares a anticuerpos", inhibidores de la proteína matriz p17 del VIH, antagonistas de IL-13, moduladores de peptidil-prolil cis-trans isomerasa A, inhibidores de la proteína disulfuro isomerasa, antagonistas del receptor del complemento C5a, inhibidor de ADN metiltransferasa, inhibidor de ácido graso sintasa, moduladores del gen vif del VIH, antagonistas de la dimerización del vif, inhibidores del factor de infectividad viral del VIH-1, moduladores de Nef del VIH-1, inhibidores de ligandos del TNF alfa, inhibidores de Nef del VIH, moduladores de tirosina quinasa de Hck, inhibidores de la quinasa 3 de linaje mixto (MLK-3), inhibidores de corte y empalme del VIH-1, antagonistas de la integrina, inhibidores de la nucleoproteína, moduladores del factor de corte y empalme, moduladores de la proteína 1 que contiene el dominio COMM, inhibidores de la ribonucleasa H del VIH, antagonistas del IFN, moduladores de la retrociclina, antagonistas de CD3, inhibidores de CDK-4, inhibidores de CDK-6, inhibidores de CDK-9, inhibidores de citocromo P450 3, moduladores de CXCR4, inhibidores de nonintegrina 1 de captura de ICAM-3 dendríticas, inhibidores de la proteína GAG del VIH, inhibidores de la proteína POL del VIH, moduladores del factor complementario H, inhibidores de la ubiquitina ligasa, inhibidores de la desoxicitidina quinasa, inhibidores de la quinasa dependiente de ciclina, inhibidores de HPK1 (MAP4K1), estimuladores de la proproteína convertasa PC9, inhibidores de la helicasa de ARN DDX3X dependiente de ATP, inhibidores del complejo de cebado de la transcriptasa inversa, inhibidores de G6PD y NADH-oxidasa, inhibidores del complejo 1 de mTOR, inhibidores del complejo 2 de mTOR, moduladores de la P-glicoproteína,

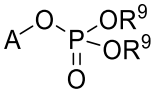
moduladores de la ARN polimerasa, inhibidores de la proteína TAT, inhibidores de la prolilendopeptidasa, inhibidores de la fosfolipasa A2, potenciadores farmacocinéticos, terapia génica contra el VIH, vacunas contra el VIH, y péptidos anti-VIH, o cualquier combinación de estos.

En algunas modalidades de los usos proporcionados en la presente descripción, el uno, dos, tres, o cuatro agentes terapéuticos adicionales se seleccionan del grupo que consiste en fármacos de combinación para el VIH, otros fármacos para tratar el VIH, inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de la integrasa del sitio no catalítico (o alostérico) del VIH, inhibidores de la entrada (fusión) del VIH, inhibidores de la maduración del VIH, agentes de inversión de la latencia, inhibidores de la cápside, terapias basadas en la inmunidad, inhibidores de PI3K, anticuerpos contra el VIH, anticuerpos biespecíficos, y proteínas terapéuticas "similares al anticuerpo", o cualquier combinación de estos.

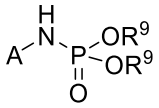
En algunas modalidades de los usos proporcionados en la presente descripción, el uno, dos, tres, o cuatro agentes terapéuticos adicionales se seleccionan del grupo que consiste en dolutegravir, cabotegravir, darunavir, bictegravir, elsulfavirina, rilpivirina, sulfato de abacavir, tenofovir, tenofovir disoproxilo, tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir disoproxil hemifumarato, tenofovir alafenamida, y tenofovir alafenamida hemifumarato, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

En algunas modalidades de los usos proporcionados en la presente descripción, el paciente es un ser humano.

En una modalidad, en la presente descripción se proporciona un método para fosforilar un grupo hidroxilo (-OH) o un grupo amina ($-NH_2$) de un compuesto, en donde el método comprende poner en contacto el compuesto con una base, $HP(O)(OR^9)_2$, un agente halogenante, y un solvente para formar un compuesto de Fórmula IIA o IIB:



Fórmula IIA;

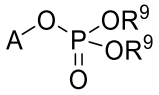


Fórmula IIB;

en donde R^9 es alquilo C_{1-6}, fenilo, o $-CH_2$(fenilo), y

en donde A es el resto del compuesto al que se une el grupo hidroxilo o grupo amina.

En algunas modalidades, en la presente descripción se proporciona un método para fosforilar un grupo hidroxilo (-OH) de un compuesto, en donde el método comprende poner en contacto el compuesto con una base, $HP(O)(OR^9)_2$, un agente halogenante, y un solvente para formar un compuesto de Fórmula IIA:

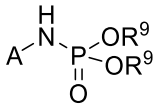


Fórmula IIA;

en donde R^9 es alquilo C_{1-6}, fenilo, o $-CH_2$(fenilo), y

en donde A es el resto del compuesto al que se une el grupo hidroxilo.

En algunas modalidades, en la presente descripción se proporciona un método para fosforilar un grupo amina ($-NH_2$) de un compuesto, en donde el método comprende poner en contacto el compuesto con una base, $HP(O)(OR^9)_2$, un agente halogenante, y un solvente para formar un compuesto de la Fórmula IIB:



Fórmula IIB;

en donde R^9 es alquilo C_{1-6}, fenilo, o $-CH_2$(fenilo), y

en donde A es el resto del compuesto al que se une el grupo amina.

En algunas modalidades, el método comprende además poner en contacto el compuesto, base, $HP(O)(OR^9)_2$, agente halogenante, y solvente a 0 °C.

En algunas modalidades, A tiene un grupo fenilo y el grupo hidroxilo se une al grupo fenilo. En algunas modalidades, A tiene un grupo fenilo y el grupo amina se une al grupo fenilo.

En algunas modalidades, R^9 es metilo. En algunas modalidades, R^9 es etilo. En algunas modalidades, R^9 es isopropilo. En algunas modalidades, R^9 es terc-butilo. En algunas modalidades, R^9 es $-CH_2$(fenilo).

En algunas modalidades, la base es hidruro de sodio. En algunas modalidades, la base es carbonato de cesio.

En algunas modalidades, el agente halogenante es bromoformo. En algunas modalidades, el agente halogenante es tetrabromuro. En algunas modalidades, el agente halogenante es bromotriclorometano. En algunas modalidades, el agente halogenante es tetracloruro de carbono. En algunas modalidades, el agente halogenante es dibromodiclorometano.

En algunas modalidades, el solvente es un solvente aprótico polar. En algunas modalidades, el solvente es tetrahidrofurano. En algunas modalidades, el solvente es 2-metiltetrahidrofurano. En algunas modalidades, el solvente es terc-butil éter de metilo. En algunas modalidades, el solvente es diclorometano. En algunas modalidades, el solvente es N,N-dimetilformamida.

En algunas modalidades, el grupo hidroxilo del compuesto se fosforila al poner en contacto el compuesto con:

i) hidruro de sodio o carbonato de cesio;

ii) $HP(O)(O\text{-isopropilo})_2$ o $HP(O)(O\text{-terc-butilo})_2$;

iii) tetrahidrofurano o 2-metiltetrahidrofurano; y

iv) bromoformo;

a 0 °C.

En algunas modalidades, el grupo hidroxilo del compuesto se fosforila al poner en contacto el compuesto con:

i) hidruro de sodio o carbonato de cesio;

ii) $HP(O)(O\text{-isopropilo})_2$ o $HP(O)(O\text{-terc-butilo})_2$;

iii) tetrahidrofurano o 2-metiltetrahidrofurano; y

iv) bromoformo;

a 0 °C, en donde el compuesto tiene un grupo fenilo y el grupo hidroxilo se une al grupo fenilo.

En algunas modalidades, el grupo hidroxilo del compuesto se fosforila al poner en contacto el compuesto con:

i) hidruro de sodio;

ii) $HP(O)(O\text{-isopropilo})_2$ o $HP(O)(O\text{-terc-butilo})_2$;

iii) tetrahidrofurano o 2-metiltetrahidrofurano; y

iv) bromoformo;

a 0 °C.

En algunas modalidades, el grupo hidroxilo del compuesto se fosforila al poner en contacto el compuesto con:

i) hidruro de sodio;

ii) $HP(O)(O\text{-isopropilo})_2$ o $HP(O)(O\text{-terc-butilo})_2$;

iii) tetrahidrofurano o 2-metiltetrahidrofurano; y

iv) bromoformo;

a 0 °C, en donde el compuesto tiene un grupo fenilo y el grupo hidroxilo se une al grupo fenilo.

En algunas modalidades, el grupo hidroxilo del compuesto se fosforila al poner en contacto el compuesto con:

i)carbonato de cesio;

ii) $HP(O)(O\text{-isopropilo})_2$ o $HP(O)(O\text{-terc-butilo})_2$;

iii) tetrahidrofurano o 2-metiltetrahidrofurano; y

iv) bromoformo;

a 0 °C.

En algunas modalidades, el grupo hidroxilo del compuesto se fosforila al poner en contacto el compuesto con:

i)carbonato de cesio;

ii) $HP(O)(O\text{-isopropilo})_2$ o $HP(O)(O\text{-terc-butilo})_2$;

iii) tetrahidrofurano o 2-metiltetrahidrofurano; y

iv) bromoformo;

a 0 °C, en donde el compuesto tiene un grupo fenilo y el grupo hidroxilo se une al grupo fenilo.

V. Administración

Los compuestos de la presente descripción o sales farmacéuticamente aceptables de estos (también denominados en la presente descripción ingredientes activos) pueden administrarse por cualquier vía adecuada para la afección que se tratará. Las vías adecuadas incluyen la vía oral, rectal, nasal, tópica (que incluye bucal y sublingual), transdérmica, vaginal y parenteral (que incluye subcutánea, intramuscular, intravenosa, intradérmica, intratecal y epidural), y lo similar. Se apreciará que la vía preferida puede variar con, por ejemplo, la afección del receptor. Una ventaja de ciertos compuestos descritos en la presente descripción, o sales farmacéuticamente aceptables de estos, es que están biodisponibles por vía oral y pueden administrarse en dosis orales.

Un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, puede administrarse a un individuo de acuerdo con un régimen de dosificación efectiva durante un período de tiempo o duración deseado, tal como al menos aproximadamente un mes, al menos aproximadamente 2 meses, al menos aproximadamente 3 meses, al menos aproximadamente 6 meses o al menos aproximadamente 12 meses o más. En algunas modalidades, el compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra en un horario diario o intermitente durante la duración de la vida del individuo.

El nivel de dosis específico de un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para cualquier sujeto particular dependerá de una variedad de factores que incluyen la actividad del compuesto específico usado, la edad, peso corporal, salud general, sexo, dieta, hora de administración, vía de administración y velocidad de excreción, combinación de fármacos y la gravedad de la enfermedad particular en el sujeto sometido a terapia. Por ejemplo, una dosis puede expresarse como una cantidad en miligramos de un compuesto

proporcionado en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, por kilogramo del peso corporal del sujeto (mg/kg). Las dosis de entre aproximadamente 0,1 y 150 mg/kg pueden ser adecuadas. En algunas modalidades, aproximadamente 0,1 y 100 mg/kg pueden ser adecuados. En otras modalidades, una dosis de entre 0,5 y 60 mg/kg puede ser adecuada. La normalización de acuerdo con el peso corporal del sujeto es particularmente útil cuando se ajustan dosis entre sujetos de tamaño muy diferente, tal como ocurre cuando se usa el fármaco tanto en humanos niños como en humanos adultos o cuando se convierte una dosis efectiva en un sujeto no humano, tal como un perro, en una dosis adecuada para un sujeto humano.

La dosificación también puede describirse como una cantidad total de un compuesto descrito en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, administrado por dosis. La dosis o la frecuencia de dosificación de un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, puede ajustarse en el transcurso del tratamiento, basada en el criterio del médico que la administra.

Los compuestos de la presente descripción, o sales farmacéuticamente aceptable de estos, pueden administrarse a un individuo (p. ej., un ser humano) en una cantidad terapéuticamente efectiva. En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra una vez al día, una vez a la semana, una vez al mes, una vez cada dos meses, una vez cada tres meses, o una vez cada seis meses. En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra una vez al día. En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra una vez a la semana. En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra una vez al mes. En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra una vez cada dos meses. En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente

aceptable de este, se administra una vez cada tres meses. En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra una vez cada seis meses.

Los compuestos proporcionados en la presente descripción, o sales farmacéuticamente aceptable de estos, pueden administrarse por cualquier vía y medio útil, tal como mediante administración oral o parenteral (p. ej., intravenosa). Las cantidades terapéuticamente eficaces del compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, pueden incluir de aproximadamente 0,00001 mg/kg de peso corporal por día a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal por día, tal como de aproximadamente 0,0001 mg/kg de peso corporal por día a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal por día, o tal como de aproximadamente 0,001 mg/kg de peso corporal por día a aproximadamente 1 mg/kg de peso corporal por día, o tal como de aproximadamente 0,01 mg/kg de peso corporal por día a aproximadamente 1 mg/kg de peso corporal por día, o tal como de aproximadamente 0,05 mg/kg de peso corporal por día a aproximadamente 0,5 mg/kg de peso corporal por día. En algunas modalidades, una cantidad terapéuticamente efectiva de los compuestos proporcionados en la presente descripción, o sales farmacéuticamente aceptable de estos, incluye de aproximadamente 0,3 mg a aproximadamente 30 mg por día, o de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 300 mg por día, o de aproximadamente 0,3 µg a aproximadamente 30 mg por día, o de aproximadamente 30 µg a aproximadamente 300 µg por día.

Un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, puede combinarse con uno o más agentes terapéuticos adicionales en cualquier cantidad de dosis del compuesto de la presente descripción (p. ej., de 1 mg a 1000 mg del compuesto). Las cantidades terapéuticamente eficaces pueden incluir de aproximadamente 0,1 mg por dosis a aproximadamente 1000 mg por dosis, tal como de aproximadamente 50 mg por dosis a aproximadamente 500 mg por dosis, o tal como de aproximadamente 100 mg por dosis a aproximadamente 400 mg por dosis, o tal como de aproximadamente

150 mg por dosis a aproximadamente 350 mg por dosis, o tal como de aproximadamente 200 mg por dosis a aproximadamente 300 mg por dosis, o tal como de aproximadamente 0,01 mg por dosis a aproximadamente 1000 mg por dosis, o tal como de aproximadamente 0,01 mg por dosis a aproximadamente 100 mg por dosis, o tal como de aproximadamente 0,1 mg por dosis a aproximadamente 100 mg por dosis, o tal como de aproximadamente 1 mg por dosis a aproximadamente 100 mg por dosis, o tal como de aproximadamente 1 mg por dosis a aproximadamente 10 mg por dosis, o tal como de aproximadamente 1 mg por dosis a aproximadamente 1000 mg por dosis. Otras cantidades terapéuticamente eficaces del compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, son aproximadamente 50, 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, o 300 mg por dosis. Otras cantidades terapéuticamente efectivas del compuesto de la Fórmula I, o sales farmacéuticamente aceptables de este, son aproximadamente 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 475, 500, 525, 550, 575, 600, 625, 650, 675, 700, 725, 750, 775, 800, 825, 850, 875, 900, 925, 950, 975, o aproximadamente 1000 mg por dosis.

En algunas modalidades, una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, es de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 1000 mg. En algunas modalidades, una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, es de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 900 mg. En algunas modalidades, una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, es de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 800 mg. En algunas modalidades, una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, es de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 700 mg. En algunas modalidades, una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la Fórmula I, o una sal

farmacéuticamente aceptable de este, es de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 600 mg. En algunas modalidades, una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, es de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 500 mg. En algunas modalidades, una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, es de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 400 mg. En algunas modalidades, una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, es de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 300 mg. En algunas modalidades, una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, es de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 200 mg. En algunas modalidades, una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, es de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg. En algunas modalidades, una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, es de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 75 mg. En algunas modalidades, una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, es de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 50 mg. En algunas modalidades, una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, es de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 25 mg. En algunas modalidades, una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, es de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 20 mg. En algunas modalidades, una cantidad

terapéuticamente efectiva del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, es de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 15 mg. En algunas modalidades, una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, es de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 mg. En algunas modalidades, una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, es de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 5 mg.

Una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, es aproximadamente 50 mg, aproximadamente 75 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 125 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 175 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 225 mg, aproximadamente 275 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 350 mg, aproximadamente 400 mg, aproximadamente 450 mg, aproximadamente 500 mg, aproximadamente 550 mg, aproximadamente 600 mg, aproximadamente 650 mg, aproximadamente 700 mg, aproximadamente 750 mg, aproximadamente 800 mg, aproximadamente 850 mg, aproximadamente 900 mg, aproximadamente 950 mg, aproximadamente 1000 mg, o aproximadamente 1050 mg. Una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, es aproximadamente 5 mg. Una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, es aproximadamente 100 mg. Una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, es aproximadamente 150 mg. Una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, es aproximadamente 200 mg. Una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, es aproximadamente 250 mg. Una cantidad

terapéuticamente efectiva del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, es aproximadamente 300 mg. Una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, es aproximadamente 350 mg. Una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, es aproximadamente 400 mg. Una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, es aproximadamente 450 mg. Una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, es aproximadamente 500 mg. Una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, es aproximadamente 550 mg. Una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, es aproximadamente 600 mg. Una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, es aproximadamente 650 mg. Una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, es aproximadamente 700 mg. Una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, es aproximadamente 750 mg. Una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, es aproximadamente 800 mg. Una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, es aproximadamente 850 mg. Una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, es aproximadamente 900 mg. Una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, es aproximadamente 950 mg. Una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la Fórmula I, o una sal

farmacéuticamente aceptable de este, es aproximadamente 1000 mg. Una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, es aproximadamente 1050 mg.

Cuando se administra por vía oral, la dosificación semanal total para un sujeto humano puede ser entre aproximadamente 1 mg y 1000 mg/semana, entre aproximadamente 10-500 mg/semana, entre aproximadamente 50-300 mg/semana, entre aproximadamente 75-200 mg/semana, o entre aproximadamente 100-150 mg/semana. En algunas modalidades, la dosificación semanal total para un sujeto humano puede ser de aproximadamente 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, o 1000 mg/semana administrados en una dosis única. En algunas modalidades, la dosificación semanal total para un sujeto humano de un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, puede ser de aproximadamente 100 mg administrados en una dosis única. En algunas modalidades, la dosificación semanal total para un sujeto humano de un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, puede ser de aproximadamente 150 mg administrados en una dosis única. En algunas modalidades, la dosificación semanal total para un sujeto humano de un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, puede ser de aproximadamente 200 mg administrados en una dosis única. En algunas modalidades, la dosificación semanal total para un sujeto humano de un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, puede ser de aproximadamente 250 mg administrados en una dosis única. En algunas modalidades, la dosificación semanal total para un sujeto humano de un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, puede ser de aproximadamente 300 mg administrados en una dosis única. En algunas modalidades, la dosificación semanal total para un sujeto humano de un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, puede ser de aproximadamente 350 mg administrados en una dosis única. En algunas modalidades, la dosificación semanal total para un sujeto humano de un compuesto de la Fórmula I, o una sal

farmacéuticamente aceptable de este, puede ser de aproximadamente 400 mg administrados en una dosis única. En algunas modalidades, la dosificación semanal total para un sujeto humano de un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, puede ser de aproximadamente 450 mg administrados en una dosis única. En algunas modalidades, la dosificación semanal total para un sujeto humano de un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, puede ser de aproximadamente 500 mg administrados en una dosis única.

Cuando se administra por vía oral, la dosificación mensual total para un sujeto humano de un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, puede ser entre aproximadamente 500 mg y 1000 mg/mes, entre aproximadamente 600-900 mg/mes, o entre aproximadamente 700-800 mg/mes. En algunas modalidades, la dosificación semanal total para un sujeto humano de un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, puede ser de aproximadamente 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, o 1000 mg/semana administrados en una dosis única. En algunas modalidades, la dosificación mensual total para un sujeto humano de un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, puede ser de aproximadamente 500 mg administrados en una dosis única. En algunas modalidades, la dosificación mensual total para un sujeto humano puede ser aproximadamente 550 mg administrados en una dosis única. En algunas modalidades, la dosificación mensual total para un sujeto humano de un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, puede ser de aproximadamente 600 mg administrados en una dosis única. En algunas modalidades, la dosificación mensual total para un sujeto humano de un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, puede ser de aproximadamente 650 mg administrados en una dosis única. En algunas modalidades, la dosificación mensual total para un sujeto humano de un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, puede ser de aproximadamente 700 mg administrados en una dosis única. En algunas modalidades, la dosificación mensual

total para un sujeto humano de un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, puede ser de aproximadamente 750 mg administrados en una dosis única. En algunas modalidades, la dosificación mensual total para un sujeto humano de un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, puede ser de aproximadamente 800 mg administrados en una dosis única. En algunas modalidades, la dosificación mensual total para un sujeto humano de un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, puede ser de aproximadamente 850 mg administrados en una dosis única. En algunas modalidades, la dosificación mensual total para un sujeto humano de un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, puede ser de aproximadamente 900 mg administrados en una dosis única. En algunas modalidades, la dosificación mensual total para un sujeto humano de un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, puede ser de aproximadamente 950 mg administrados en una dosis única. En algunas modalidades, la dosificación mensual total para un sujeto humano de un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, puede ser de aproximadamente 1000 mg administrados en una dosis única.

Una dosis única puede administrarse por hora, diariamente, semanalmente o mensualmente. Por ejemplo, una dosis única puede administrarse una vez cada 1 hora, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16 o una vez cada 24 horas. Una dosis única también puede administrarse una vez cada 1 día, 2, 3, 4, 5, 6 o una vez cada 7 días. Una dosis única también puede administrarse una vez cada 1 semana, 2, 3 o una vez cada 4 semanas. En ciertas modalidades, una dosis única puede administrarse una vez a la semana. Una dosis única también puede administrarse una vez al mes. En algunas modalidades, un compuesto proporcionado en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra una vez al día en un método descrito en la presente descripción. En algunas modalidades, un compuesto proporcionado en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de

este, se administra dos veces al día en un método descrito en la presente descripción.

En algunas modalidades, un compuesto proporcionado en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra una vez al día en un método descrito en la presente descripción. En algunas modalidades, un compuesto proporcionado en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra una vez a la semana en un método descrito en la presente descripción. En algunas modalidades, un compuesto proporcionado en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra una vez al mes en un método descrito en la presente descripción. En algunas modalidades, un compuesto proporcionado en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra cada dos meses en un método descrito en la presente descripción. En algunas modalidades, un compuesto proporcionado en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra cada tres meses en un método descrito en la presente descripción. En algunas modalidades, un compuesto proporcionado en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra cada seis meses en un método descrito en la presente descripción.

En algunas modalidades, un compuesto proporcionado en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra por vía oral en una dosis única de aproximadamente 100 mg una vez a la semana. En algunas modalidades, un compuesto proporcionado en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra por vía oral en una dosis única de aproximadamente 150 mg una vez a la semana. En algunas modalidades, un compuesto proporcionado en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra por vía oral en una dosis única de aproximadamente 200 mg una vez a la semana. En algunas modalidades, un compuesto proporcionado en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra por vía oral en una dosis única de aproximadamente 250 mg una vez a la semana. En algunas

modalidades, un compuesto proporcionado en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra por vía oral en una dosis única de aproximadamente 300 mg una vez a la semana. En algunas modalidades, un compuesto proporcionado en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra por vía oral en una dosis única de aproximadamente 350 mg una vez a la semana. En algunas modalidades, un compuesto proporcionado en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra por vía oral en una dosis única de aproximadamente 400 mg una vez a la semana. En algunas modalidades, un compuesto proporcionado en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra por vía oral en una dosis única de aproximadamente 450 mg una vez a la semana. En algunas modalidades, un compuesto proporcionado en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra por vía oral en una dosis única de aproximadamente 500 mg una vez a la semana.

En algunas modalidades, un compuesto proporcionado en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra por vía oral en una dosis única de aproximadamente 500 mg una vez al mes. En algunas modalidades, un compuesto proporcionado en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra por vía oral en una dosis única de aproximadamente 550 mg una vez al mes. En algunas modalidades, un compuesto proporcionado en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra por vía oral en una dosis única de aproximadamente 600 mg una vez al mes. En algunas modalidades, un compuesto proporcionado en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra por vía oral en una dosis única de aproximadamente 650 mg una vez al mes. En algunas modalidades, un compuesto proporcionado en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra por vía oral en una dosis única de aproximadamente 700 mg una vez al mes. En algunas modalidades, un compuesto proporcionado en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente

aceptable de este, se administra por vía oral en una dosis única de aproximadamente 750 mg una vez al mes. En algunas modalidades, un compuesto proporcionado en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra por vía oral en una dosis única de aproximadamente 800 mg una vez al mes. En algunas modalidades, un compuesto proporcionado en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra por vía oral en una dosis única de aproximadamente 850 mg una vez al mes. En algunas modalidades, un compuesto proporcionado en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra por vía oral en una dosis única de aproximadamente 900 mg una vez al mes. En algunas modalidades, un compuesto proporcionado en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra por vía oral en una dosis única de aproximadamente 950 mg una vez al mes. En algunas modalidades, un compuesto proporcionado en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra por vía oral en una dosis única de aproximadamente 1000 mg una vez al mes.

La frecuencia de dosificación del compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se determinará según las necesidades del paciente individual y puede ser, por ejemplo, una vez al día, una vez a la semana, una vez al mes, una vez cada dos meses, una vez cada tres meses, o una vez cada seis meses. La administración del compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, continúa mientras sea necesario para tratar la infección por *Retroviridae*, que incluye la infección por el VIH, o cualquier otra indicación descrita en la presente descripción. Por ejemplo, un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, puede administrarse a un humano que padece de una infección por *Retroviridae*, que incluye una infección por el VIH, en toda la duración de la vida humana.

La administración puede ser intermitente, con un período de varios o más días durante el cual un paciente recibe una dosis diaria del compuesto de la presente descripción,

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, seguido de un período de varios o más días durante el cual un paciente no recibe una dosis diaria del compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este. Por ejemplo, un paciente puede recibir una dosis del compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, cada dos días, o tres veces por semana. Nuevamente a manera de ejemplo, un paciente puede recibir una dosis del compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, cada día durante un período de 1 a 14 días, seguido de un período de 7 a 21 días, durante el cual el paciente no recibe una dosis del compuesto, seguido de un período posterior (p. ej., de 1 a 14 días), durante el cual el paciente recibe nuevamente una dosis diaria del compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este. Los períodos de administración alternados del compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, seguidos de la no administración del compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, pueden repetirse según sea clínicamente necesario para tratar al paciente.

Los compuestos de la presente descripción, o sales farmacéuticamente aceptable de estos, o las composiciones farmacéuticas de la presente descripción, pueden administrarse una, dos, tres o cuatro veces al día, usando cualquier modo adecuado descrito anteriormente. Además, la administración o el tratamiento con los compuestos, o sales farmacéuticamente aceptable de estos, puede continuarse durante varios días; por ejemplo, comúnmente, el tratamiento continuaría durante al menos 7 días, 14 días o 28 días, durante un ciclo de tratamiento. Los ciclos de tratamiento son muy conocidos para infecciones por *Retroviridae*, que incluyen una infección por el VIH. En algunas modalidades, los ciclos de tratamiento se alternan frecuentemente con periodos de descanso de aproximadamente 1 a 28 días, comúnmente aproximadamente 7 días o aproximadamente 14 días, entre los ciclos. En otras modalidades, los ciclos de tratamiento también pueden ser continuos.

VI. Terapia de combinación

Los pacientes que se tratan mediante la administración de los compuestos proporcionados en la presente descripción, o sales farmacéuticamente aceptables de

estos, a menudo exhiben enfermedades o afecciones que se benefician del tratamiento con otros agentes terapéuticos, que incluyen agentes que son para infecciones por *Retroviridae*, que incluye una infección por el VIH. En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un agente que es terapéutico para una infección por el VIH. Por lo tanto, un aspecto de la descripción es un método para tratar una infección por VIH que comprende administrar un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en combinación con uno o más compuestos útiles para el tratamiento de una infección por VIH en un sujeto, particularmente un sujeto humano, que lo necesita.

En algunas modalidades, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se combina con uno, dos, tres, cuatro o más agentes terapéuticos adicionales. En algunas modalidades, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se combina con dos agentes terapéuticos adicionales. En algunas modalidades, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se combina con tres agentes terapéuticos adicionales. En algunas modalidades, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se combina con cuatro agentes terapéuticos adicionales. El uno, dos, tres, cuatro o más agentes terapéuticos adicionales pueden ser agentes terapéuticos diferentes seleccionados de la misma clase de agentes terapéuticos y/o pueden seleccionarse de clases diferentes de agentes terapéuticos.

En algunas modalidades, cuando un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se combina con uno o más agentes terapéuticos adicionales como se describe en la presente descripción, los componentes de la composición se administran como un régimen simultáneo o secuencial. Cuando se administra secuencialmente, la combinación puede administrarse en dos o más administraciones.

En ciertas modalidades, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se combina con uno o más agentes

terapéuticos adicionales en una forma de dosis unitaria para la administración simultánea a un paciente, por ejemplo, como una forma de dosis sólida para la administración por vía oral.

En algunas modalidades, un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se coadministra con uno o más agentes terapéuticos adicionales.

La coadministración incluye la administración de dosis unitarias de los compuestos proporcionados en la presente descripción, o sales farmacéuticamente aceptable de estos, antes o después de la administración de dosis unitarias de uno o más agentes terapéuticos adicionales. Los compuestos proporcionados en la presente descripción, o sales farmacéuticamente aceptable de estos, pueden administrarse después de unos segundos, minutos u horas de la administración del uno o más agentes terapéuticos adicionales. Por ejemplo, en algunas modalidades, una dosis unitaria de un compuesto proporcionado en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra primero, seguida después de unos segundos o minutos por la administración de una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos adicionales. Alternativamente, en otras modalidades, una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos adicionales se administra primero, seguida de la administración de una dosis unitaria de un compuesto proporcionado en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, después de unos segundos o minutos. En otras modalidades, una dosis unitaria de un compuesto proporcionado en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra primero, seguida, después de un período de horas (es decir, 1-12 horas), de la administración de una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos adicionales. En otras modalidades, una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos adicionales se administra primero, seguida, después de un período de horas (es decir, 1-12 horas), de la administración de una dosis unitaria de un compuesto proporcionado en la presente descripción o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En ciertas modalidades, un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se formula como un comprimido, que puede contener opcionalmente uno o más otros compuestos útiles para tratar la enfermedad que se está tratando. En ciertas modalidades, el comprimido puede contener otro ingrediente activo para tratar a una infección por *Retroviridae*, que incluye una infección por el VIH. En algunas modalidades, estos comprimidos son adecuados para una administración de dosis una vez al día. En algunas modalidades, estos comprimidos son adecuados para una administración de dosis una vez a la semana. En algunas modalidades, estos comprimidos son adecuados para una administración de dosis una vez al mes. En algunas modalidades, estos comprimidos son adecuados para una administración de dosis una cada dos meses. En algunas modalidades, estos comprimidos son adecuados para una administración de dosis una vez cada tres meses. En algunas modalidades, estos comprimidos son adecuados para una administración de dosis una vez cada seis meses.

También se proporcionan en la presente descripción métodos de tratamiento en los que se administra un compuesto de la Fórmula I, o un tautómero o sal farmacéuticamente aceptable de este, a un paciente en combinación con uno o más agentes terapéuticos o terapia adicionales. En algunas modalidades, la dosificación diaria total de un compuesto de la Fórmula I, o un tautómero, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, puede ser aproximadamente 1 a aproximadamente 500 mg administrado en una dosis única para un sujeto humano.

Terapia de combinación contra HIV

En las modalidades anteriores, el agente o agentes terapéuticos adicionales pueden ser un agente anti-VIH. En algunos casos, el agente terapéutico adicional puede ser inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleósidos o no nucleótidos del VIH de la transcriptasa inversa, inhibidores nucleósidos o nucleótidos del VIH de la transcriptasa inversa, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de la integrasa

del sitio catalítico (o alostérico) del VIH, inhibidores de la entrada del VIH, inhibidores de la maduración del VIH, inhibidores de la cápside del VIH, inhibidores de la proteína de nucleocápside 7 (NCp7), inhibidores de Tat o Rev del VIH, inhibidores de Tat-TAR-P-TEFb, inmunomoduladores, agentes inmunoterapéuticos, conjugados anticuerpo-fármaco, modificadores génicos, editores génicos (tales como CRISPR/Cas9, nucleasas con dedos de zinc, nucleasas homing, nucleasas sintéticas, TALEN), terapias celulares (tales como células T del receptor de antígeno quimérico, CAR-T, y receptores de células T diseñados por ingeniería, TCR-T, terapias de células T autólogas, células B diseñadas por ingeniería, células NK), agentes de inversión de la latencia, terapias basadas en la inmunidad, inhibidores de fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K), anticuerpos contra el VIH, anticuerpos biespecíficos y proteínas terapéuticas "similares a anticuerpos", inhibidores de la proteína matriz p17 del VIH, antagonistas de IL-13, moduladores de peptidil-prolil cis-trans isomerasa A, inhibidores de la proteína disulfuro isomerasa, antagonistas del receptor del complemento C5a, inhibidor de ADN metiltransferasa, inhibidor de ácido graso sintasa, moduladores del gen vif del VIH, antagonistas de la dimerización del vif, inhibidores del factor de infectividad viral del VIH-1, moduladores de Nef del VIH-1, inhibidores de ligandos del TNF alfa, inhibidores de Nef del VIH, moduladores de tirosina quinasa de Hck, inhibidores de la quinasa 3 de linaje mixto (MLK-3), inhibidores de corte y empalme del VIH-1, antagonistas de la integrina, inhibidores de la nucleoproteína, moduladores del factor de corte y empalme, moduladores de la proteína 1 que contiene el dominio COMM, inhibidores de la ribonucleasa H del VIH, antagonistas del IFN, moduladores de la retrociclina, antagonistas de CD3, inhibidores de CDK-4, inhibidores de CDK-6, inhibidores de CDK-9, inhibidores de citocromo P450 3, moduladores de CXCR4, inhibidores de nonintegrina 1 de captura de ICAM-3 dendríticas, inhibidores de la proteína GAG del VIH, inhibidores de la proteína POL del VIH, moduladores del factor complementario H, inhibidores de la ubiquitina ligasa, inhibidores de la desoxicitidina quinasa, inhibidores de la quinasa dependiente de ciclina, inhibidores de HPK1 (MAP4K1), estimuladores de la proproteína convertasa PC9, inhibidores de la helicasa

de ARN DDX3X dependiente de ATP, inhibidores del complejo de cebado de la transcriptasa inversa, inhibidores de G6PD y NADH-oxidasa, inhibidores del complejo 1 de mTOR, inhibidores del complejo 2 de mTOR, moduladores de la P-glicoproteína, moduladores de la ARN polimerasa, inhibidores de la proteína TAT, inhibidores de la prolilendopeptidasa, inhibidores de la fosfolipasa A2, potenciadores farmacocinéticos, terapia génica contra el VIH, vacunas contra el VIH, péptidos anti-VIH, y combinaciones de estos.

En algunas modalidades, el agente o agentes terapéuticos adicionales se seleccionan de fármacos de combinación para el VIH, otros fármacos para tratar el VIH, inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de la integrasa del sitio no catalítico (o alostérico) del VIH, inhibidores de la entrada (fusión) del VIH, inhibidores de la maduración del VIH, agentes de inversión de la latencia, inhibidores de la cápside, terapias basadas en la inmunidad, inhibidores de PI3K, anticuerpos para el VIH y anticuerpos biespecíficos, y proteínas terapéuticas "similares a anticuerpo", y combinaciones de estos.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en fármacos de combinación para el VIH, otros fármacos para tratar el VIH, inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de la integrasa del sitio no catalítico (o alostérico) del VIH, inhibidores de la entrada (fusión) del VIH, inhibidores de la maduración del VIH, agentes de inversión de la latencia, inhibidores de la cápside, terapias basadas en la inmunidad, inhibidores de PI3K, anticuerpos y anticuerpos biespecíficos para el VIH y proteínas terapéuticas "similares al anticuerpo", y combinaciones de estos.

En algunas modalidades, el agente o agentes terapéuticos adicionales se escogen de los inhibidores de proteasa del VIH, inhibidores de no nucleósidos o no nucleótidos del VIH de la transcriptasa inversa, inhibidores de nucleósidos o nucleótidos del VIH de la transcriptasa inversa, inhibidores de la integrasa del VIH,

inhibidores de la cápside del VIH, inhibidores de gp41, inhibidores de CXCR4, inhibidores de gp120, inhibidores de CCR5, inhibidores de Nef, agentes de inversión de latencia, bNAbs del VIH, agonistas de TLR7, TLR8 y TLR9, vacunas para VIH, citocinas, inhibidores de punto de control inmunitario, ligandos de FLT3, anticuerpos biespecíficos de reclutamiento de células T y células NK, receptores de células T quiméricos dirigidos a antígenos del VIH, potenciadores farmacocinéticos y otros fármacos para tratar el VIH, y combinaciones de estos.

En algunas modalidades, el agente o agentes terapéuticos adicionales cualquiera se escogen de dolutegravir, cabotegravir, darunavir, bictegravir, elsulfavirina, rilpivirina, y lenacapavir, y combinaciones de estos.

Fármacos de combinación para el VIH

Los ejemplos de los fármacos de combinación incluyen, pero no se limitan a, ATRIPLA® (efavirenz, tenofovir disoproxil fumarato, y emtricitabina); COMPLERA® (EVIPLERA®; rilpivirina, fumarato de disoproxilo de tenofovir y emtricitabina); STRIBILD® (elvitegravir, cobicistat, fumarato de disoproxilo de tenofovir y emtricitabina); TRUVADA® (fumarato de disoproxilo de tenofovir y emtricitabina; TDF+FTC); DESCOVY® (alafenamida de tenofovir y emtricitabina); ODEFSEY® (alafenamida de tenofovir, emtricitabina y rilpivirina); GENVOYA® (alafenamida de tenofovir, emtricitabina, cobicistat y elvitegravir); darunavir, hemifumarato de alafenamida de tenofovir, emtricitabina, y cobicistat; efavirenz, lamivudina y fumarato de disoproxilo de tenofovir; lamivudina y fumarato de disoproxilo de tenofovir; tenofovir y lamivudina; alafenamida de tenofovir y emtricitabina; hemifumarato de alafenamida de tenofovir y emtricitabina; hemifumarato de alafenamida de tenofovir, emtricitabina, y rilpivirina; hemifumarato de alafenamida de tenofovir, emtricitabina, cobicistat, y elvitegravir; análogo de tenofovir; 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); BIKTARVY® (bictegravir + emtricitabina + tenofovir alafenamida), DOVATO®

(dolutegravir + 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; dololutegravir y clorhidrato de rilpivirina; dolutegravir, sulfato de abacavir y lamivudina; lamivudina, nevirapina y zidovudina; raltegravir y lamivudina; doravirina, lamivudina, y fumarato de disoproxilo de tenofovir; doravirina, lamivudina, y disoproxilo de tenofovir; dolutegravir + lamivudina, lamivudina + abacavir + zidovudina, lamivudina + abacavir, lamivudina + tenofovir disoproxil fumarato, lamivudina + zidovudina + nevirapina, lopinavir + ritonavir, lopinavir + ritonavir + abacavir + lamivudina, lopinavir + ritonavir + zidovudina + lamivudina, tenofovir + lamivudina, y tenofovir disoproxil fumarato + emtricitabina + clorhidrato de rilpivirina, lopinavir, ritonavir, zidovudina, lopinavir + ritonavir + abacavir + lamivudina, lamivudina, cabotegravir + rilpivirina, 3-BNC117 + albuvirtida, elpida (elsulfavirina, VM-1500), y VM-1500A, e inhibidores de la proteína 7 de la nucleocápside/transcriptasa inversa del VIH-1 de doble diana.

Otros fármacos para el VIH

Ejemplos de otros fármacos para tratar el VIH incluyen, pero no se limitan a, aspernigina C, acemannan, alisporivir, BanLec, deferiprone, Gamimune, metenkefalin, naltrexone, Prolastin, REP 9, RPI-MN, VSSP, H1viral, SB-728-T, ácido 1,5-dicafeoilquínico, rHIV7-shl-TAR-CCR5RZ, terapia génica de AAV-eCD4-Ig, terapia génica de MazF, BlockAide, derivados de bevirimat, ABBV-382, ABX-464, AG-1105, APH-0812, APH0202, briostatina-1, análogos de briostatina, BIT-225, BRII-732, BRII-778, CYT-107, CS-TATI-1, oligonucleótidos no codificantes modificados con ácido nucleico de fluoro-beta-D-arabinosa (FANA), FX-101, griffithsin, GSK-3739937, GSK-3739937 (acción prolongada), HGTV-43, HPH-116, HS-10234, hidroxicloroquina, IMB-10035, IMO-3100, IND-02, JL-18008, LADAVRU, MK-1376, MK-2048, MK-4250, MK-8507, MK-8558, NOV-205, OB-002H, ODE-Bn-TFV, PA-1050040 (PA-040), PC-707, PGN-007, QF-036, S-648414, SCY-635, SB-9200, SCB-719, TR-452, TEV-90110, TEV-90112, TEV-90111, TEV-90113, RN-18, DIACC-1010, Fasnall, Immuglo, péptido

2-CLIPS, HRF-4467, análogos de trombospondina, TBL-1004HI, VG-1177, xl-081, AVI-CO-004, rfhSP-D, [18F]-MC-225, URMC-099-C, RES-529, Verdinexor, IMC-M113V, IML-106, conjugado antiviral fc (AVC), WP-1096, WP-1097, Gammora, ISR-CO48, ISR-48, ISR-49, MK-8527, cannabinoides, ENOB-HV-32, HiviCide-I, T-1144, VIR-576, nipamovir, Covimro y ABBV-1882.

Inhibidores de la proteasa del VIH

Los ejemplos de inhibidores de la proteasa del VIH incluyen, pero no se limitan a, amprenavir, atazanavir, brecanavir, darunavir, fosamprenavir, calcio de fosamprenavir, indinavir, sulfato de indinavir, lopinavir, nelfinavir, mesilato de nelfinavir, ritonavir, saquinavir, mesilato de saquinavir, tipranavir, ASC-09 + ritonavir, AEBL-2, DG-17, GS-1156, TMB-657 (PPL-100), T-169, BL-008, MK-8122, TMB-607, GRL-02031 y TMC-310911. Se describen ejemplos adicionales de inhibidores de la proteasa del VIH, p. ej., en la patente de los EE. UU. núm. 10.294.234, y las publicaciones de solicitud de patente de los EE. UU. núms. US2020030327 y US2019210978.

Inhibidores de la proteína Gag del VIH

Los ejemplos de inhibidores de leína Gag del VIH incluyen, pero no se limitan a, HRF-10071.

Inhibidores de la ribonucleasa H del VIH

Los inhibidores de la ribonucleasa H del VIH incluyen, pero no se limitan a, NSC-727447.

Inhibidores de Nef del VIH

Los inhibidores de Nef del VIH incluyen, pero no se limitan a, FP-1.

Inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH

Los ejemplos de inhibidores no nucleósidos o no nucleótidos de la transcriptasa inversa del VIH incluyen, pero no se limitan a, dapivirina, delavirdina, mesilato de delavirdina, doravirina, efavirenz, etravirina, lentinano, nevirapina, rilpivirina, ACC-007, ACC-008, AIC-292, F-18, KM-023, PC-1005, M1-TFV, M2-TFV, VM-1500A-LAI, PF-3450074, elsulfavirina (liberación sostenida oral, infección por VIH), elsulfavirina

(nanosuspensión inyectable de acción prolongada, infección por el VIH) y elsulfavirina (VM-1500). Ejemplos no limitantes adicionales de inhibidores no nucleósidos o no nucleótidos de la transcriptasa inversa incluyen los compuestos descritos en la patente de los EE. UU. núm. 10.548.898.

Los ejemplos de inhibidores nucleósidos o nucleótidos de la transcriptasa inversa del VIH incluyen, pero no se limitan a, adefovir, adefovir dipivoxil, azvudina, emtricitabina, tenofovir, alafenamida de tenofovir, fumarato de alafenamida de tenofovir, hemifumarato de alafenamida de tenofovir, disoproxilo de tenofovir, fumarato de disoproxilo de tenofovir, octadeciloxietil éster de tenofovir (AGX-1009), hemifumarato de disoproxilo de tenofovir, 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 disoproxilo de tenofovir, tidoxilo de fozivudina, lamivudina, fosfazida, estavudina, zalcitabina, zidovudina, rovafovir etalafenamida (GS-9131), GS-9148, MK-8504, MK-8583, VM-2500, y KP-1461.

Los ejemplos adicionales de inhibidores del nucleósido o nucleótido del VIH de la transcriptasa inversa incluyen, pero no se limitan a, los descritos en las publicaciones de patente US2007049754, US2016250215, US2016237062, US2016251347, US2002119443, US2013065856, US2013090473, US2014221356, y WO04096286.

Inhibidores de la integrasa del VIH

Los ejemplos de inhibidores de la integrasa del VIH incluyen, pero no se limitan a, elvitegravir, elvitegravir (microcápsulas de liberación prolongada), curcumina, derivados de curcumina, ácido chicórico, derivados de ácido chicórico, ácido 3,5-dicafeoilquínico, derivados de ácido 3,5-dicafeoilquínico, ácido aurintricarboxílico, derivados de ácido aurintricarboxílico, éster fenetílico de ácido cafeico, derivados de éster fenetílico de ácido cafeico, tirfostina, derivados de tirfostina, quercetina, derivados de la quercetina, raltegravir pegilado, dolutegravir, JTK-351, bictegravir, AVX-15567, cabotegravir (inyectable de acción prolongada), derivados de diceto

quinolin-4-1, inhibidor de la integrasa LEDGF, ledginas, M-522, M-532, MK-0536, NSC-310217, NSC-371056, NSC-48240, NSC-642710, NSC-699171, NSC-699172, NSC-699173, NSC-699174, ácido estilbendisulfónico, T169, STP-0404, VM-3500, XVIR-110, y ACC-017. Los ejemplos no limitantes adicionales de inhibidores de integrasa del VIH incluyen los compuestos descritos en la patente de los EE. UU. núm. 11.084.832.

Los ejemplos de inhibidores de la integrasa de sitio no catalítico o alostérico del VIH (NCINI) incluyen, pero no se limitan a, CX-05045, CX-05168 y CX-14442.

Inhibidor del factor de infectividad viral del VIH

Los ejemplos de inhibidores del factor de infectividad viral del VIH incluyen, pero no se limitan a, los derivados de 2-amino-N-(2-metoxifenil)-6-((4-nitrofenil)tio)benzamida, e irino-L.

Inhibidores de la entrada del VIH

Los ejemplos de inhibidores de la entrada (fusión) del VIH incluyen, pero no se limitan a, AAR-501, lBT-5001, cenicriviroc, inhibidores de CCR5, inhibidores de la gp41, inhibidores de la unión de CD4, inhibidores de la gp120, inhibidores de la gp160 e inhibidores de CXCR4.

Los ejemplos de inhibidores de CCR5 incluyen, pero no se limitan a, aplaviroc, vicriviroc, maraviroc, maraviroc (nanoemulsión inyectable de acción prolongada), cenicriviroc, leronlimab (PRO-140), adaptavir (RAP-101), nifeviroc (TD-0232), anticuerpos biespecíficos anti-GP120/CD4 o CCR5, B-07, MB-66, polipéptido C25P, TD-0680, thioraviroc y vMIP (Haimipu).

Los ejemplos de inhibidores de gp41 incluyen, pero no se limitan a, albuvirtida, enfuvirtida, griffithsin (inhibidor de gp41/gp120/gp160), BMS-986197, enfuvirtida biobetter, enfuvirtida biosimilar, inhibidores de la fusión del VIH-1 (P26-Bapc), ITV-1, ITV-2, ITV-3, ITV-4, CPT-31, Cl3hmAb, lipuvirtida, trímero PIE-12 y sifuvirtida.

Los ejemplos de inhibidores acoplamiento a CD4 incluyen, pero no se limitan a, análogos de ibalizumab y CADA.

Los ejemplos de inhibidores de gp120 incluyen, pero no se limitan a, un microbicida anti-VIH, Radha-108 (receptol) 3B3-PE38, BMS818251, BanLec, nanomedicina basada en bentonita, fostemsavir trometamina, IQP-0831, VVX-004, y BMS-663068.

Los ejemplos de inhibidores de gp160 incluyen, pero no se limitan a, fangchinolina.

Los ejemplos de inhibidores del CXCR4 incluyen, pero no se limitan a, plerixafor, ALT-1188, péptido N15 y vMIP (Haimipu).

Inhibidores de la maduración del VIH

Los ejemplos de inhibidores de la maduración del VIH incluyen, pero no se limitan a, BMS-955176, GSK-3640254 y GSK-2838232.

Agentes de inversión de latencia

Los ejemplos de inhibidores no nucleósidos o no nucleótidos de la transcriptasa inversa del VIH incluyen, pero no se limitan a, agonistas del receptor tipo Toll (TLR) (que incluyen agonistas del TLR7, *p. ej.*, GS-9620, agonistas del TLR8 y agonistas del TLR9), inhibidores de la histona deacetilasa (HDAC), inhibidores de la proteasoma tales como velcade, activadores de la proteína quinasa C (PKC), inhibidores de Smyd2, inhibidores de bromodominio 4 (BRD4) de BET (tales como ZL-0580, apabetalona), ionomicina, antagonistas del IAP (inhibidor de las proteínas de la apoptosis, tales como APG-1387, LBW-242), miméticos de SMAC (incluidos TL32711, LCL161, GDC-0917, HGS1029, AT-406, Debio-1143), PMA, SAHA (ácido suberanilohidroxámico o suberoilo, anilida y ácido hidroxámico), NIZ-985, anticuerpos moduladores de IL-15, (incluidas IL-15, proteínas de fusión a IL-15 y agonistas del receptor de IL-15), JQ1, disulfiram, anfotericina B, e inhibidores de la ubiquitina tales como análogos de largazol, APH-0812, y GSK-343. Los ejemplos de activadores de la PKC incluyen, pero no se limitan a, indolactam, prostratina, ingenol B, y DAG-lactonas.

Los ejemplos adicionales de agonistas del TLR7 incluyen, pero no se limitan a, los descritos en la publicación de la solicitud de patente de los EE. UU. núm. US2010143301.

Los ejemplos adicionales de agonistas del TLR8 incluyen, pero no se limitan a, los descritos en la publicación de la solicitud de patente de los EE. UU. núm. US2017071944.

Inhibidores de histona deacetilasa (HDAC)

En algunas modalidades, los agentes como se describen en la presente descripción se combinan con un inhibidor de una histona desacetilasa, p. ej., histona desacetilasa 1, histona desacetilasa 9 (HDAC9, HD7, HD7b, HD9, HDAC, HDAC7, HDAC7B, HDAC9B, HDAC9FL, HDRP, MITR; ident. del gen: 9734). Los ejemplos de inhibidores de la HDAC incluyen, sin limitarse a, abexinostat, ACY-241, AR-42, BEBT-908, belinostat, CKD-581, CS-055 (HBI-8000), CT-101, CUDC-907 (fimepinostat), entinostat, givinostat, mocetinostat, panobinostat, pracinostat, quisinostat (JNJ-26481585), resminostat, ricolinostat, romidepsin, SHP-141, TMB-ADC, ácido valproico (VAL-001), vorinostat, tinostamustina, remetinostat y entinostat.

Inhibidores de la cápside

Los ejemplos de inhibidores de la cápside incluyen, pero no se limitan a, inhibidores de la polimerización de la cápside o compuestos de interrupción de la cápside, inhibidores de la nucleocápside p7 (NCp7) del VIH tales como azodicarbonamida, inhibidores de la proteína de la cápside p24 del VIH, lenacapavir (GS-6207), GS-CA1, AVI-621, AVI-101, AVI-201, AVI-301 y AVI-CAN1-15 series, PF-3450074, inhibidores de la cápside del VIH-1 (infección por VIH-1, Universidad de Shandong) y compuestos descritos en (GSK WO2019/087016).

Los ejemplos adicionales de inhibidores de la cápside incluyen, pero no se limitan a, los descritos en las publicaciones de solicitud de patente de los EE. UU. núms. US2018051005 y US2016108030.

Los ejemplos adicionales de inhibidores de la cápside del VIH incluyen, pero no se limitan a, los descritos en las publicaciones de solicitud de patente de los EE. UU. núms. US2014221356 y US2016016973.

Inhibidores del citocromo P450 3

Los ejemplos de inhibidores del citocromo P450 3 incluyen, pero no se limitan a, los descritos en la patente de los EE. UU. núm. 7.939.553.

Moduladores de ARN polimerasa

Los ejemplos de moduladores de ARN polimerasa incluyen, pero no se limitan a, los descritos en las patentes de los EE. UU. núm. 10.065.958 y 8.008.264.

Moduladores del punto de regulación inmunitario

En varias modalidades, los agentes como se describen en la presente descripción se combinan con uno o más bloqueadores o inhibidores de proteínas o receptores del punto de regulación inmunitario inhibidor y/o con uno o más estimuladores, activadores o agonistas de una o más proteínas o receptores del punto de regulación inmunitario estimulador. El bloqueo o inhibición de los puntos de regulación inmunitarios inhibidores puede regular positivamente la activación de células T o NK y evitar el escape inmunitario de células infectadas. La activación o estimulación de los puntos de regulación inmunitarios estimulantes puede aumentar el efecto de los inhibidores del punto de regulación inmunitario en terapias infecciosas. En varias modalidades, las proteínas o receptores del punto de regulación inmunitario regulan las respuestas de células T (p. ej., revisado en Xu et al., *J Exp Clin Cancer Res*. (2018) 37:110). En varias modalidades, las proteínas o receptores de punto de regulación inmunitario regulan las respuestas de células NK (p. ej., revisado en Davis et al., *Semin Immunol*. (2017) 31:64–75 y Chiossone et al., *Nat Rev Immunol*. (2018) 18(11):671-688).

Los ejemplos de proteínas o receptores del punto de regulación inmunitario incluyen, sin limitarse a, CD27, CD70; CD40, CD40LG; CD47, CD48 (SLAMF2), proteína que contiene el dominio transmembrana y de inmunoglobulina 2 (TMIGD2, CD28H), CD84 (LY9B, SLAMF5), CD96, CD160, MS4A1 (CD20), CD244 (SLAMF4); CD276 (B7H3); inhibidor de activación de células T que contiene el dominio V-set 1 (VTCN1, B7H4); receptor inmunorregulador de V-set (VSIR, B7H5, VISTA); miembro 11 de la superfamilia de inmunoglobulinas

(IGSF11, VSIG3); ligando 1 del receptor de citotoxicidad 3 de células destructoras naturales (NCR3LG1, B7H6); asociación a LTR de HERV-H 2 (HHLA2, B7H7); coestimulador de células T inducible (ICOS, CD278); ligando coestimulador de células T inducible (ICOSLG, B7H2); miembro 4 de la superfamilia de receptores del TNF (TNFRSF4, OX40); miembro 4 de la superfamilia de TNF (TNFSF4, OX40L); TNFRSF8 (CD30), TNFSF8 (CD30L); TNFRSF10A (CD261, DR4, TRAILR1), TNFRSF9 (CD137), TNFSF9 (CD137L); TNFRSF10B (CD262, DR5, TRAILR2), TNFRSF10 (TRAIL); TNFRSF14 (HVEM, CD270), TNFSF14 (HVEML); CD272 (asociada a linfocitos B y T (BTLA)); TNFRSF17 (BCMA, CD269), TNFSF13B (BAFF); TNFRSF18 (GITR), TNFSF18 (GITRL); secuencia A relacionada con el polipéptido del MHC clase I (MICA); secuencia B relacionada con el polipéptido del MHC clase I (MICB); CD274 (CD274, PDL1, PD-L1); muerte celular programada 1 (PDCD1, PD1, PD-1); proteína asociada a linfocitos T citotóxicos 4 (CTLA4, CD152); CD80 (B7-1), CD28; molécula de adhesión celular de nectina 2 (NECTIN2, CD112); CD226 (DNAM-1); molécula de adhesión celular del receptor de poliovirus (PVR) (PVR, CD155); que contiene el dominio de inmunoglobulina relacionado con el PVR (PVRIG, CD112R); inmunorreceptor de células T con dominios Ig e ITIM (TIGIT); que contiene el dominio de inmunoglobulina y mucina de células T 4 (TIMD4; TIM4); receptor celular del virus de la hepatitis A 2 (HAVCR2, TIMD3, TIM3); galectina 9 (LGALS9); activación de linfocitos 3 (LAG3, CD223); miembro 1 de la familia de moléculas de activación linfocítica de señalización (SLAMF1, SLAM, CD150); antígeno de linfocitos 9 (LY9, CD229, SLAMF3); miembro 6 de la familia SLAM (SLAMF6, CD352); miembro 7 de la familia SLAM (SLAMF7, CD319); proteína de unión a UL16 1 (ULBP1); proteína de unión a UL16 2 (ULBP2); proteína de unión a UL16 3 (ULBP3); transcrito temprano de ácido retinoico 1E (RAET1E; ULBP4); transcrito temprano de ácido retinoico 1G (RAET1G; ULBP5); transcrito temprano del ácido retinoico 1L (RAET1L; ULBP6); proteína de activación de linfocitos 3 (CD223); receptor similar a inmunoglobulina de células destructoras, tres dominios Ig y cola

citoplasmática larga 1 (KIR, CD158E1); receptor similar a lectina de células destructoras C1 (KLRC1, NKG2A, CD159A); receptor similar a lectina de células destructoras K1 (KLRK1, NKG2D, CD314); receptor similar a lectina de células destructoras C2 (KLRC2, CD159c, NKG2C); receptor similar a lectina de células destructoras C3 (KLRC3, NKG2E); receptor similar a lectina de células destructoras C4 (KLRC4, NKG2F); receptor similar a inmunoglobulina de células destructoras, dos dominios Ig y cola citoplasmática larga 1 (KIR2DL1); receptor similar a inmunoglobulina de células destructoras, dos dominios Ig y cola citoplasmática larga 2 (KIR2DL2); receptor similar a inmunoglobulina de células destructoras, dos dominios Ig y cola citoplasmática larga 3 (KIR2DL3); receptor similar a inmunoglobulina de células destructoras, tres dominios Ig y cola citoplasmática larga 1 (KIR3DL1); receptor D1 similar a lectina de células destructoras (KLRD1); miembro 7 de la familia SLAM (SLAMF7); e inhibidores de la quinasa 1 progenitora hematopoyética (HPK1, MAP4K1).

En algunas modalidades, los agentes descritos en la presente descripción se combinan con uno o más bloqueadores o inhibidores de una o más proteínas o receptores del punto de regulación inmunitario inhibidores de células T. Las proteínas o receptores de punto de regulación inmunitario inhibidores de células T ilustrativos incluyen, sin limitarse a, CD274 (CD274, PDL1, PD-L1); ligando 2 de muerte celular programada 1 (PDCD1LG2, PD-L2, CD273); muerte celular programada 1 (PDCD1, PD1, PD-1); proteína asociada a linfocitos T citotóxicos 4 (CTLA4, CD152); CD276 (B7H3); inhibidor de activación de células T que contiene el dominio V-set 1 (VTCN1, B7H4); receptor inmunorregulador de V-set (VSIR, B7H5, VISTA); miembro 11 de la superfamilia de inmunoglobulinas (IGSF11, VSIG3); TNFRSF14 (HVEM, CD270), TNFSF14 (HVEML); CD272 (asociada a linfocitos B y T (BTLA)); que contiene el dominio de inmunoglobulina relacionado con el PVR (PVRIG, CD112R); inmunorreceptor de células T con dominios Ig e ITIM (TIGIT); activación de linfocitos 3 (LAG3, CD223); receptor celular del virus de la hepatitis A 2 (HAVCR2, TIMD3, TIM3); galectina 9 (LGALS9); receptor similar a

inmunoglobulina de células destructoras, tres dominios Ig y cola citoplasmática larga 1 (KIR, CD158E1); receptor similar a inmunoglobulina de células destructoras, dos dominios Ig y cola citoplasmática larga 1 (KIR2DL1); receptor similar a inmunoglobulina de células destructoras, dos dominios Ig y cola citoplasmática larga 2 (KIR2DL2); receptor similar a inmunoglobulina de células destructoras, dos dominios Ig y cola citoplasmática larga 3 (KIR2DL3); y el receptor similar a inmunoglobulina de células destructoras, tres dominios Ig y cola citoplasmática larga 1 (KIR3DL1). En varias modalidades, los agentes descritos en la presente descripción se combinan con uno o más agonistas o activadores de una o más proteínas o receptores del punto de regulación inmunitario estimulador de células T. Las proteínas o receptores de punto de regulación inmunitario estimuladores de células T ilustrativos incluyen, sin limitarse a, CD27, CD70; CD40, CD40LG; coestimulador de células T inducible (ICOS, CD278); ligando coestimulador de células T inducible (ICOSLG, B7H2); miembro 4 de la superfamilia de receptores del TNF (TNFRSF4, OX40); miembro 4 de la superfamilia de TNF (TNFSF4, OX40L); TNFRSF9 (CD137), TNFSF9 (CD137L); TNFRSF18 (GITR), TNFSF18 (GITRL); CD80 (B7-1), CD28; molécula de adhesión celular de nectina 2 (NECTIN2, CD112); CD226 (DNAM-1); CD244 (2B4, SLAMF4), molécula de adhesión celular del receptor de poliovirus (RVP) (RVP, CD155). *Ver*, *p. ej.*, Xu et al., *J Exp Clin Cancer Res*. (2018) 37:110.

En varias modalidades, los agentes como se describen en la presente descripción se combinan con uno o más agonistas o activadores de una o más proteínas o receptores del punto de regulación inmunitario estimulador de células T. Las proteínas o receptores del punto de regulación inmunitario inhibidor de células NK ilustrativas incluyen, sin limitarse a, receptor similar a inmunoglobulina de células destructoras, tres dominios Ig y cola citoplasmática larga 1 (KIR, CD158E1); receptor similar a inmunoglobulina de células destructoras, dos dominios Ig y cola citoplasmática larga 1 (KIR2DL1); receptor similar a inmunoglobulina de células destructoras, dos dominios Ig y cola citoplasmática larga 2 (KIR2DL2); receptor

similar a inmunoglobulina de células destructoras, dos dominios Ig y cola citoplasmática larga 3 (KIR2DL3); receptor similar a inmunoglobulina de células destructoras, tres dominios Ig y cola citoplasmática larga 1 (KIR3DL1); receptor similar a lectina de células destructoras C1 (KLRC1, NKG2A, CD159A); y receptor D1 similar a lectina de células destructoras (KLRD1, CD94). En varias modalidades, los agentes descritos en la presente descripción se combinan con uno o más agonistas o activadores de una o más proteínas o receptores del punto de regulación inmunitario estimulador de células NK. Las proteínas o receptores de punto de regulación inmunitario estimuladores de células NK ilustrativos incluyen, sin limitarse a, CD16, CD226 (DNAM-1); CD244 (2B4, SLAMF4); receptor similar a lectina de células destructoras K1 (KLRK1, NKG2D, CD314); miembro 7 de la familia SLAM (SLAMF7). *Ver*, *p. ej.*, Davis et al., *Semin Immunol*. (2017) 31:64–75; Fang et al., *Semin Immunol*. (2017) 31:37-54; y Chiossone et al., *Nat Rev Immunol*. (2018) 18(11):671-688.

En algunas modalidades, el uno o más inhibidores del punto de regulación inmunitario comprenden un inhibidor proteináceo (p. ej., anticuerpo o fragmento de este, o anticuerpo mimético) de PD-L1 (CD274), PD-1 (PDCD1) o CTLA4. En algunas modalidades, el uno o más inhibidores de punto de regulación inmunitario comprenden un inhibidor de molécula orgánica pequeña de PD-L1 (CD274), PD-1 (PDCD1) o CTLA4. En algunas modalidades, el inhibidor de molécula pequeña de CD274 o PDCD1 se selecciona del grupo que consiste en GS-4224, GS-4416, INCB086550 y MAX10181. En algunas modalidades, el inhibidor de molécula pequeña de CTLA4 comprende BPI-002.

Los ejemplos de inhibidores de CTLA4 que pueden coadministrarse incluyen, sin limitarse a, ipilimumab, tremelimumab, BMS-986218, AGEN1181, AGEN1884, BMS-986249, MK-1308, REGN-4659, ADU-1604, CS-1002, BCD-145, APL-509, JS-007, BA-3071, ONC-392, AGEN-2041, JHL-1155, KN-044, CG-0161, ATOR-1144, PBI-5D3H5, BPI-002, así como inhibidores multiespecíficos FPT-155 (CTLA4/PD-L1/CD28), PF-06936308 (PD-1/ CTLA4), MGD-019 (PD-1/CTLA4),

KN-046 (PD-1/CTLA4), MEDI-5752 (CTLA4/PD-1), XmAb-20717 (PD-1/CTLA4), y AK-104 (CTLA4/PD-1).

Los ejemplos de inhibidores de PD-L1 (CD274) o PD-1 (PDCD1) que pueden coadministrarse incluyen, sin limitarse a, pembrolizumab, nivolumab, cemiplimab, pidilizumab, AMP-224, MEDI0680 (AMP-514), spartalizumab, atezolizumab, avelumab, durvalumab, BMS-936559, CK-301, PF-06801591, BGB-A317 (tislelizumab), GLS-010 (WBP-3055), AK-103 (HX-008), AK-105, CS-1003, HLX-10, MGA-012, BI-754091, AGEN-2034, JS-001 (toripalimab), JNJ-63723283, genolimzumab (CBT-501), LZM-009, BCD-100, LY-3300054, SHR-1201, SHR-1210 (camrelizumab), Sym-021, ABBV-181 (budigalimab), PD1-PIK, BAT-1306, (MSB0010718C), CX-072, CBT-502, TSR-042 (dostarlimab), MSB-2311, JTX-4014, BGB-A333, SHR-1316, CS-1001 (WBP-3155, KN-035, IBI-308 (sintilimab), HLX-20, KL-A167, STI-A1014, STI-A1015 (IMC-001), BCD-135, FAZ-053, TQB-2450, MDX1105-01, GS-4224, GS-4416, INCB086550, MAX10181, así como inhibidores multiespecíficos FPT-155 (CTLA4/PD-L1/CD28), PF-06936308 (PD-1/CTLA4), MGD-013 (PD-1/LAG-3), FS-118 (LAG-3/PD-L1) MGD-019 (PD-1/CTLA4), KN-046 (PD-1/CTLA4), MEDI-5752 (CTLA4/PD-1), RO-7121661 (PD-1/TIM-3), XmAb-20717 (PD-1/CTLA4), AK-104 (CTLA4/PD-1), M7824 (dominio de PD-L1/TGFβ-EC), CA-170 (PD-L1/VISTA), CDX-527 (CD27/PD-L1), LY-3415244 (TIM3/PDL1), y INBRX-105 (4-1BB/PDL1).

En varias modalidades, los agentes como se describen en la presente descripción se combinan con anticuerpos anti-TIGIT, tales como BMS-986207, RG-6058 y AGEN-1307.

Agonistas o activadores del miembro de la superfamilia de receptores del TNF (TNFRSF)

En varias modalidades, los agentes como se describen en la presente descripción se combinan con un agonista de uno o más miembros de la superfamilia de receptores del TNF (TNFRSF, por sus siglas en inglés), p. ej., un agonista de uno o más de TNFRSF1A (ident. de gen del NCBI: 7132), TNFRSF1B (ident. del gen del NCBI:

7133), TNFRSF4 (OX40, CD134; ident. de gen del NCBI: 7293), TNFRSF5 (CD40; ident. de gen del NCBI: 958), TNFRSF6 (FAS, ident. de gen del NCBI: 355), TNFRSF7 (CD27, ident. del gen del NCBI: 939), TNFRSF8 (CD30, ident. del gen del NCBI: 943), TNFRSF9 (4-1BB, CD137, ident. del gen del NCBI: 3604), TNFRSF10A (CD261, DR4, TRAILR1, ident. del gen del NCBI: 8797), TNFRSF10B (CD262, DR5, TRAILR2, ident. de gen del NCBI: 8795), TNFRSF10C (CD263, TRAILR3, ident. del gen del NCBI: 8794), TNFRSF10D (CD264, TRAILR4, ident. del gen del NCBI: 8793), TNFRSF11A (CD265, RANK, ident. de gen del NCBI: 8792), TNFRSF11B (ident. del gen del NCBI: 4982), TNFRSF12A (CD266, ident. del gen del NCBI: 51330), TNFRSF13B (CD267, ident. del gen del NCBI: 23495), TNFRSF13C (CD268, ident. de gen del NCBI: 115650), TNFRSF16 (NGFR, CD271, ident. de gen del NCBI: 4804), TNFRSF17 (BCMA, CD269, ident. de gen del NCBI: 608), TNFRSF18 (GITR, CD357, ident. de gen del NCBI: 8784), TNFRSF19 (ident. del gen del NCBI: 55504), TNFRSF21 (CD358, DR6, ident. de gen del NCBI: 27242), y TNFRSF25 (DR3, ident. de gen del NCBI: 8718).

Los ejemplos de anticuerpos anti-TNFRSF4 (OX40) que pueden coadministrarse incluyen, sin limitarse a, MEDI6469, MEDI6383, MEDI0562 (tavolixizumab), MOXR0916, PF-04518600, RG-7888, GSK-3174998, INCAGN1949, BMS-986178, GBR-8383, ABBV-368, y los descritos en WO2016179517, WO2017096179, WO2017096182, WO2017096281, y WO2018089628.

Los ejemplos de anticuerpos anti-TNFRSF5 (CD40) que pueden coadministrarse incluyen sin limitaciones RG7876, SEA-CD40, APX-005M y ABBV-428.

En algunas modalidades, el anticuerpo anti-TNFRSF7 (CD27) varlilumab (CDX-1127) se coadministra.

Los ejemplos de anticuerpos anti-TNFRSF9 (4-1BB, CD137) que pueden coadministrarse incluyen, sin limitarse a, urelumab, utomilumab (PF-05082566), AGEN2373 y ADG-106.

Los ejemplos de anticuerpos anti-TNFRSF4 (GITR) que pueden coadministrarse incluyen, sin limitación, MEDI1873, FPA-154, INCAGN-1876, TRX-518, BMS-

986156, MK-1248, GWN-323, y los descritos en WO2017096179, WO2017096276, WO2017096189, y WO2018089628. En algunas modalidades, se coadministra un anticuerpo, o fragmento de este, codirigido a TNFRSF4 (OX40) y TNFRSF18 (GITR). Tales anticuerpos se describen, p. ej., en WO2017096179 y WO2018089628.

Acopladores de células destructoras naturales (NK, por sus siglas en inglés) bi y triespecíficas

En varias modalidades, los agentes como se describen en la presente descripción, se combinan con un activador de células NK biespecífico (BiKE) o un activador de células NK triespecífico (TriKE) (p. ej., que no tienen un Fc) o anticuerpos biespecíficos (p. ej., que no tienen un Fc) contra un receptor de activación de células NK, p. ej., CD16A, receptores de lectina tipo C (CD94/NKG2C, NKG2D, NKG2E/H y NKG2F), receptores de citotoxicidad naturales (NKp30, NKp44 y NKp46), receptor similar a lectina tipo C de células destructoras (NKp65, NKp80), receptor de Fc FcγR (que media en la citotoxicidad de células dependiente de anticuerpo), receptores de la familia SLAM (p. ej., 2B4, SLAM6 y SLAM7), receptores similares a inmunoglobulina de células destructoras (KIR) (KIR-2DS y KIR-3DS), DNAM-1 y CD137 (41BB). Según corresponda, las moléculas biespecíficas de unión al anti-CD16 pueden o no pueden tener un Fc. Los acopladores de células NK biespecíficas ilustrativos que pueden coadministrarse dirigidos a CD16 y uno o más antígenos asociados al VIH como se describe en la presente descripción. BiKE y TriKE se describen, p. ej., en Felices et al., *Methods Mol Biol*. (2016) 1441:333-346; Fang et al., *Semin Immunol*. (2017) 31:37-54. Los ejemplos de activadores de células NK triespecíficos (TRiKE) incluyen, pero no se limitan a, OXS-3550, VIH-TriKE, y CD16-IL-15-B7H3 TriKe.

Inhibidores de indoleamina-pirrol-2,3-dioxigenasa (IDO1)

En varias modalidades, los agentes como se describen en la presente descripción se combinan con un inhibidor de la indolamina 2,3-dioxigenasa 1 (IDO1; ident. de gen del NCBI: 3620). Los ejemplos de inhibidores de IDO1 incluyen, sin limitarse a, BLV-0801,

epacadostat, F-001287, GBV-1012, GBV-1028, GDC-0919, indoximod, NKTR-218, vacuna basada en NLG-919, PF-06840003, derivados de piranonaftoquinona (SN-35837), resminostat, SBLK-200802, BMS-986205, shIDO-ST, EOS-200271, KHK-2455, y LY-3381916.

Agonistas del receptor tipo Toll (TLR)

En varias modalidades, los agentes como se describen en la presente descripción se combinan con un agonista de un receptor tipo toll (TLR), por ejemplo, un agonista de TLR1 (ident. de gen del NCBI: 7096), TLR2 (ident. del gen del NCBI: 7097), TLR3 (ident. del gen del NCBI: 7098), TLR4 (ident. del gen del NCBI: 7099), TLR5 (ident. del gen del NCBI: 7100), TLR6 (ident. del gen del NCBI: 10333), TLR7 (ident. del gen del NCBI: 51284), TLR8 (ident. del gen del NCBI: 51311), TLR9 (ident. del gen del NCBI: 54106), y/o TLR10 (ident. del gen NCBI: 81793). Los agonistas de TLR7 ilustrativos que pueden coadministrarse incluyen, sin limitarse a, AL-034, DSP-0509, GS-9620 (vesatolimod), análogos de vesatolimod, LHC-165, TMX-101 (imiquimod), GSK-2245035, resiquimod, DSR-6434, DSP-3025, IMO-4200, MCT-465, MEDI-9197, 3M-051, SB-9922, 3M-052, limtop, TMX-30X, TMX-202, RG-7863, RG-7854, RG-7795, y los compuestos descritos en las patentes núms. US20100143301 (Gilead Sciences), US20110098248 (Gilead Sciences) y US20090047249 (Gilead Sciences), US20140045849 (Janssen), US20140073642 (Janssen), WO2014/056953 (Janssen), WO2014/076221 (Janssen), WO2014/128189 (Janssen), US20140350031 (Janssen), WO2014/023813 (Janssen), US20080234251 (Array Biopharma), US20080306050 (Array Biopharma), US20100029585 (Ventirx Pharma), US20110092485 (Ventirx Pharma), US20110118235 (Ventirx Pharma), US20120082658 (Ventirx Pharma), US20120219615 (Ventirx Pharma), US20140066432 (Ventirx Pharma), US20140088085 (Ventirx Pharma), US20140275167 (Novira Therapeutics) y US20130251673 (Novira Therapeutics). Los agonistas de TLR7/TLR8 incluyen, sin limitación, NKTR-262, telratolimod y BDB-001. Los agonistas de TLR8 incluyen, sin limitarse a, E-6887, IMO-4200, IMO-8400, IMO-9200, MCT-465, MEDI-9197,

motolimod, resiquimod, GS-9688, VTX-1463, VTX-763, 3M-051, 3M-052, y los compuestos descritos en US20140045849 (Janssen), US20140073642 (Janssen), WO2014/056953 (Janssen), WO2014/076221 (Janssen), WO2014/128189 (Janssen), US20140350031 (Janssen), WO2014/023813 (Janssen), US20080234251 (Array Biopharma), US20080306050 (Array Biopharma), US20100029585 (Ventirx Pharma), US20110092485 (Ventirx Pharma), US20110118235 (Ventirx Pharma), US20120082658 (Ventirx Pharma), US20120219615 (Ventirx Pharma), US20140066432 (Ventirx Pharma), US20140088085 (Ventirx Pharma), US20140275167 (Novira Therapeutics), y US20130251673 (Novira Therapeutics). Los agonistas del TLR9 incluyen, sin limitarse a, AST-008, cobitolimod, CMP-001, IMO-2055, IMO-2125, S-540956, litenimod, MGN-1601, BB-001, BB-006, IMO-3100, IMO-8400, IR-103, IMO-9200, agatolimod, DIMS-9054, DV-1079, DV-1179, AZD-1419, lefitolimod (MGN-1703), CYT-003, CYT-003-QbG10, tilsotolimod y PUL-042. Los ejemplos del agonista de TLR3 incluyen rintatolimod, poli-ICLC, RIBOXXON®, Apoxxim, RIBOXXIM®, IPH-33, MCT-465, MCT-475 y ND-1.1. Los agonistas de TLR4 incluyen, pero no se limitan a, G-100 y GSK-1795091.

Inhibidores o antagonistas de CDK

En algunas modalidades, los agentes descritos en la presente descripción se combinan con un inhibidor o antagonista de CDK. En algunas modalidades, el inhibidor o antagonista de CDK se selecciona del grupo que consiste en VS2-370.

Agonistas de STING, moduladores RIG-I y NOD2

En algunas modalidades, los agentes descritos en la presente descripción se combinan con un estimulador de genes interferón (STING). En algunas modalidades, el agonista o activador del receptor STING se selecciona del grupo que consiste en ADU-S100 (MIW-815), SB-11285, MK-1454, SR-8291, AdVCA0848, GSK-532, SYN-STING, MSA-1, SR-8291, agonista de STING (VIH latente), ácido 5,6-dimetilxanten-4-acético (DMXAA), GAMP cíclico (cGAMP) y di-

AMP cíclico. En algunas modalidades, los agentes descritos en la presente descripción se combinan con un modulador de RIG-I, tal como RGT-100, o modulador de NOD2, tal como SB-9200 e IR-103.

Inhibidores de LAG-3 y TIM-3

En ciertas modalidades, los agentes como se describen en la presente descripción se combinan con un anticuerpo anti- TIM-3, tales como TSR-022, LY-3321367, MBG-453, INCAGN-2390.

En ciertas modalidades, los anticuerpos o fragmentos de unión al antígeno descritos en la presente descripción se combinan con un anticuerpo anti LAG-3 (activación de linfocitos), tal como relatimab (ONO-4482), LAG-525, MK-4280, REGN-3767, INCAGN2385.

Agonistas de interleucina

En ciertas modalidades, los agentes descritos en la presente descripción se combinan con un agonista de interleucina, tal como agonistas de IL-2, IL-7, IL-15, IL-10, IL-12; los ejemplos de agonistas de IL-2, tales como proleucina (aldesleucina, IL-2); BC-IL (Cel-Sci), IL-2 pegilado (p. ej., NKTR-214); variantes modificadas de IL-2 (p. ej., THOR-707), bomegaldesleucina, AIC-284, ALKS-4230, CUI-101, Neo-2/15; ejemplos de agonistas de IL-15, tal como ALT-803, NKTR-255, y hetIL-15, proteína de fusión de Fc/de interleucina-15, AM-0015, NIZ-985, SO-C101, Synthorin IL-15 (IL-15 pegilado), P-22339, y una proteína de fusión de IL-15 -PD-1 N-809; los ejemplos de IL-7 incluyen, sin limitarse a, CYT-107.

Los ejemplos de terapias basadas en inmunidad adicionales que pueden combinarse con un agente de esta descripción incluyen, pero no se limitan a, interferón alfa, interferón alfa-2b, interferón alfa-n3, interferón alfa pegilado, interferón gamma; agonistas de FLT3 tales como CDX-301, GS-3583, gepon, normferón, peginterferón alfa-2a, peginterferón alfa-2b, y RPI-MN.

Inhibidores de la fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K)

Los ejemplos de inhibidores de la PI3K incluyen, pero no se limitan a, idelalisib, alpelisib, buparlisib, orotato de CAI, copanlisib, duvelisib, gedatolisib, neratinib,

panulisib, perifosina, pictilisib, pilaralisib, mesilato de puquitinib, rigosertib, rigosertib 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 de alfa-4/beta-7

Los ejemplos de antagonistas de la integrina alfa-4/beta-7 incluyen, pero no se limitan a, PTG-100, TRK-170, abrilumab, etrolizumab, carotegrast metilo y vedolizumab.

Inhibidores de HPK1

Los ejemplos de inhibidores de HPK1 incluyen, pero no se limitan a, ZYF-0272 y ZYF-0057.

Anticuerpos dirigidos contra el VIH

Los ejemplos de anticuerpos contra el VIH, anticuerpos biespecíficos y proteínas terapéuticas “similares a anticuerpo” incluyen, pero no se limitan a, DARTs®, DUOBODIES®, BITES®, XmAbs®, TandAbs®, derivados de Fab, bNAb (anticuerpos ampliamente neutralizantes contra el VIH-1), TMB-360, TMB-370, y aquellos dirigidos a la gp120 o gp41 del VIH, moléculas de reclutamiento de anticuerpos dirigidas al VIH, anticuerpos monoclonales anti-CD63, anticuerpos antivirus C del GB, anticuerpo monoclonal biespecífico para gp-120, anti-gp120/CD4, anticuerpos biespecíficos para 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 a gp140, anticuerpos terapéuticos contra el VIH basados en gp41, mAb recombinantes humanos (PGT-121), PGT121.414.LS, ibalizumab, ibalizumab (segunda generación), Immuglo, MB-66, anticuerpo monoclonal humano de clon 3 dirigido a KLIC (infección por VIH), GS-9721, BG-HIV, VRC-HIVMAB091-00-AB.

Pueden usarse diversos bNAb. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, aquellos descritos en la patente de los EE. UU. núm. 8673307, 9.493.549, 9.783.594, 10.239.935, US2018371086, US2020223907, WO2014/063059, WO2012/158948, WO2015/117008, y PCT/US2015/41272, y WO2017/096221, que incluyen anticuerpos 12A12, 12A21, NIH45-46, bANC131, 8ANC134, IB2530, INC9, 8ANC195. 8ANC196, 10-259, 10-303, 10-410, 10- 847, 10-996, 10-1074, 10-1121, 10-1130, 10-1146, 10-1341, 10-1369 y 10-1074GM. Los ejemplos adicionales incluyen aquellos descritos en Klein et al. *Nature*, 492(7427): 118-22 (2012), Horwitz et al., *Proc Natl Acad Sci USA*, 110(41): 16538-43 (2013), Scheid et al., *Science*, 333: 1633-1637 (2011), Scheid et al., *Nature*, 458:636-640 (2009), Eroshkin et al, *Nucleic Acids Res*., 42 (emisión de base de datos): Dl 133-9 (2014), Mascola et al., *Immunol Rev.*, 254(l):225-44 (2013), tal como 2F5, 4E10, M66.6, CAP206-CH12, 10E81 (todos los cuales se unen al MPER de gp41); PG9, PG16, CH 01-04 (todos los cuales se unen al V1 V2-glicano), 2G12 (que se une al glicano de dominio exterior); b12, HJ16, CH103-106, VRC01-03, VRC-PG04, 04b, VRC-CH30-34, 3BNC62, 3BNC89, 3BNC91, 3BNC95, 3BNC104, 3BNC176 y 8ANC131 (todos los cuales se unen al sitio de unión de CD4).

Se describen otros anticuerpos ampliamente neutralizantes que pueden usarse como un segundo agente terapéutico en una terapia de combinación, p. ej., en las patentes de los EE. UU. núms. 8.673.307; 9.493.549; 9.783.594; y WO 2012/154312; WO2012/158948; WO 2013/086533; WO 2013/142324; WO 2014/063059; WO 2014/089152, WO 2015/048462; WO 2015/103549; WO 2015/117008; WO 2016/014484; WO 2016/154003; WO 2016/196975; WO 2016/149710; WO2017/096221; WO 2017/133639; WO 2017/133640, que se incorporan en la presente descripción como referencia en su totalidad para todos los propósitos. Los ejemplos adicionales incluyen, pero no se limitan a, los descritos en Sajadi et al., Cell. (2018) 173(7):1783-1795; Sajadi et al., J Infect Dis. (2016) 213(1):156-64; Klein et al., Nature, 492(7427): 118-22 (2012), Horwitz et al., Proc Natl Acad Sci USA, 110(41): 16538-43 (2013), Scheid et al., Science, 333: 1633-1637 (2011), Scheid, et al., Nature,

458:636-640 (2009), Eroshkin et al, Nucleic Acids Res., 42 (emisión de base de datos): Dl 133-9 (2014), Mascola et al., Immunol Rev., 254(l):225-44 (2013), tal como 2F5, 4E10, M66.6, CAP206-CH12, 10E8, 10E8v4, 10E8-5R-100cF, DH511.11P, 7b2, 10-1074, y LN01 (todos los cuales se unen al MPER de gp41).

Los ejemplos de anticuerpos adicionales incluyen, pero no se limitan a, bavituximab, UB-421, BF520.1, CH01, CH59, C2F5, C4E10, C2F5+C2G12+C4E10, CAP256V2LS, 3BNC117, 3BNC117-LS, 3BNC60, DH270.1, DH270.6, D1D2, 10-1074-LS, Cl3hmAb, GS-9722 (elipovimab), DH411-2, BG18, GS-9721, GS-9723, PGT145, PGT121, PGT-121.60, PGT-121.66, PGT122, PGT-123, PGT-124, PGT-125, PGT-126, PGT-151, PGT-130, PGT-133, PGT-134, PGT-135, PGT-128, PGT-136, PGT-137, PGT-138, PGT-139, MDX010 (ipilimumab), DH511, DH511-2, N6, N6LS, N49P6, N49P7, N49P7.1, N49P9, N49P11, N60P1.1, N60P25.1, N60P2.1, N60P31.1, N60P22, NIH 45-46, PGC14, PGG14, PGT-142, PGT-143, PGT-144, PGDM1400, PGDM12, PGDM21, PCDN-33A, 2Dm2m, 4Dm2m, 6Dm2m, PGDM1400, MDX010 (ipilimumab), VRC01, VRC-01-LS, A32, 7B2, 10E8, VRC-07-523, VRC07-523LS, VRC24, VRC41.01, 10E8VLS, 3810109, 10E8v4, IMC-HIV, iMabm36, eCD4-Ig, IOMA, CAP256-VRC26.25, DRVIA7, VRC-HIVMAB080-00-AB, VRC-HIVMAB060-00-AB, P2G12, VRC07, 354BG8, 354BG18, 354BG42, 354BG33, 354BG129, 354BG188, 354BG411, 354BG426, VRC29.03, CAP256, CAP256-VRC26.08, CAP256-VRC26.09, CAP256-VRC26.25, PCT64-24E y VRC38.01, PGT-151, CAP248-2B, 35O22, ACS202, VRC34 y VRC34.01, 10E8, 10E8v4, 10E8-5R-100cF, 4E10, DH511.11P, 2F5, 7b2 y LN01.

Los ejemplos de anticuerpos biespecíficos y triespecíficos contra el VIH incluyen, sin limitarse a, MGD014, B12BiTe, BiIA-SG, TMB-biespecífico, SAR-441236, VRC-01/PGDM-1400/10E8v4, 10E8.4/iMab, 10E8v4/PGT121-VRC01.

Los ejemplos de bNAb suministrados in vivo incluyen, sin limitarse a, AAV8-VRC07; ARNm que codifica el anticuerpo anti-VIH VRC01; y células B diseñadas genéticamente que codifican 3BNC117 (Hartweger et al., *J. Exp. Med*. 2019, 1301).

Potenciadores farmacocinéticos

Los ejemplos de potenciadores farmacocinéticos incluyen, pero no se limitan a, cobicistat y ritonavir.

Agentes terapéuticos adicionales

Los ejemplos de agentes terapéuticos adicionales incluyen, pero no se limitan a, los compuestos descritos en las patentes núms. WO 2004/096286 (Gilead Sciences), WO 2006/015261 (Gilead Sciences), WO 2006/110157 (Gilead Sciences), WO 2012/003497 (Gilead Sciences), WO 2012/003498 (Gilead Sciences), WO 2012/145728 (Gilead Sciences), WO 2013/006738 (Gilead Sciences), WO 2013/159064 (Gilead Sciences), WO 2014/100323 (Gilead Sciences), US 2013/0165489 (University of Pennsylvania), US 2014/0221378 (Japan Tobacco), US 2014/0221380 (Japan Tobacco), WO 2009/062285 (Boehringer Ingelheim), WO 2010/130034 (Boehringer Ingelheim), WO 2013/006792 (Pharma Resources), US 20140221356 (Gilead Sciences), US 20100143301 (Gilead Sciences) y WO 2013/091096 (Boehringer Ingelheim).

Vacunas contra el VIH

Los ejemplos de vacunas contra el VIH incluyen, pero no se limitan a, vacunas de péptidos, vacunas de proteínas de la subunidad recombinante, vacunas de vectores vivos, vacunas de ADN, vacunas de ADN multiantígeno contra el VIH, vacunas de péptidos derivados de CD4, combinaciones de vacunas, vacunas de vector adenoviral (p. ej., Ad5, Ad26 o Ad35), adenovirus de simio (chimpancé, gorila, Rhesus, es decir, rhAd), vacunas de vector de virus adenoasociado, vacunas adenovirales de chimpancé (p. ej., ChAdOX1, ChAd68, ChAd3, ChAd63, ChAd83, ChAd155, ChAd157, Pan5, Pan6, Pan7, Pan9), vacunas basadas en coxsackievirus, vacunas basadas en virus entéricos, vacunas de adenovirus de gorila, vacuna basada en vectores lentivirales, vacunas de arenavirus (tales como LCMV, Pichinde), vacuna basada en arenavirus bisegmentado o trisegmentado, vacuna contra el VIH-1 basada en trímeros, vacuna basada en el virus del sarampión, vacuna basada en el vector de flavivirus, vacuna basada en el vector

del virus del mosaico del tabaco, vacuna basada en el virus de la varicela zoster, vacunas basadas en el virus de la parainfluenza humana 3 (PIV3), vacuna basada en poxvirus (virus vaccinia modificado Ankara (MVA), cepas NYVAC derivada de orthopoxvirus y ALVAC (virus de la viruela del canario) derivada de avipoxvirus; vacuna basada en el virus fowlpox, vacunas basadas en rhabdovirus, tales como VSV y marabavirus; vacuna basada en CMV humano recombinante (rhCMV), vacunas basadas en alfavirus, tales como virus del bosque semliki, virus de encefalitis equina venezolana y virus sindbis; (ver Lauer, *Clinical and Vaccine Immunology*, **2017**, **DOI:** 10.1128/CVI. 00298-16); vacunas terapéuticas basadas en el ARNm formulado con LNP; vacunas de ARN autorreplicantes/de ARN autoamplificantes formuladas con LNP.

Los ejemplos de vacunas incluyen: vacuna de AAVLP contra el VIH, Ae-298p, vacuna anti-CD40.Env-gp140, Ad4-EnvC150, vacuna con adyuvante BG505 SOSIP.664 gp140, vacuna con adyuvante BG505 SOSIP.GT1.1 gp140, vacuna ChAdOx1.tHIVconsv1, vacuna triplex CMV-MVA, ChAdOx1.HTI, vacuna contra el VIH Chimigen, ConM SOSIP.v7 gp140, ALVAC VIH (vCP1521), AIDSVAX B/E (gp120), vacuna monomérica contra la gp120 del VIH-1 subtipo C, vacuna de la subunidad de liposomas MPER-656, Remune, ITV-1, Contre Vir, Ad5-ENVA-48, DCVax-001 (CDX-2401), Vacc-4x, Vacc-C5, VAC-3S, adenovirus recombinante de ADN multiclado 5 (rAd5), vacuna de rAd5 gag-pol env A/B/C, Pennvax-G, Pennvax-GP, Pennvax-G/MVA-CMDR, vacuna VIH-TriMix-mRNA, VIH-LAMP-vax, Ad35, Ad35-GRIN, NAcGM3/VSSP ISA-51, vacunas con adyuvante poli-ICLC, TatImmune, GTU-multiHIV (FIT-06), ChAdV63.HIVconsv, gp140[delta]V2.TV1+MF-59, vacuna rVSVIN HIV-1 gag, SeV-EnvF, vacuna SeV-Gag, AT-20, DNK-4, ad35-Grin/ENV, TBC-M4, HIVAX, HIVAX-2, vacuna contra el VIH basada en epítopos inductores N123-VRC-34.01, NYVAC-HIV-PT1, NYVAC-HIV-PT4, DNA-HIV-PT123, rAAV1-PG9DP, GOVX-B11, GOVX-B21, GOVX-C55, TVI-HIV-1, Ad-4 (Ad4- env Clade C+Ad4-mGag), Paxvax, EN41-UGR7C, EN41-FPA2, ENOB-HV-11, ENOB-HV-12, PreVaxTat, AE-H, MYM-V101, CombiHIVvac, ADVAX, MYM-V201, MVA-CMDR,

MagaVax, DNA-Ad5 gag/pol/nef/nev (HVTN505), MVATG-17401, ETV-01, CDX-1401, vacuna de vectores de ADN y Sev que expresa SCaVII, rcAD26.MOS1.HIV-Env, vacuna Ad26.Mod contra el VIH, vacuna mosaico Ad26.Mod.HIV + MVA + gp140, AGS-004, AVX-101, AVX-201, PEP-6409, SAV-001, ThV-01, TL-01, TUTI-16, VGX-3300, VIR-1111, IHV-001 y vacunas de partículas similares a virus tales como la vacuna pseudovirion, CombiVICHvac, vacuna de fusión LFn-p24 B/C, vacuna de ADN basada en GTU, vacuna de ADN gag/pol/nef/env del VIH, vacuna anti-TAT VIH, vacuna de polipéptidos conjugados, vacunas de células dendríticas (tales como DermaVir), vacuna de ADN basada en gag, GI-2010, vacuna gp41 VIH-1, vacuna contra el VIH (adyuvante PIKA), vacunas de péptidos híbridos de epítopo i-key/MHC de clase II, ITV-2, ITV-3, ITV-4, LIPO-5, vacuna Env multiclade, vacuna MVA, Pennvax-GP, vacuna gag del VIH del vector del HCMV deficiente en pp71, vacuna contra el VIH rgp160, vacuna contra el VIH RNActive, SCB-703, vacuna Tat Oyi, TBC-M4, UBI VIH gp120, Vacc-4x + romidepsina, vacuna polipeptídica variante gp120, vacuna de rAd5 gag-pol env A/B/C, ADN.HTI y MVA.HTI, VRC-HIVDNA016-00-VP + VRC-HIVADV014-00-VP, INO-6145, JNJ-9220, gp145 C.6980; vacuna basada en eOD-GT8 60mer, PD-201401, vacuna de ADN con env (A, B, C, A/E)/gag (C), vacuna con la proteína gp120 (A,B,C,A/E), PDPHV-201401, Ad4-EnvCN54, vacuna contra el VIH-1 de EnvSeq-1 Envs (con adyuvante GLA-SE), vacuna de ADN plasmídico de sensibilización y refuerzo para p24 de gag del VIH, vacuna anti-CD4 estimulante de anticuerpos VRC-01 neutralizante iglb12 contra el VIH-1, vacunas basadas en vectores de arenavirus (VaxWave, TheraT), régimen de vacunas contra el VIH-1 MVA-BN, vacunas profilácticas basadas en ARNm, VPI-211, vacuna multimérica gp120 del VIH (centro de cáncer Fred Hutchinson), TBL-1203HI, CH505 TF chTrimer, vacuna CD40.HIVRI.Env, Drep-HIV-PT-1, mRNA-1644 y mRNA-1574.

Terapia combinada de control de la natalidad (anticonceptivo)

En ciertas modalidades, los agentes descritos en la presente descripción se combinan con un control de la natalidad o régimen anticonceptivo. Los agentes

terapéuticos usados para control de la natalidad (anticonceptivo) que pueden combinarse con un agente de esta descripción incluyen, sin limitarse a, acetato de ciproterona, desogestrel, dienogest, drospirenona, valerato de estradiol, etinilo estradiol, etinodiol, etonogestrel, levomefolato, levonorgestrel, linestrenol, acetato de medroxiprogesterona, mestranol, mifepristona, misoprostol, acetato de nomegestrol, norelgromin, noretindrona, noretinodrel, norgestimato, ormeloxifeno, acetato de segestersona, acetato de ulipristal, y cualquier combinación de estos.

En una modalidad particular, un compuesto descrito en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se combina con uno, dos, tres, o cuatro agentes terapéuticos adicionales seleccionados de ATRIPLA® (efavirenz, fumarato de disoproxilo de tenofovir y emtricitabina); COMPLERA® (EVIPLERA®; rilpivirina, fumarato de disoproxilo de tenofovir y emtricitabina); STRIBILD® (elvitegravir, cobicistat, fumarato de disoproxilo de tenofovir y emtricitabina); TRUVADA® (fumarato de disoproxilo de tenofovir y emtricitabina; TDF +FTC); DESCOVY® (alafenamida de tenofovir y emtricitabina); ODEFSEY® (alafenamida de tenofovir, emtricitabina y rilpivirina); GENVOYA® (alafenamida de tenofovir, emtricitabina, cobicistat y elvitegravir); BIKTARVY ® (bictegravir + emtricitabina + tenofovir alafenamida), adefovir; adefovir dipivoxil; cobicistat; emtricitabina; tenofovir; alafenamida de tenofovir y elvitegravir; alafenamida de tenofovir + elvitegravir (formulación rectal, infección por VIH); disoproxilo de tenofovir; fumarato de disoproxilo de tenofovir; alafenamida de tenofovir; hemifumarato de alafenamida de tenofovir; TRIUMEQ® (dolutegravir, abacavir y lamivudina); dolutegravir, sulfato de abacavir y lamivudina; raltegravir; raltegravir pegilado; raltegravir y lamivudina; lamivudina+lopinavir+ritonavir+abacavir; maraviroc; tenofovir + emtricitabina + 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; prolastina; fosamprenavir; fosamprenavir calcio efavirenz; etravirina; nelfinavir; mesilato de nelfinavir; interferón; didanosina; estavudina; 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 disoproxilo de tenofovir; efavirenz, lamivudina y fumarato de disoproxilo de tenofovir; fosfacida; lamivudina, nevirapina y zidovudina; abacavir; y sulfato de abacavir.

En algunas modalidades, un agente descrito en la presente descripción, o una composición farmacéutica de este, se combina con un inhibidor de nucleósido o nucleótido del VIH de la transcriptasa inversa y un inhibidor de no nucleósido del VIH de la transcriptasa inversa. En otra modalidad específica, un agente descrito en la presente descripción, o una composición farmacéutica de este, se combina con un inhibidor de nucleósido o nucleótido de la transcriptasa inversa, y un compuesto inhibidor de la proteasa del VIH. En una modalidad adicional, un agente descrito en la presente descripción, o una composición farmacéutica de este, se combina con un inhibidor de nucleósido o nucleótido de transcriptasa inversa, un inhibidor de no nucleósido de transcriptasa inversa y un potenciador farmacocinético. En ciertas modalidades, un agente descrito en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se combina con al menos un inhibidor nucleósido de la transcriptasa inversa del VIH, un inhibidor de la integrasa y un potenciador farmacocinético. En otra modalidad, un agente descrito en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se combina con dos inhibidores nucleósidos o nucleótidos de la transcriptasa inversa del VIH.

En otra modalidad, un agente descrito en la presente descripción, o una composición farmacéutica de este, se combina con un primer agente terapéutico adicional elegido de dolutegravir, cabotegravir, darunavir, bictegravir,

elsulfavirina, rilpivirina, y lenacapavir y un segundo agente terapéutico adicional elegido de emtricitabina y lamivudina.

En algunas modalidades, un agente descrito en la presente descripción, o una composición farmacéutica de este, se combina con un primer agente terapéutico adicional (un anticonceptivo) seleccionado del grupo que consiste en acetato de ciproterona, desogestrel, dienogest, drospirenona, valerato de estradiol, etinil estradiol, etinodiol, etonogestrel, levomefolato, levonorgestrel, linestrenol, acetato de medroxiprogesterona, mestranol, mifepristona, misoprostol, acetato de nomegestrol, norelgestromin, noretindrona, noretinodrel, norgestimato, ormeloxifeno, acetato de segestersona, acetato de ulipristal, y cualquier combinación de estos.

Terapia génica y terapia celular

En ciertas modalidades, los agentes descritos en la presente descripción se combinan con un régimen de terapia celular o génica. La terapia génica y terapia celular incluyen, sin limitarse a, la modificación genética para silenciar un gen. enfoques genéticos para destruir 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 propio sistema inmunitario del paciente para destruir las células infectadas, o encontrar y destruir las células infectadas; enfoques genéticos para modificar la actividad celular para alterar más aún la capacidad de respuesta inmunitaria endógena contra la infección. Los ejemplos de terapia celular incluyen, sin limitarse a, terapia basada en células LB-1903, ENOB-HV-01, ENOB-HV-21, ENOB-HV-31, GOVX-B01, HSPC que sobreexpresan ALDH1 (LV-800, infección por el VIH), AGT103-T y SupT1. Los ejemplos de terapia con células dendríticas incluyen, sin limitarse a, AGS-004. Los agentes de edición de genes CCR5 incluyen, sin limitarse a, SB-728T, SB-728-HSPC. Los inhibidores de genes de CCR5 incluyen, sin limitarse a, Cal-1 y células progenitoras hematopoyéticas positivas para CD34 autólogas transducidas con señuelo del vector de lentivirus ARNhc de CCR5/TRIM5alfa/TAR (infección por

VIH/linfoma relacionado con el VIH). En algunas modalidades, las células T CD4 positivas que expresan C34-CCR5/C34-CXCR4 se coadministran con una o más moléculas que se unen a un antígeno multiespecífico. En algunas modalidades, los agentes descritos en la presente descripción se coadministran con terapia con células T autólogas transducidas con AGT-103 o terapia génica con AAV-eCD4-Ig.

Editores de genes

En ciertas modalidades, los agentes descritos en la presente descripción se combinan con un editor de genes, *p. ej.*, un editor de genes dirigido a VIH. En varias modalidades, el sistema de edición del genoma puede seleccionarse del grupo que consiste en: un complejo CRISPR/Cas9, un complejo de nucleasa con dedos de zinc, un complejo TALEN, un complejo de endonucleasas autodirigidas y un complejo de meganucleasa. Un sistema ilustrativo de CRISPR/Cas9 dirigido a VIH incluye, sin limitarse a, EBT-101.

Terapia con células CAR-T

En algunas modalidades, los agentes descritos en la presente descripción pueden coadministrarse con una población de células efectoras inmunitarias diseñadas genéticamente para expresar un receptor de antígeno quimérico (CAR), en donde el CAR comprende un dominio de unión al antígeno de VIH. El antígeno del VIH incluye una proteína de envoltura del VIH o una porción de esta, gp120 o una porción de esta, un sitio de unión a CD4 en gp120, el sitio de unión inducido por CD4 en gp120, N glicano en gp120, la V2 de gp120, la región proximal a la membrana en gp41. La célula efectora inmunitaria es una célula T o una célula NK. En algunas modalidades, la célula T es una célula T CD4+, una célula T CD8+ o una combinación de estas. Las células pueden ser autólogas o alogénicas. Los ejemplos de CAR-T contra el VIH incluyen A-1801, A-1902, CAR-T convertible, VC-CAR-T, CMV-N6-CART, anti-VIH duoCAR-T, terapia con células CAR-T anti-CD4, células T ZFN CD4 CAR+C34-CXCR4+CCR5, terapia dual de células CART-T anti-CD4 (células T CAR +C34-CXCR4), anticuerpo anti-CD4 MicAbody + terapia de células CAR-T anti-MicAbody (iNKG2D CAR, infección por VIH), terapia CAR-T GP-

120, células madre hematopoyéticas autólogas diseñadas por ingeniería para expresar un CAR CD4 y el péptido C46.

Terapia con células TCR-T

En ciertas modalidades, los agentes descritos en la presente descripción se combinan con células TCR-T. Las células TCR-T se diseñan genéticamente para dirigirse a péptidos derivados del VIH presentes en la superficie de las células infectadas con virus, por ejemplo, ImmTAV.

Terapia con células B

En ciertas modalidades, los anticuerpos o fragmentos de unión al antígeno descritos en la presente descripción se combinan con una población de células B diseñadas genéticamente para expresar anticuerpos ampliamente neutralizantes, tales como 3BNC117 (Hartweger et al., J. Exp. Med. 2019, 1301, Moffett et al., *Sci. Immunol.* **4**, eaax0644 (2019) 17 de mayo de 2019.

Un compuesto como se describe en la presente descripción (p. ej., cualquier compuesto de la Fórmula I) puede combinarse con uno, dos, tres, o cuatro agentes terapéuticos adicionales en cualquier cantidad de dosificación del compuesto de la Fórmula I (p. ej., de 1 mg a 500 mg del compuesto).

En una modalidad, se proporcionan kits que comprenden un compuesto descrito en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en combinación con uno o más (p. ej., uno, dos, tres, uno o dos, o uno a tres) agentes terapéuticos adicionales.

En una modalidad, el agente o agentes terapéuticos adicionales del kites un agente anti-VIH seleccionado de inhibidores de proteasa del VIH, inhibidores no nucleósido o no nucleótido de transcriptasa inversa, inhibidores de nucleósido o nucleótido del VIH de transcriptasa inversa, inhibidores de integrasa del VIH, inhibidores de integrasa de sitio no catalítico del VIH (o alostérico), inhibidores de entrada del VIH, inhibidores de maduración del VIH, inmunomoduladores, agentes inmunoterapéuticos, conjugados de anticuerpo-fármaco, modificadores de gen, editores de gen (tales como CRISPR/Cas9, nucleasas de dedos de zinc, nucleasas

homing, nucleasa sintética, TALEN), terapias celulares (tal como terapia de células T con receptores de antígenos quiméricos, CAR-T, y con receptores de células T de modificadas genéticamente, TCR-T, terapia de células T autólogas), compuestos dirigidos a la cápside del VIH, agentes de reversión de la latencia, bNAb del VIH, terapias basadas en inmunidad, inhibidores de fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K), anticuerpos del VIH, anticuerpos contra el VIH ampliamente neutralizantes, anticuerpos biespecíficos y proteína terapéutica "tipo anticuerpo", proteínas terapéuticas, inhibidores de la proteína de la matriz del VIH p17, antagonistas de IL-13, moduladores de peptidil-prolil cis-trans isomerasa A, inhibidores de la proteína disulfuro isomerasa, inhibidores de isomerasa de disulfuro de proteína, antagonistas del receptor C5a del complemento, inhibidor de metiltransferasa del ADN, modulador del gen vif del VIH, antagonistas de la dimerización de Vif, inhibidores del factor de infectividad viral del VIH, inhibidoresde la proteína TAT, moduladores del Nef del VIH, moduladores de tirosina quinasa Hck, inhibidores de la quinasa de linaje mixto-3 (MLK-3), inhibidores de empalme del VIH, inhibidores de la proteína Rev, antagonistas de integrina, inhibidores de nucleoproteína, moduladores del factor de empalme, moduladores de la proteína 1 que contiene el dominio COMM, inhibidores de ribonucleasa H del VIH, moduladores de la retrociclina, inhibidores de CDK-9, inhibidores de ICAM-3 dendrítica que capta la no integrina 1, inhibidores de proteína GAG del VIH, inhibidores de proteína POL del VIH, moduladores del factor H del complemento, inhibidores de ubiquitina ligasa, inhibidores de desoxicitidina quinasa, inhibidores de quinasa dependiente de ciclina, estimuladores de proproteína convertasa PC9, inhibidores de ARN helicasa dependiente de ATP DDX3X, inhibidores del complejo de cebado de la transcriptasa inversa, inhibidores de la G6PD y de NADH-oxidasa, potenciadores farmacocinéticos, terapia génica contra VIH, y vacunas contra VIH, y combinaciones de estos.

En algunas modalidades, el agente o agentes terapéuticos adicionales del kit se seleccionan de fármacos de combinación para el VIH, otros fármacos para tratar el

VIH, inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de la integrasa del sitio no catalítico (o alostérico) del VIH, inhibidores de la entrada (fusión) del VIH, inhibidores de la maduración del VIH, agentes de inversión de la latencia, inhibidores de la cápside, terapias basadas en la inmunidad, inhibidores de PI3K, anticuerpos para el VIH y anticuerpos biespecíficos, y proteínas terapéuticas "similares a anticuerpo", y combinaciones de estos.

En una modalidad específica, el kit incluye un compuesto descrito en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un inhibidor del nucleósido o nucleótido de la transcriptasa inversa del VIH. En una modalidad específica, el kit incluye un compuesto descrito en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un inhibidor nucleósido o nucleótido del VIH de la transcriptasa inversa y un inhibidor no nucleósido del VIH de la transcriptasa inversa. En otra modalidad específica, el kit incluye un compuesto descrito en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un inhibidor nucleósido o nucleótido del VIH de la transcriptasa inversa y un compuesto inhibidor de la proteasa del VIH. En una modalidad adicional, el kit incluye un compuesto descrito en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, un inhibidor nucleósido o nucleótido del VIH de la transcriptasa inversa, un inhibidor no nucleósido del VIH de la transcriptasa inversa y un potenciador farmacocinético. En ciertas modalidades, el kit incluye un compuesto descrito en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, al menos un inhibidor nucleósido del VIH de la transcriptasa inversa, un inhibidor de la integrasa y un potenciador farmacocinético. En otra modalidad, el kit incluye un compuesto descrito en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y dos inhibidores nucleósidos o nucleótidos del VIH de la transcriptasa inversa. En una modalidad específica, el kit incluye un compuesto descrito en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, un inhibidor del nucleósido o nucleótido del VIH de transcriptasa inversa y un inhibidor de la cápside del VIH. En una modalidad

específica, el kit incluye un compuesto descrito en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, un inhibidor de nucleósido del VIH de transcriptasa inversa y un inhibidor de la cápside del VIH. En una modalidad específica, el kit incluye un compuesto descrito en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un inhibidor de la cápside del VIH. En una modalidad específica, el kit incluye un compuesto descrito en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y uno, dos, tres o cuatro bNAb del VIH. En una modalidad específica, el kit incluye un compuesto descrito en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, uno, dos, tres o cuatro bNAb del VIH y un inhibidor de la cápside del VIH. En una modalidad específica, el kit incluye un compuesto descrito en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, uno, dos, tres o cuatro bNAb del VIH, un inhibidor de la cápside del VIH, y un inhibidor de nucleósido del VIH de transcriptasa inversa.

Terapia de acción prolongada contra el VIH

Algunos ejemplos de medicamentos que se están desarrollando como regímenes de acción prolongada incluyen, pero no se limitan a, cabotegravir, rilpivirina, cualquier integrasa LA, VM-1500 LAI, maraviroc (LAI), implante de tenofovir, doravirina, raltegravir, y dolutegravir de acción prolongada.

VII. Preparación del compuesto

Algunas modalidades de la presente invención están dirigidas a procesos e intermedios útiles para preparar los compuestos proporcionados en la presente descripción o sales farmacéuticamente aceptables de estos.

Los compuestos descritos en la presente descripción pueden purificarse por cualquiera de los medios conocidos en la técnica, que incluyen medios cromatográficos, tales como cromatografía de líquidos de alto rendimiento (HPLC, por sus siglas en inglés), cromatografía preparativa de capa fina, cromatografía ultrarrápida en columna y cromatografía de intercambio de iones. Puede usarse cualquier fase estacionaria adecuada, que incluye fases normales e invertidas, así como resinas iónicas. Más

típicamente, los compuestos descritos se purifican por medio de gel de sílice y/o cromatografía de alúmina.

Durante cualquiera de los procesos de preparación de los compuestos proporcionados en la presente descripción, puede ser necesario y/o deseable proteger los grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas implicadas. Esto puede lograrse por medio de grupos protectores convencionales, como se describe en trabajos estándar, tales como T. W. Greene y P. g. m. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 4.° ed., Wiley, Nueva York 2006. Los grupos protectores pueden eliminarse en una etapa posterior adecuada usando métodos conocidos en la técnica.

Las entidades químicas ilustrativas útiles en los métodos de las modalidades se describirán ahora como referencia a esquemas sintéticos ilustrativos para su preparación general en la presente descripción y los ejemplos específicos que siguen. Los expertos reconocerán que, para obtener los diversos compuestos de la presente descripción, los materiales de partida pueden seleccionarse adecuadamente de manera que los sustituyentes finalmente deseados se transportarán a través del esquema de reacción con o sin protección según sea apropiado para obtener el producto deseado. Alternativamente, puede ser necesario o deseable usar, en lugar del sustituyente final deseado, un grupo adecuado que pueda transportarse a través del esquema de reacción y reemplazarse según sea adecuado con el sustituyente deseado. Además, un experto en la técnica reconocerá que las transformaciones mostradas en los esquemas a continuación pueden realizarse en cualquier orden que sea compatible con la funcionalidad de los grupos colgantes. Cada una de las reacciones representadas en los esquemas generales se realiza, preferentemente, a una temperatura de aproximadamente 0 °C a la temperatura de reflujo del solvente orgánico usado. El aislamiento de compuestos finales puede realizarse mediante diversos métodos conocidos por lo expertos en la técnica, pero es óptimamente la HPLC de fase inversa seguida de liofilización de

varios solventes orgánicos. La liofilización repetida puede realizarse opcionalmente para reducir la cantidad de modificadores acídicos residuales resultantes del proceso de purificación. En algunas modalidades, los compuestos finales proporcionados en la presente descripción se aislaron como sales de ácido mono o bis- trifluoroacético.

Los métodos de la presente descripción proporcionan, generalmente, un enantiómero o diastereómero específico como el producto deseado, aunque la estereoquímica del enantiómero o diastereómero no se determinó en todos los casos. Cuando no se determina la estereoquímica del estereocentro específico en el enantiómero o diastereómero, el compuesto se extrae sin mostrar ninguna estereoquímica en ese estereocentro específico aun cuando el compuesto pueda ser sustancialmente enantioméricamente o diaestereoméricamente puro.

Las síntesis representativas de los compuestos de la presente descripción se describen en los esquemas más abajo, y en los ejemplos particulares que siguen.

Lista de abreviaturas y acrónimos

Abreviatura/Acrónimo	**Significado**
1,2-EDT	1,2-etanoditiol
Ac	acetato
ACN o MeCN	acetonitrilo
AcOH	ácido acético
ac.	Acuoso
Ar	argón
atm	presión atmosférica
Bn	bencilo
BnBr	bromuro de bencilo
BnOH	alcohol bencílico
Boc	terc-butiloxicarbonilo
Boc_2O	dicarbonato de di-terc-butilo
br s	amplio singulete
bu	butilo
Bu_4N	tetrabutilamonio
C	Celsius
CH_2N_4	1-H-tetrazol
COMU	(1-ciano-2-etoxi-2- oxoetilidenaminooxi)dimetilamino-morfolino-carbenio hexafluorofosfato
d	doblete

DBDMH	1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína
DCE	1,2-dicloroetano
DCM	diclorometano
dd	doblete de dobletes
ddd	doblete de doblete de dobletes
ddt	doblete de doblete de tripletes
DIEA o DIPEA	*N*,*N*-diisopropiletilamina
DMAc	N,N-dimetilacetamida
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DME	1,2-dimetoxietano
DMF	*N*,*N*-dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
dppe	1,2-bis(difenilfosfino)etano
dq	doblete de cuartetos
dt	doblete de tripletes
dtt	doblete de triplete de tripletes
EDC	N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida clorhidrato
EDTA	ácido etilendiaminotetraacético
equiv	equivalente
ESI	ionización por electropulverización
Et	etilo
Et_3N	trietilamina
EtOAc	acetato de etilo
g	gramo
(g)	gaseoso
Gly	glicina
h o hr(s)	hora(s)
H	hidrógeno
HATU	1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3- triazolo[4,5-b]3-óxido de piridinio hexafluorofosfato
HBpin	pinacolborano o 4,4,5,5-tetrasometil-1,3,2-dioxaborolano
HPLC	cromatografía líquida de alta presión
Hz	hertz
i-Pr o ^{i}Pr o*i*Pr	isopropilo
$[Ir(cod)Cl]_2$	dímero de cloruro 1,5-ciclooctadieno-iridio(I)
LCMS	espectrometría de masa de cromatografía de líquidos
Lis	lisina
m	multiplete
M	molaridad
Me	metilo
MEK	metil etil cetona

MeOH	metanol
$MeSO_3H$/MsOH	ácido metanosulfónico
MeTHF o 2-MeTHF	2-metiltetrahidrofurano
MHz	megahercio
min o mins	minuto
µg	microgramo
µl o µL	microlitro
µM	micromolar
ml o mL	mililitro
mmol	milimol
Moc	metoxicarbonilo
MS	espectrometría de masas
MsCl	cloruro de metansulfonilo
m/z	relación masa a carga
N	normal
n-bu	butilo normal
NaOAc	acetato de sodio
nM	nanomolar
NMR	espectroscopía de resonancia magnética nuclear
NMM	4-metilmorfolina
NMI	1-metilimidazol
OMs	metanosulfonato
OTs	*para*-toluenosulfonato
PBS	solución salina regulada con fosfato
Pd/C	paladio sobre carbono
$Pd(dba)_2$	bis(dibencilidenacetona)paladio(0)
$Pd_2(dba)_3$]	tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0)
$Pd(dppf)Cl_2$	[1,1′-bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaladio(II)
$Pd(OAc)_2$	acetato de paladio(II)
pH	potencial de hidrógeno
PhG	α-fenilglicina
PhMe	tolueno
ppm	partes por millón
q	cuarteto
Qphos	pentapenilo(di-*terc*-butilfosfino)ferroceno
Ra-Ni	níquel de Raney
RBF	matraz de fondo redondo
RP	fase inversa
rpm	rotaciones por minuto
Rt o ta	temperatura ambiente
s	singlete

sat. o satd. o sat'd	Saturado
t	triplete
T3P	anhídrido propilfosfónico
t-Bu o ^{t}Bu o*t*Bu	*terc*-butilo
TBAI	yoduro de tetrabutilamonio
TBSCl	cloruro de *terc*-butildimetilsililo
t-BuBrettPhos	2-(di-*terc*-butilfosfino)-2′,4′,6′- triisopropil-3,6- dimetoxi-1,1′-bifenilo
TCFH	N'-tetrametilformamidinio hexafluorofosfato
TEA	trietilamina
TEMPO	1-oxilo de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina
Tf_2O	anhídrido triflico (también conocido como anhídrido trifluorometanosulfónico)
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TLC	cromatografía de capa fina
TMSBr	trimetilbromosilano
tt	triplete of tripletes
v/v	volumen por volumen
wt	peso
w/w	peso por peso
XPhos	2-diciclohexilfosfino-2',4',6'- triisopropilbifenilo

Esquemas sintéticos generales

Los Esquemas generales de reacción 1-6 se proporcionan como modalidades adicionales de la presente descripción e ilustran métodos generales que se usaron para preparar ciertos compuestos de la presente descripción y que pueden usarse para preparar compuestos adicionales de la presente descripción. Cada una de las variables (p. ej., R^1, R^2, R^3, R^4) de los compuestos descritos en los Esquemas generales de reacción 1-6 son como se definen en la presente descripción.

Los compuestos de la presente descripción pueden prepararse mediante el uso de los métodos descritos en la presente descripción y las modificaciones de rutina de estos, que resultarán evidentes para un artesano experto dada la descripción en la presente descripción y métodos muy conocidos en la materia. Se pueden usar métodos sintéticos convencionales y bien conocidos además de las enseñanzas en la presente descripción. La síntesis de los compuestos típicos descritos en la presente descripción

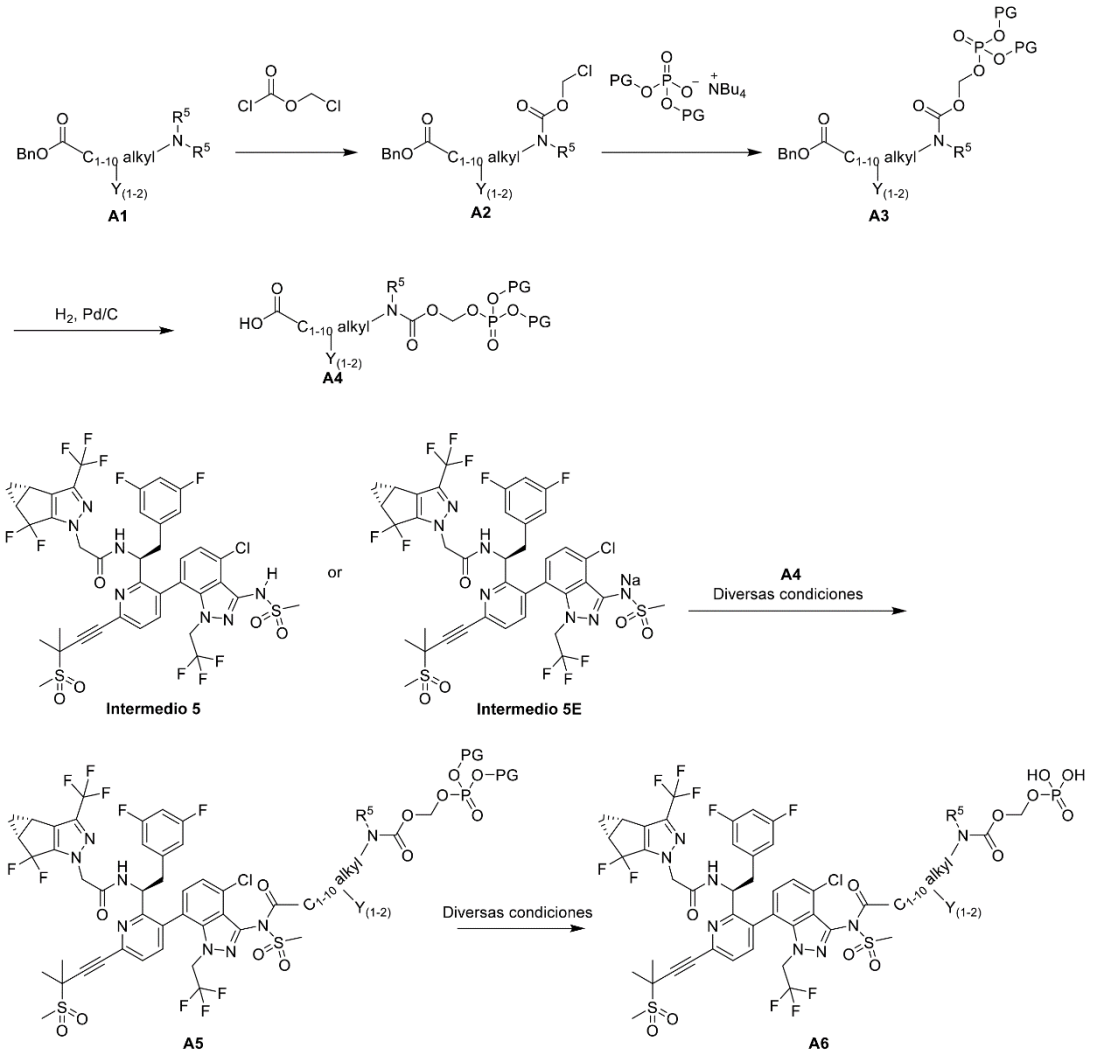
puede lograrse como se describe en los siguientes ejemplos. Si están disponibles, los reactivos pueden comprarse comercialmente, *p. ej.*, de Sigma Aldrich u otros proveedores de sustancias químicas. En general, los compuestos descritos en la presente descripción son típicamente estables y aislables a temperatura y presión ambiente.

Las modalidades típicas de los compuestos descritos en la presente descripción pueden sintetizarse usando los esquemas generales de reacción descritos más abajo. Será evidente para un experto con experiencia la descripción de la presente descripción sobre que los esquemas generales pueden alterarse mediante la sustitución de los materiales de partida con otros materiales que tienen estructuras similares para producir productos que son correspondientemente diferentes. Las descripciones de las síntesis siguen para proporcionar numerosos ejemplos de cómo los materiales de partida pueden variar para proporcionar los productos correspondientes. Dado un producto deseado para el cual se definen los grupos sustituyentes, los materiales de partida necesarios generalmente pueden determinarse mediante inspección. Los materiales de partida se obtienen, típicamente, de fuentes comerciales o se sintetizan usando métodos publicados. Para sintetizar compuestos que son modalidades descritas en la presente descripción, la inspección de la estructura del compuesto a sintetizar proporcionará la identidad de cada grupo sustituyente. La identidad del producto final generalmente hará evidente en la identidad de los materiales de partida necesarios por un proceso simple de inspección, dado los ejemplos de la presente descripción.

Los términos “solvente”, “solvente orgánico inerte” o “solvente inerte” se refieren a un solvente inerte en las condiciones de la reacción que se describe junto con estos (que incluyen, por ejemplo, benceno, tolueno, acetonitrilo, tetrahidrofurano (“THF”), dimetilformamida (“DMF”), cloroformo, cloruro de metileno (o diclorometano), éter dietílico, metanol y productos similares). A menos que se especifique lo contrario, los solventes usados en las reacciones de la presente

divulgación son solventes orgánicos inertes, y las reacciones se llevan a cabo bajo un gas inerte, preferentemente nitrógeno o argón.

Esquema sintético general 1.

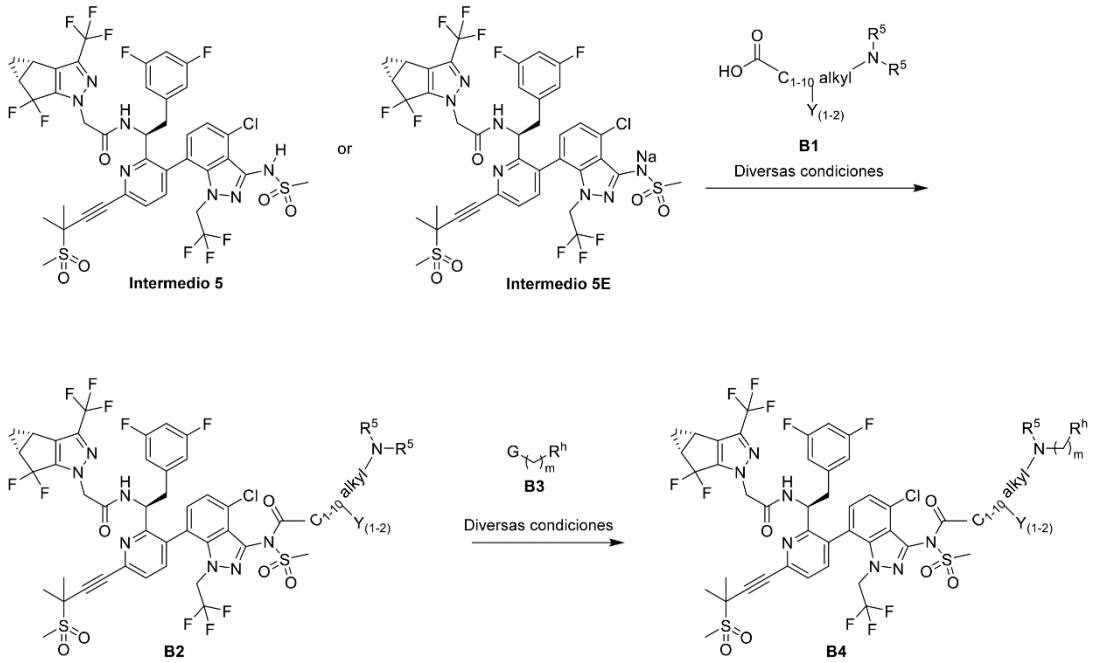


Los compuestos de la Fórmula A6 pueden prepararse de acuerdo con el Esquema sintético general 1, en donde R^5 e Y son como se definen en la presente descripción y PG es un grupo protector conocido en la técnica. De acuerdo con el Esquema sintético general 1, un compuesto de la fórmula A1 puede hacerse reaccionar con cloroformiato de clorometilo en presencia de una base en un solvente adecuado para generar un compuesto de la Fórmula A2. Un compuesto de la Fórmula A2 puede hacerse reaccionar con un equivalente de fosfato de di-terc-butilo, que incluye, pero no se limita a, fosfato de tetrabutilamonio y di-terc-butilo o fosfato de potasio y di-terc-butilo de para

generar un compuesto de la Fórmula A3. Un compuesto de la Fórmula A3 puede convertirse en un compuesto de la Fórmula A4 bajo diversas condiciones reductoras tales como el uso de paladio sobre carbono en una atmósfera de gas hidrógeno. Un compuesto de la Fórmula A4 puede acoplarse a través de varias condiciones para el **Intermedio 5E** o **Intermedio 5** para generar un compuesto de la Fórmula A5. Las condiciones de acoplamiento ilustrativas no limitantes incluyen reactivos de acoplamiento tales como HATU, COMU, TCFH, o EDC en condiciones de solvente y temperatura adecuadas en presencia de una base. Un compuesto de la Fórmula A5 puede desprotegerse para producir un compuesto de la Fórmula A6 en condiciones adecuadas, que incluyen, pero no se limitan a, ácido fosfórico, ácido trifluoroacético, ácido clorhídrico, tribromuro de boro, o yoduro de trimetilsililo en varios solventes.

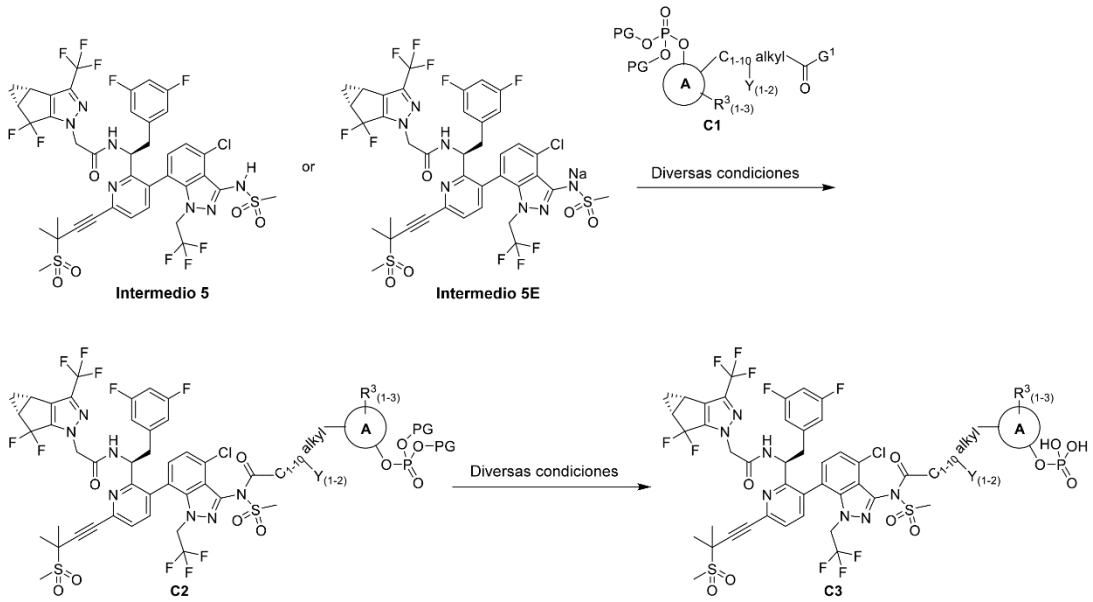
Un compuesto de la fórmula A1 puede obtenerse comercialmente o ser sintetizado fácilmente por los expertos en la técnica de acuerdo con métodos conocidos. Los métodos para la preparación incluyen, pero no se limitan a, la preparación de un éster bencílico en condiciones adecuadas, introducción de $-NR^5R^5$ usando métodos conocidos en la técnica, que incluyen, pero no se limitan a, alquilación o aminación reductora. Donde uno de los grupos R^5 es -H, el grupo amino puede funcionalizarse con R^5 adicional usando métodos conocidos en la técnica, que incluyen, pero no se limitan a, la reacción con cloroformiatos, aminación reductora con un aldehído, o alquilación con un electrófilo adecuado.

Esquema sintético general 2.



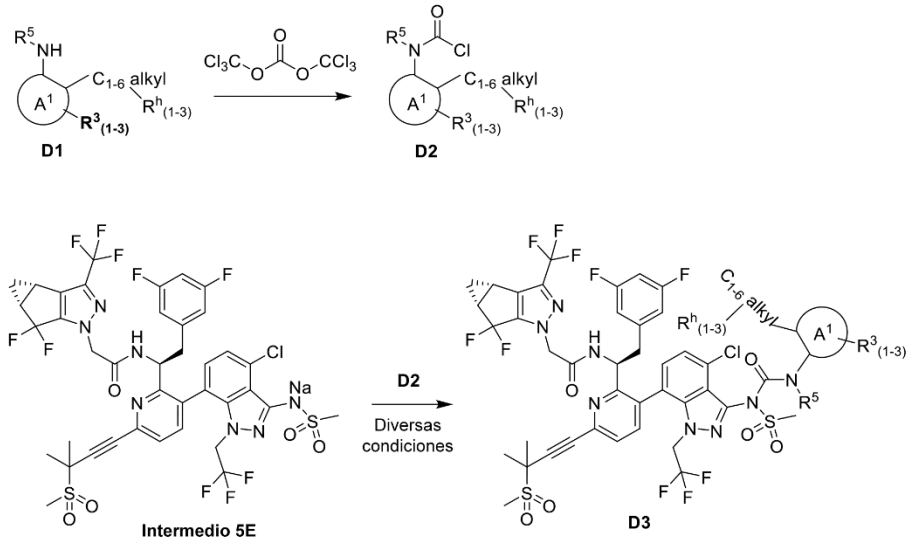
Los compuestos de la Fórmula B2 y B4 pueden prepararse de acuerdo con el Esquema sintético general 2, en donde R^5 e Y son como se definen en la presente descripción; m es 0, 1, 2, 3, 4, 5, o 6; R^h es R^a, R^b, o R^c como se define en la presente descripción; y G es un grupo saliente general que incluye pero no se limita a -Cl, -Br, -I, -F, u -OTs. De acuerdo con el Esquema sintético general 2, un compuesto de la Fórmula B1 puede hacerse reaccionar con el **Intermedio 5** o **Intermedio 5E** para generar compuestos de Fórmula B2. Un compuesto de la Fórmula B2 puede convertirse en un compuesto de la Fórmula B4 al usar varias condiciones conocidas en la técnica para alquilación o acilación usando un compuesto de la Fórmula B3, con desprotección opcional en casos donde se ha introducido un grupo funcional protegido. Los compuestos de la fórmula B1 y B3 pueden obtenerse comercialmente o sintetizarse fácilmente a partir de materiales y reactivos conocidos en una o más etapas por los expertos en la técnica.

Esquema sintético general 3.



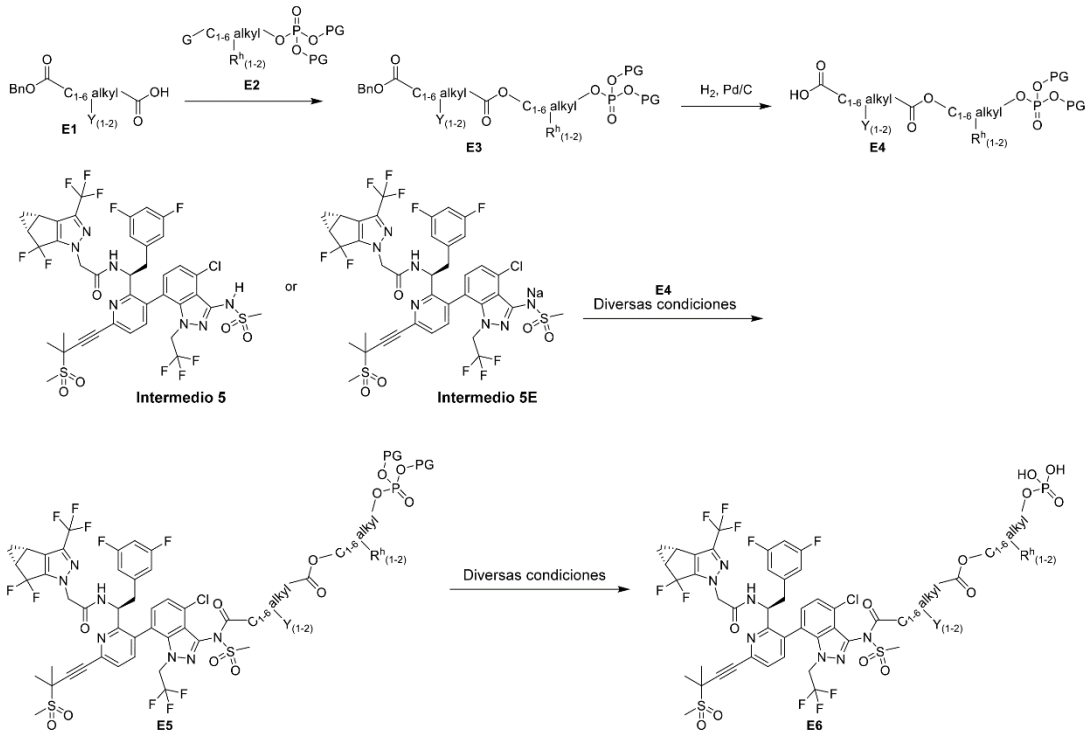
Los compuestos de las Fórmulas C2 y C3 pueden prepararse de acuerdo con el Esquema sintético general 3, en donde R^1 e Y son como se definen en la presente descripción; el grupo cíclico A es fenilo, naftalenilo, heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros o heteroarilo bicíclico fusionado de 8-10 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1-3 grupos R^3 como se define en la presente descripción; G^1 es un grupo saliente general que incluye, pero no se limita a, -Cl, -Br, -F, u -OH; y PG es un grupo protector conocido en la técnica. De acuerdo con el Esquema sintético general 3, un compuesto de la Fórmula C1 puede hacerse reaccionar con el **Intermedio 5** o **Intermedio 5E** para generar compuestos de Fórmula C2. Las condiciones de acoplamiento ilustrativas no limitantes incluyen el uso de reactivos de acoplamiento tales como HATU, COMU, TCFH, o EDC en condiciones de solvente y temperatura adecuadas en presencia de una base. Un compuesto de la Fórmula C2 puede convertirse en un compuesto de la Fórmula C3 al usar condiciones adecuadas para la desprotección conocidas por los expertos en la técnica. Los compuestos de la fórmula C1 pueden obtenerse comercialmente o sintetizarse fácilmente a partir de materiales y reactivos conocidos en una o más etapas por los expertos en la técnica.

Esquema sintético general 4.



Los compuestos de la Fórmula D3 pueden prepararse de acuerdo con el Esquema sintético general 4, en donde R^1, R^3, y R^5 se definen en la presente descripción; R^h es R^a, R^b, o R^c como se define en la presente descripción; y el grupo cíclico A^1 es fenilo, naftalenilo, heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros o heteroarilo bicíclico fusionado de 8-10 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1-3 grupos R^3 como se define en la presente descripción; De acuerdo con el Esquema sintético general 4, un compuesto de la Fórmula D1 puede hacerse reaccionar con un reactivo de transferencia del grupo carbonilo, que incluye, pero no se limita a, trifosgeno, para generar un compuesto de la Fórmula D2. Un compuesto de la Fórmula D2 puede convertirse en un compuesto de la Fórmula D3 al hacerse reaccionar en varias condiciones con el **Intermedio 5E**, seguido de la desprotección opcional de cualquier Intermedio obtenido. Las condiciones de acoplamiento ilustrativas no limitantes incluyen la incubación de un compuesto de la Fórmula D2 y el **Intermedio 5E** en condiciones de solvente y temperatura adecuadas en presencia de una base. Los compuestos de la Fórmula D1 pueden obtenerse comercialmente o sintetizarse fácilmente a partir de materiales y reactivos conocidos en una o más etapas por los expertos en la técnica.

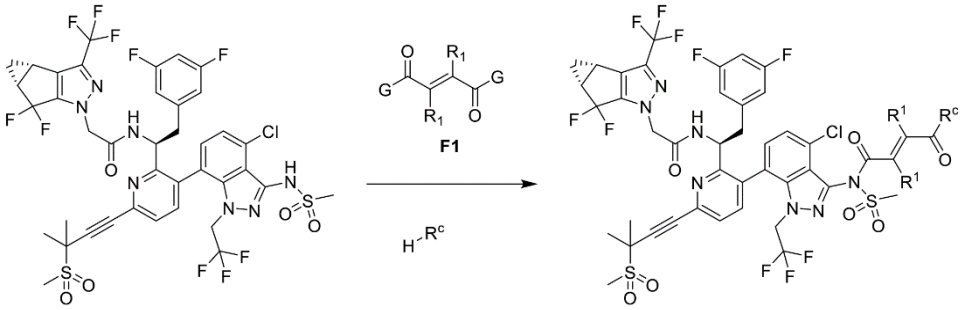
Esquema sintético general 5.



Los compuestos de la Fórmula E6 pueden prepararse de acuerdo con el Esquema sintético general 5, en donde Y es como se define en la presente descripción; R^h es R^a, R^b, o R^c como se define en la presente descripción; y G es un grupo saliente general que incluye pero no se limita a -Cl, -Br, -I, -F, u -OTs. De acuerdo con el Esquema sintético general 5, un compuesto de la Fórmula E1 puede hacerse reaccionar con un compuesto de la Fórmula E2 en presencia de una base para generar un compuesto de la Fórmula E3. Un compuesto de la Fórmula E4 puede prepararse a partir de la hidrogenación de un compuesto de la Fórmula E3. Un compuesto de la Fórmula E4 puede hacerse reaccionar con el **Intermedio 5** o el **Intermedio 5E**, en presencia de una base y un reactivo de acoplamiento adecuado para generar un compuesto de la Fórmula E5, que después puede desprotegerse en condiciones acídicas para producir un compuesto de la Fórmula E6. Las condiciones de acoplamiento ilustrativas no limitantes incluyen el uso de reactivos de acoplamiento tales como HATU, COMU, TCFH, o EDC en condiciones de solvente y temperatura adecuadas en presencia de una base. Los compuestos de la Fórmula E1 y E2 pueden obtenerse comercialmente o

sintetizarse fácilmente a partir de materiales y reactivos conocidos en una o más etapas por los expertos en la técnica.

Esquema sintético general 6.



Los compuestos de Fórmula F2 pueden prepararse de acuerdo con el Esquema sintético general 6, en donde R^1 y R^c son como se definen en la presente descripción. G representa un grupo saliente general que incluye, pero no se limita a, -Cl, -Br, -I, -F, o -OTs. De acuerdo con el Esquema sintético general 5, el **Intermedio 5** puede hacerse reaccionar con un compuesto de la Fórmula F1 en presencia de la base y el grupo R^c nucleofílico para generar un compuesto de la Fórmula F2, que puede desprotegerse opcionalmente en condiciones adecuadas en casos donde R^c contiene funcionalidad protegida. Los compuestos de la Fórmula F1 pueden obtenerse comercialmente o sintetizarse fácilmente a partir de materiales y reactivos conocidos en una o más etapas por los expertos en la técnica.

VIII. Ejemplos

Se proporcionan entidades químicas ilustrativas de la presente descripción en los ejemplos específicos que siguen. Los expertos en la técnica reconocerán que, para obtener los diversos compuestos de la presente descripción, los materiales de partida pueden seleccionarse adecuadamente de tal manera que los sustituyentes que se desee usar en última instancia se lleven a través del esquema de reacción con o sin protección según sea apropiado para producir el producto deseado. Alternativamente, puede ser necesario o deseable usar, en lugar del sustituyente final deseado, un grupo adecuado que pueda transportarse a través del esquema de reacción y reemplazarse según sea adecuado con el sustituyente deseado.

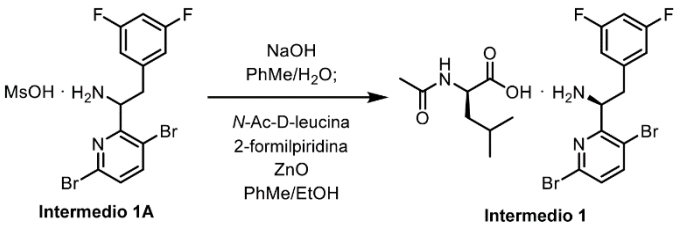
Además, un experto en la técnica reconocerá que las transformaciones mostradas en los esquemas a continuación pueden realizarse en cualquier orden que sea compatible con la funcionalidad de los grupos colgantes.

Los ejemplos proporcionados en la presente descripción describen la síntesis de compuestos descritos en la presente descripción, así como intermedios usados para preparar los compuestos. Debe entenderse que pueden combinarse las etapas individuales descritas en la presente descripción. También debe entenderse que lotes separados de un compuesto pueden combinarse y, después, desarrollarse en la siguiente etapa de síntesis.

En la siguiente descripción de los ejemplos, se describen modalidades específicas. Estas modalidades se describen en detalle suficiente para permitir que los expertos en la técnica pongan en práctica ciertas modalidades de la presente descripción. Pueden usarse otras modalidades y pueden hacerse cambios lógicos y otros cambios sin apartarse del alcance de la descripción. Por lo tanto, la siguiente descripción no pretende limitar el alcance de la presente descripción.

Intermedios:

Intermedio 1.

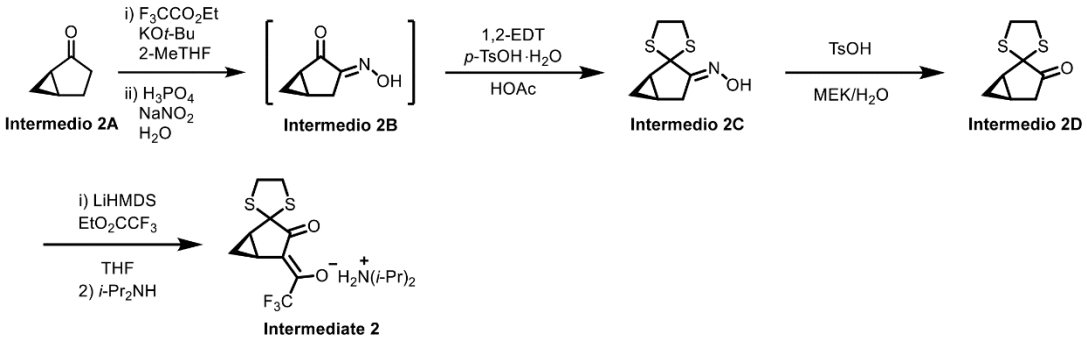


Intermedio 1A **Intermedio 1**

Síntesis de acetil-D-leucinato de (*S*)-1-(3,6-dibromopiridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etan-1-amina (Intermedio 1): Una mezcla del **Intermedio 1A** (30,8 mmol, 1,00 equiv), 2-metiltetrahidrofurano (75 ml), agua (45 g), y NaOH (37,9 mmol, 1,23 equiv) se agitaron durante 2 h. La fase acuosa se descartó y la fase orgánica se lavó dos veces con agua (45 ml). La fase orgánica se intercambió con solvente en tolueno, se destiló hasta un volumen final de 3 ml/g antes de diluir con tolueno (224 ml). A la solución se añadió *N*-acetil-D-leucina (43,3 mmol), óxido de zinc (6,25 mmol), y 2-piridincarboxaldehído (1,6 mmol). La mezcla se agitó a 35 °C

durante 157 h antes de enfriarse hasta 20 °C. La mezcla se trató con una solución de NaOH (45 mmol) en agua (75 ml) y después se filtró a través de Celite (7,5 g), enjuagando posteriormente con tolueno (30 ml). La fase acuosa se descartó y la fase orgánica se lavó tres veces con agua (75 ml). A la fase orgánica se añadió EtOH (15 ml), agua (7,5 ml), tolueno (76 ml), y *N*-acetil-D-leucina (27,7 mmol). La mezcla se enfrió hasta 0 °C y se filtró. La torta de filtración se lavó con tolueno (76 ml) y se secó al vacío para producir el compuesto del título **Intermedio 1**. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,03 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,95 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,03 (tt, *J* = 9,5, 2,4 Hz, 1H), 6,87 (dtd, *J* = 8,4, 6,2, 2,2 Hz, 2H), 5,49 (s, 3H), 4,42 (dd, *J* = 7,9, 5,9 Hz, 1H), 4,18 (q, *J* = 7,8 Hz, 1H), 2,93 (dd, *J* = 13,3, 5,9 Hz, 1H), 2,85 (dd, *J* = 13,2, 8,0 Hz, 1H), 1,83 (s, 3H), 1,71 – 1,54 (m, 1H), 1,47 (dd, *J* = 8,4, 6,2 Hz, 2H), 0,88 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 0,83 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H) ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO-d_6) δ 174,72, 169,03, 162,07 (dd, *J* = 245,5, 13,3 Hz), 161,79, 143,51, 142,82 (t, *J* = 9,4 Hz), 139,72, 128,39, 119,30, 113,36 – 111,39 (m), 101,73 (t, *J* = 25,7 Hz), 55,19, 50,69, 41,74 (d, *J* = 2,3 Hz), 40,51, 24,36, 22,91, 22,44, 21,46 ppm.

Intermedio 2.



Síntesis de (1*R*,5*R*,*E*)-3-(hidroxiimino)biciclo[3.1.0]hexan-2-ona (Intermedio 2B): A una mezcla de cetona **Intermedio 2A** (111 mmol) y trifluoroacetato de etilo (121 mmol) en 2-metiltetrahidrofurano (50 ml) a 5 °C se añadió 2 M de *t*-butóxido de potasio en 2-metiltetrahidrofurano (62,4 ml, 1,2 equiv.). Después de 1 h, la solución se calentó a 20 °C y se agitó durante 3 h. La mezcla se enfrió a 5 °C y se añadió una solución de 86 % de ácido fosfórico (133 mmol) en agua (50 ml). La mezcla se calentó a 20 °C y se añadió nitrito de sodio (122 mmol). Después de 16 h, se añadió agua

(100 ml) y la fase acuosa se separó. La fase acuosa se retroextrajo con 3 porciones de 2-metiltetrahidrofurano (80 ml, 80 ml, y 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se destilaron hasta 3 ml/g y después se intercambiaron en ácido acético, se destiló hasta un volumen total de 5 ml/g para proporcionar una solución del compuesto del título **Intermedio 2B**. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,26 (s, 1H), 2,73 (d, *J* = 18,5 Hz, 1H), 2,63 (ddd, *J* = 18,6, 5,3, 2,0 Hz, 1H), 2,17 – 2,01 (m, 2H), 1,34 (dddd, *J* = 9,2, 7,1, 4,9, 2,0 Hz, 1H), 0,77 (td, *J* = 4,6, 3,4 Hz, 1H) ppm.

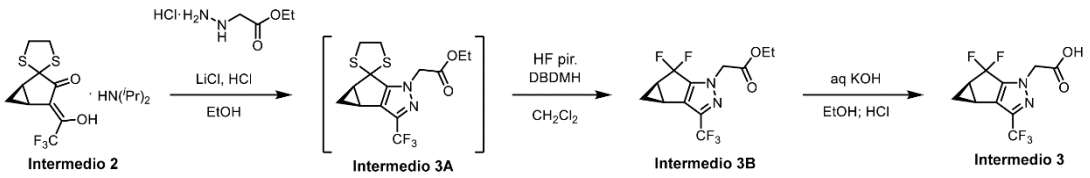
Síntesis de oxima de (1*R*,5*R*,*E*)-espiro[biciclo[3.1.0]hexano-2,2'-[1,3]ditiolan]-3-ona (Intermedio 2C): A una solución del **Intermedio 2B** (102 mmol) en ácido acético (55 ml de volumen total) a 20 °C se añadió 1,2-etanoditiol (117 mmol) y ácido *p*-toluenosulfónico (42 mmol). Después de 20 h, se añadió agua (60 ml) y la mezcla se enfrió hasta 5 °C. Después de 3 h, la reacción se filtró y después la torta del filtro se lavó con 2 porciones de una mezcla de 2-propanol (24 ml) y agua (6 ml) y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título **Intermedio 2C**. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,93 (s, 1H), 3,63 – 3,51 (m, 2H), 3,51 – 3,42 (m, 1H), 3,39 – 3,31 (m, 1H), 2,83 (d, *J* = 17,4 Hz, 1H), 2,59 – 2,52 (m, 1H), 1,87 (ddd, *J* = 8,0, 6,2, 3,7 Hz, 1H), 1,65 (dddd, *J* = 7,7, 6,2, 5,2, 3,9 Hz, 1H), 0,93 (tdd, *J* = 7,6, 5,5, 1,7 Hz, 1H), 0,02 (dt, *J* = 5,5, 3,8 Hz, 1H) ppm.

Síntesis de (1*R*,5*R*)-espiro[biciclo[3.1.0]hexano-2,2'-[1,3]ditiolan]-3-ona (Intermedio 2D): El ácido para-toluenosulfónico (0,90 g) se cargó en un recipiente que contenía una suspensión del **Intermedio 2C** (2,5 mmol) en metil etil cetona (2,5 ml) y agua (2,5 ml). La mezcla se agitó a aproximadamente 85 °C hasta que la reacción se completó. El producto se aisló de la mezcla de reacción al enfriar hasta aproximadamente 20 °C, añadir agua (2,50 ml) y enfriar hasta aproximadamente 0 °C. La suspensión se filtró y la torta de filtración se lavó con agua, después se deshidrató completamente para proporcionar el compuesto del título **Intermedio 2D**. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,55 – 3,37 (m, 3H), 3,28 – 3,13 (m, 1H), 3,03 (ddd, *J* = 18,5, 5,6, 2,2 Hz, 1H), 2,20 (d, *J* = 18,5 Hz, 1H), 1,84 (ddd, *J* = 8,0, 7,0, 3,8 Hz, 1H), 1,66

(tdd, *J* = 7,2, 5,6, 4,1 Hz, 1H), 1,03 (tdd, *J* = 7,9, 5,9, 2,1 Hz, 1H), 0,06 (dt, *J* = 6,0, 4,0 Hz, 1H).

Síntesis de (*Z*)-2,2,2-trifluoro-1-((1*R*,5*S*)-3-oxoespiro[biciclo[3.1.0]hexano-2,2'-[1,3]ditiolan]-4-ilideno)etan-1-olato de diisopropilamonio (Intermedio 2): El **Intermedio 2D** se cargó (756 mg) en un recipiente y se disolvió en 2-metiltetrahidrofurano (7,6 ml). A esta mezcla se le cargó trifluoroacetato de etilo (0,57 g) y la reacción se enfrió hasta aproximadamente 0 °C. Se cargó hexametildisilazida de litio (solución 1,0 M en THF, 4,5 g) durante aproximadamente 60 minutos y la reacción se agitó hasta que se completó. Se cargó una solución de ácido sulfúrico (2,0 g) en agua (5,6 ml), después la reacción se calentó hasta aproximadamente 20 °C y se agitó durante aproximadamente 20 minutos. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces con 2-metiltetrahidrofurano (5,3 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron y se cargó *N,N*-diisopropilamina (0,5 g). El producto se cristalizó mediante la adición de heptano (11 ml). La reacción se filtró y la torta de filtración se lavó con heptano, después se deshidrató completamente, y se secó para proporcionar el compuesto del título **Intermedio 2**. ^{1}H NMR (400 MHz, acetonitrilo-d_3) δ 7,84 (m, 2H), 3,58 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 3,47 – 3,27 (m, 4H), 2,20 (s, 1H), 1,81 – 1,68 (m, 1H), 1,24 (dd, *J* = 6,5, 0,6 Hz, 12H), 0,99 (q, *J* = 6,5 Hz, 1H), 0,13 (s, 1H).

Intermedio 3.



Síntesis de 2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetato de etilo (Intermedio 3B): Se añadió cloruro de acetilo (940 mmol) a EtOH (324 g) para producir una solución de HCl anhidro en EtOH. A la solución se cargaron HCl de 2-etil hidrazinoacetato (293 mmol), LiCl (850 mmol), **Intermedio 2** (235 mmol), y EtOH (36 g). La mezcla se agitó durante 44 h y después se concentró hasta un volumen de 2 ml/g antes de diluir con diclorometano (1170 g). La mezcla se lavó con agua (450 g) seguido de

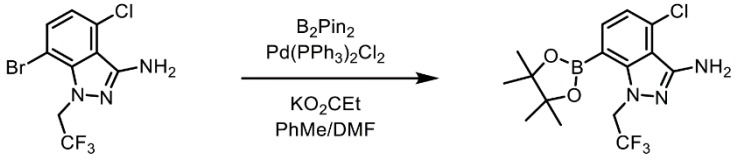
soluciones de bicarbonato de sodio (428 mmol) en agua (451 g) y NaCl (50,7 g) en agua (452 g). La fase orgánica se trató con gel de sílice (45,1 g), se filtró y se destiló azeotrópicamente hasta un volumen de 2 ml/g antes de la dilución con diclorometano (451 g). El **Intermedio 3A** crudo se usó en la siguiente etapa.

A una mezcla de dibromodimetilhidantoína (93,5 mmol) y diclorometano (170 ml) a –13 °C se le cargó 70 % p/p de piridina de fluoruro de hidrógeno (2652 mmol). A la mezcla resultante se cargó el **Intermedio 3A** crudo (27,4 mmol) en diclorometano (50 ml). Después de 2,5 h, se añadió en sucesión agua (105 ml), una solución de metabisulfito de sodio (109 mmol) en agua (159 g), y una solución de 45 % de KOH (128 g) a la mezcla. La mezcla se calentó hasta 20 °C y la fase acuosa se separó y se descartó. La fase orgánica se lavó con una solución de 35 % de HCl (113 mmol) en agua (103 g) y una solución de NaCl (5,2 g) en agua (105 g). La solución orgánica se intercambió a EtOH, se destiló hasta un volumen final de 8,2 ml/g. A la solución se añadió carbón activado (3,0 g) y se agitó durante 30 min. La mezcla se filtró, se enjuagó con EtOH adicional (42 ml). La solución se destiló hasta un volumen de 5,5 ml/g y se añadió agua (50 ml). La reacción se filtró y la torta de filtración se lavó con una mezcla de EtOH (20 ml) y agua (20 L) y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título **Intermedio 3B**. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 5,31 – 5,04 (m, 2H), 4,17 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 2,78 – 2,57 (m, 2H), 1,47 (dddd, J = 8,5, 7,1, 5,5, 1,4 Hz, 1H), 1,19 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,04 (tdt, J = 5,3, 4,0, 1,8 Hz, 1H). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO-d_6) δ 166,79, 143,15 (t, J = 29,4 Hz), 134,65 (q, J = 39,0 Hz), 132,99, 121,05 (q, J = 268,4 Hz), 120,52 (t, J = 243,3 Hz), 62,09, 52,49, 27,95 (dd, J = 34,7, 29,0 Hz), 23,82 (d, J = 2,6 Hz), 14,25, 12,14 (t, J = 3,1 Hz). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -60,47, -79,68 (dd, J = 253,5, 13,2 Hz), -103,09 (dd, J = 253,3, 9,8 Hz) ppm.

Síntesis de ácido 2-((3b*S*,4a*R*)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acético (Intermedio 3): A una mezcla de **Intermedio 3B** (64,6 mmol) en EtOH (9,3 g) y agua (80,3 g) se añadió 45 % de KOH (130 mmol) y la mezcla se calentó hasta 50 °C. Después

de 17 h, la solución se añadió a una mezcla de 35 % de HCl (170 mmol) en agua (102 g). La reacción se filtró y la torta de filtración se lavó con agua (120 g) y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título **Intermedio 3**. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,50 (s, 1H), 5,14 – 4,81 (m, 2H), 2,82 – 2,56 (m, 2H), 1,46 (dddd, *J* = 8,5, 7,1, 5,5, 1,4 Hz, 1H), 1,08 – 1,00 (m, 1H). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO-d_6) δ 168,16, 143,05 (t, *J* = 29,4 Hz), 134,40 (q, *J* = 38,9 Hz), 132,80, 121,11 (q, *J* = 268,4 Hz), 120,55 (t, *J* = 243,3 Hz), 52,54, 27,97 (dd, *J* = 34,7, 29,0 Hz), 23,81 (d, *J* = 2,5 Hz), 12,13 (t, *J* = 3,1 Hz). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -60,39 (d, *J* = 1,4 Hz), -79,83 (dd, *J* = 253,2, 13,1 Hz), -102,97 (dd, *J* = 253,2, 9,8 Hz).

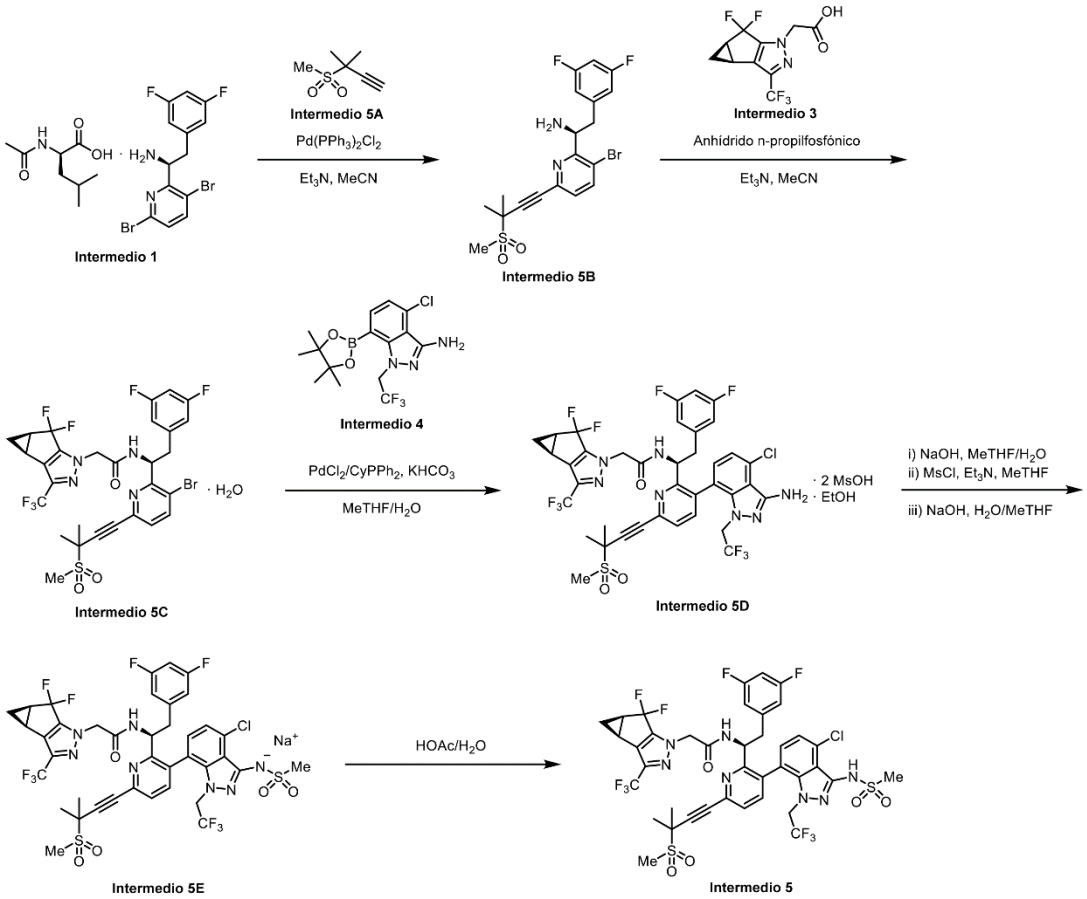
Intermedio 4.



Intermedio 4A **Intermedio 4**

Síntesis de 4-cloro-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-amina (Intermedio 4): Una mezcla de dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,46 mmol), bis(pinacolato)diboron (33 mmol), **Intermedio 4A** (30,5 mmol), propionato de potasio (89,3 mmol), tolueno (44 g) y DMF (29 g) se desgasificó y después se calentó hasta 107 °C. Después de 7 h, la mezcla se enfrió a 60 °C, se trató con una solución de *N*-acetilcisteína (6,1 mmol) en agua (20 g), y se agitó durante 18 h. La mezcla se enfrió a 20 °C, se diluyó con EtOAc (50 g), y se filtró a través de celite, y se enjuagó con EtOAc adicional (40 g). La fase acuosa se descartó y la fase orgánica se lavó 3 veces con una solución de LiCl (6,0 g) en agua (60 g). La fase orgánica se trató con carbón activado, se enjuagó con EtOAc adicional (80 g). La solución se intercambió en 2-propanol, se destiló hasta un volumen final de 4 ml/g. La mezcla se diluyó con *n*-heptano (41 g), se calentó hasta 82 °C, y después se enfrío a 15 °C. La mezcla se filtró y la torta de filtración se lavó con 2-propanol (32 g) y se secó al vacío para obtener el compuesto del título **Intermedio 4**. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,70 (dd, J = 7,6, 1,0 Hz, 1H), 7,07 (dd, J = 7,6, 1,0 Hz, 1H), 5,58 (s, 2H), 5,46 (q, J = 9,1 Hz, 2H), 1,32 (s, 12h).

Intermedio 5.



Síntesis de (*S*)-1-(3-bromo-6-(3-metil-3-(metilsulfonil)but-1-in-1-il)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etan-1-amina (Intermedio 5B): Una mezcla del **Intermedio 1** (35,33 mmol, 1,00 equiv), **Intermedio 5A** (39,7 mmol, 1,12 equiv), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,54 mmol, 0,015 equiv.) y trietilamina (178,7 mmol, 5,06 equiv.) en MeCN (64 g) se calentó a 70 °C durante 6 h. Se agregó agua (10,1 g) y la mezcla se enfrió a 50 °C. Se añadió *N*-acetil-L-cisteína (0,60 g) y la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadió agua (150 g) y se filtró la reacción. La torta de filtración se lavó con una mezcla de MeCN (20 g) y agua (52 g) y se secó al vacío para producir el compuesto del título **Intermedio 5B**. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,05 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,01 (tt, J = 9,5, 2,4 Hz, 1H), 6,97 – 6,84 (m, 2H), 4,41 (dd, J = 8,5, 5,2 Hz, 1H), 3,20 (s, 3H), 2,93 (dd, J = 13,3, 5,2 Hz, 1H), 2,79 (dd, J = 13,3, 8,5 Hz, 1H), 1,99 (s, 2H), 1,68 (s, 6H). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO-d_6) δ 162,25, 162,00 (dd, J = 245,2, 13,4 Hz), 143,88 (t, J = 9,4 Hz),

141,09, 139,72, 127,51, 120,08, 112,58 – 112,12 (m), 101,45 (t, *J* = 25,7 Hz), 87,94, 84,25, 57,24, 55,90, 42,57, 34,99, 22,19.

Síntesis de *N*-((*S*)-1-(3-bromo-6-(3-metil-3-(metilsulfonil)but-1-in-1-il)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3b*S*,4a*R*)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1*H*-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida (Intermedio 5C): A una mezcla de **Intermedio 5B** (43,8 mmol, 1,00 equiv), **Intermedio 3** (48,1 mmol, 1,10 equiv), se agregó trietilamina (65,3 mmol, 1,49 equiv) en MeCN (100 g) a una solución de T3P/DMF al 50 % (p/p) (132 mmol, 1,5 equiv.) y la mezcla se agitó durante 3 h. Se agregaron DMF (20,1 g) y agua (50,1 g) seguido de cristales semilla del compuesto del título **Intermedio 5C** (0,06 g). Se añadió agua (90,0 g) y se filtró la reacción. La torta de filtración se lavó con una mezcla de MeCN (70,0 g) y agua (90,1 g) y se secó al vacío para producir el compuesto del título **Intermedio 5C**. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ9,19 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,12 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,07 (tt, *J* = 9,4, 2,4 Hz, 1H), 6,96 – 6,87 (m, 2H), 5,52 (td), *J* = 8,8, 5,3 Hz, 1 H), 4,93 – 4,73 (m, 2H), 3,22 (s, 3H), 3,11 – 2,90 (m, 2H), 2,66 – 2,52 (m, 2H), 1,69 (s, 6H), 1,45 – 1,36 (m, 1H), 1,02 – 0,93 (m, 1H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6): δ 164,42, 163,62, 163,49, 161,17, 161,04, 158,19, 142,92, 142,20, 142,10, 142,01, 141,63, 140,23, 134,11, 133,73, 132,14, 128,66, 122,23, 120,49, 119,56, 112,49, 112,25, 104,75, 102,25, 88,62, 84,20, 57,44, 53,85, 53,03, 35,21, 23,41, 22,46, 22,40, 11,79.

Síntesis de *N*-((*S*)-1-(3-(3-amino-4-cloro-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-7-il)-6-(3-metil-3-(metilsulfonil)but-1-in-1-il)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida (Intermedio 5D): Una mezcla del **Intermedio 5C** (88,0 mmol, 1,00 equiv), **Intermedio 4** (105 mmol, 1,19 equiv), bicarbonato de potasio (266 mmol, 3,03 equiv), cloruro de paladio(II) (1,3 mmol, 0,015 equiv) y ciclohexildifenilfosfina (2,7 mmol, 0,030 equiv) en 2-metiltetrahidrofurano (449 g) y agua (130 g) se calentó a 70 °C durante 15 h y después se enfrió hasta 40 °C. *N*-acetil-L-cisteína (19,5 g), agua (202 g), NaOH (6,5

g), y EtOH (48,7 g) se añadieron y la mezcla se agitó durante 1 h. La fase acuosa se eliminó y la fase orgánica se lavó con una mezcla de *N*-acetil-L-cisteína (19,5 g), agua (429 g), NaOH (6,5 g), y EtOH (48,8 g) seguido de una solución de agua (293 g) y dihidrogen fosfato de sodio (32,5 g). Se destiló azeotrópicamente una porción de la fase orgánica (97,5 g) con 2-metiltetrahidrofurano adicional, seguido de intercambio de solvente en EtOH y destilación hasta un volumen de aproximadamente 4 ml/g. Ácido metanosulfónico (39,1 mmol) y cristales semilla del compuesto del título **Intermedio 5D** (0,06 g) seguido de di-*n* éter de butilo (86,3 g). La reacción se filtró y la torta de filtración se lavó dos veces con una mezcla de éter de di-*n*-butilo (24 g) y etanol (5,0 g) y se secó al vacío para producir el compuesto del título **Intermedio 5D**. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,19 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,84 – 7,69 (m, 4H), 7,11 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,07 – 6,95 (m, 3H), 6,82 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 6,54 – 6,40 (m, 4H), 4,90 (d, J = 16,4 Hz, 2H), 4,76 – 4,60 (m, 4H), 4,15 (dq, J = 16,6, 8,4 Hz, 2H), 3,75 (dt, J = 16,3, 8,7 Hz, 2H), 3,25 (s, 7H), 2,99 – 2,86 (m, 4H), 2,63 – 2,50 (m, 3H), 2,41 (s, 14H), 1,73 (d, J = 2,1 Hz, 13H), 0,93 (dd, J = 6,1, 3,9 Hz, 2H).

Síntesis de *N*-((*S*)-1-(3-(3-amino-4-cloro-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-indazol-7-il)-6-(3-metil-3-(metilsulfonil)but-1-in-1-il)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3b*S*,4a*R*)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1*H*-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida (Intermedio 5E): Una mezcla del **Intermedio 5D** (17,8 mmol, 1,00 equiv) en 2-metiltetrahidrofurano (181 g) se lavó con una solución de carbonato de sodio (38 mmol, 2,1 equiv.) en agua (200 g). La fase acuosa se descartó y la fase orgánica se lavó dos veces con una solución de carbonato de sodio 38 mmol, 2,1 equiv.) y cloruro de sodio (4,0 g) en agua (200 g). La fase orgánica se destiló azeotrópicamente con 2-metiltetrahidrofurano adicional, seguido de destilación hasta un volumen de aproximadamente 3 ml/g. Se agregó 2-metiltetrahidrofurano adicional (240 g), la temperatura se ajustó hasta 10 °C y se añadieron trietilamina (112 mmol, 6,3 equiv.) y cloruro de metansulfonilo (52 mmol, 2,9 equiv.). Después de 1,5 h, la

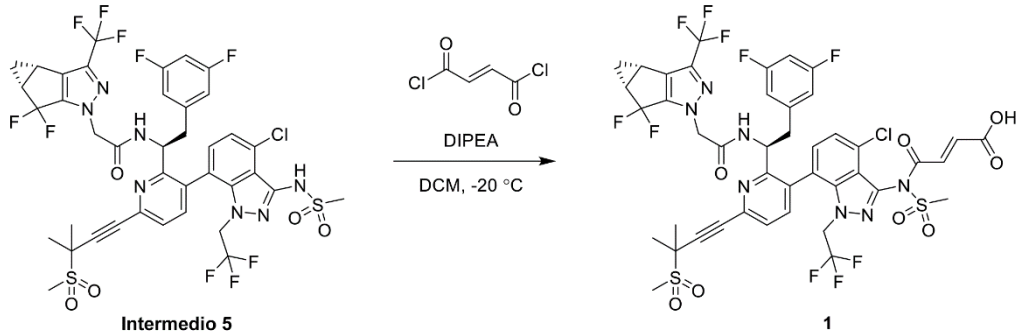
mezcla se lavó con agua (100 g). La fase orgánica se trató con una solución de hidróxido de sodio (61 mmol, 3,4 equiv.) en agua (60 g) y se calentó a 35 °C. La fase acuosa se descartó y la fase orgánica se lavó con agua (60 g) y después se destiló azeotrópicamente con 2-metiltetrahidrofurano adicional, seguido de intercambio de solvente en EtOH y destilación hasta un volumen de aproximadamente 3 ml/g. Se cargó EtOH adicional (32 g) seguido de *n*-heptano (69 g). La reacción se filtró y la torta de filtración se lavó con una mezcla de *n*-heptano (34 g) y etanol (40 g) y se secó al vacío para producir el compuesto del título **Intermedio 5E**. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,09 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,93* (d, *J* = 8,5 Hz), 7,80 – 7,72* (m), 7,71 (s, 2H), 6,99 (tt, *J* = 9,5, 2,4 Hz, 1H), 6,94 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,90* (d, *J* = 6,3 Hz), 6,69 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,57 – 6,51* (m), 6,48 – 6,40 (m, 2H), 4,90 (d, *J* = 16,5 Hz, 1H), 4,77 (d, *J* = 16,4 Hz, 1H), 4,70 (td, *J* = 8,3, 5,2 Hz, 1H), 4,63* (d, *J* = 16,5 Hz), 4,22 (dq, *J* = 16,7, 8,4 Hz, 1H), 3,90 – 3,75 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 2,92 (td, *J* = 13,8, 8,5 Hz, 2H), 2,83* (s), 2,80 (s, 3H), 2,64 – 2,51 (m, 2H), 1,74 (d, *J* = 2,2 Hz, 6H), 1,44 – 1,34 (m, 1H), 0,94 (dq, *J* = 6,0, 3,7 Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO) δ 164,39, 163,43, 163,39, 163,25, 160,94, 160,91, 160,81, 158,93, 158,22, 152,64, 151,94, 142,92, 142,72, 142,63, 142,43, 142,34, 142,19, 142,10, 142,00, 141,43, 141,14, 139,55, 139,36, 133,95, 133,56, 133,17, 132,12, 131,93, 131,68, 129,66, 129,56, 128,17, 127,91, 126,86, 126,76, 125,02, 122,35, 122,21, 122,08, 122,05, 119,93, 119,88, 119,38, 118,88, 118,18, 117,54, 117,21, 117,04, 112,18, 112,02, 111,95, 111,84, 111,78, 102,28, 102,03, 101,81, 88,14, 88,00, 84,69, 84,65, 57,33, 53,22, 52,96, 52,76, 52,44, 40,15, 39,94, 39,73, 39,52, 39,31, 39,10, 38,97, 38,89, 38,65, 35,10, 35,08, 27,86, 27,56, 27,52, 27,23, 23,19, 22,42, 22,41, 22,30, 22,28, 11,63. * *Señales que surgen del atropisómero menor.* ^{13}*Los datos de C NMR se informan para la mezcla de atropisómeros*.

Síntesis de *N*-((*S*)-1-(3-(4-cloro-3-(metilsulfonamido)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-indazol-7-il)-6-(3-metil-3-(metilsulfonil)but-1-in-1-il)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3b*S*,4a*R*)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-

tetrahidro-1*H*-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida (Intermedio 5): El **Intermedio 5E** (1,0 g) y ácido acético glacial (2,1 g) se combinaron a aproximadamente 20 °C y se agitaron hasta que se disolvieron. La solución resultante se transfirió a un reactor que contenía agua (15 g) durante aproximadamente 1 hora. La suspensión resultante se agitó adicionalmente durante aproximadamente una hora y se filtró. La torta del filtro se lavó con agua (2 x 5 g), se deshidrató, y se secó a aproximadamente 60 °C al vacío para proporcionar el compuesto del título **Intermedio 5**, que se conoce también como lentacapavir. ^{1}H NMR (400 MHz, δ_6-DMSO; mezcla de 5:1 de atropisómeros) δ 10,11* (s), 10,00 (s, 1 H), 9,25 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 8,92* (d, *J* = 8,4 Hz), 7,90* (d, *J* = 7,6 Hz), 7,81 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 7,76 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 7,32 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 7,23* (d, *J* = 8,0 Hz), 7,19* (d, *J* = 8,0 Hz), 7,02 (tt, *J* = 9,4, 2,4 Hz, 1 H), 6,94* (m), 6,86 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 6,54* (m), 6,48 (m, 2 H), 4,92 (d, *J* = 16,4 Hz, 1 H), 4,77* (d, *J* = 16,4 Hz), 4,71 (d, *J* = 16,4 Hz, 1 H), 4,68* (m), 4,51 (dq, *J* = 16,4, 8,3 Hz, 1 H), 4,19* (dq, *J* = 16,4, 8,2 Hz), 3,96 (dq, *J* = 16,8, 8,4 Hz, 1 H), 3,27 (s, 3 H), 3,24* (s), 3,17 (s, 3 H), 3,11* (dd, *J* = 13,0, 3,4 Hz), 3,02 (dd, *J* = 13,6, 5,6 Hz, 1 H), 2,95 (dd, *J* = 13,8, 8,6 Hz, 1 H), 2,92* (m), 2,60 (m, 1 H), 2,55 (m, 1 H), 1,74 (s, 6 H), 1,40 (m, 1 H), 0,96 (m, 1 H); ^{13}C NMR (100 MHz, δ_6-DMSO; mezcla de 5:1 de atropisómeros) δ 164,5, 163,4*, 162,1 (dd, *J* = 246,0, 13,4 Hz), 162,0* (dd, *J* = 246,1, 13,4 Hz), 158,8, 158,1*, 142,7 (t, *J* = 29,3 Hz), 142,3, 142,1* (m), 141,9 (t, *J* = 9,5 Hz), 141,7*, 140,2*, 140,0*, 139,8*, 139,5, 139,3, 139,2, 133,8 (q, *J* = 38,7 Hz), 132,0 (m), 131,7*, 131,1, 130,3*, 130,0, 126,8, 126,4, 126,2*, 123,0* (m), 122,9 (q, *J* = 281,7 Hz), 122,7*, 122,1, 120,7 (q, *J* = 268,3 Hz), 119,9 (t, *J* = 243,4 Hz), 119,0, 118,7*, 117,5*, 117,4, 112,0 (m), 102,1 (t, *J* = 25,6 Hz), 101,9* (m), 88,5*, 88,4, 84,5, 57,3, 52,8, 52,7, 52,4*, 50,2 (q, *J* = 33,3 Hz), 50,0 (m), 41,4*, 41,2, 39,8, 38,7, 35,1, 27,5 (dd, *J* = 35,1, 29,0 Hz), 23,2, 22,4, 22,3, 22,2*, 11,6. ***** *Señales que surgen del atropisómero menor.*

Ejemplos finales:

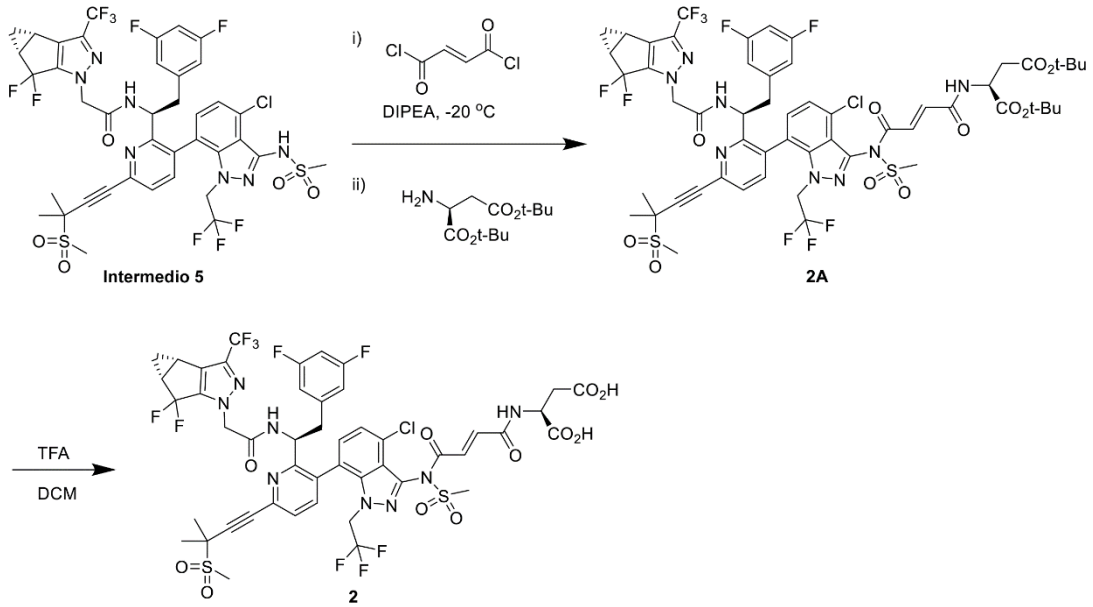
Ejemplo 1.



Intermedio 5 1

Síntesis de ácido (E)-4-(N-(4-cloro-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-6-(3-metil-3-(metilsulfonil)but-1-in-1-il)piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-il)metilsulfonamido)-4-oxobut-2-enoico (1): A una solución de cloruro de fumarilo (0,41 mmol, 1 equiv.) en 3 ml de DCM a -20 °C se añadió una solución del **Intermedio 5** (0,413 mmol) y DIPEA (12,9 mmol, 5 equiv). Cuando se observó una conversión completa, la reacción se inactivó con 1 ml de 1:1 MeCN:H_2O, después se transfirió a un embudo de decantación con 20 ml de DCM y 50 ml de H_2 O La fracción orgánica se recolectó, se secó sobre Na_2SO_4, se concentró a presión reducida, y se purificó mediante HPLC de fase inversa. Las fracciones que contenían el producto se agruparon y se liofilizaron para proporcionar el compuesto del título **1** como una mezcla de atropisómeros. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 8,87 – 8,80 (m), 8,74 – 8,64 (m), 7,97 (s), 7,92 – 7,65 (m), 7,41 – 7,28 (m), 7,26 – 7,19 (m), 6,92 – 6,79 (m), 6,82 – 6,68 (m), 6,68 – 6,54 (m), 6,56 – 6,46 (m), 6,41 – 6,35 (m), 6,31 – 6,23 (m), 6,27 (s), 4,81 – 4,66 (m), 4,61 (s), 4,14 – 3,94 (m), 3,61 – 3,53 (m), 3,50 (s), 3,26 – 3,20 (m), 3,13 – 3,03 (m), 3,06 – 2,86 (m), 2,88 – 2,83 (m), 2,48 (s), 1,84 – 1,78 (m), 1,46 – 1,35 (m) ppm. ^{19}F NMR (375 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ -63,54 – -63,69 (m), -71,75 – -71,93 (m), -72,41 – -72,58 (m), -78,26, -82,25 – -82,39 (m), -82,93 – -83,07 (m), -104,66 – -104,76 (m), -105,19 – -105,29 (m), -105,34 – -105,43 (m), -105,88 – -105,97 (m), -111,91, -112,06 – -112,30 (m) ppm. MS (*m/z*) 1066,67 $[M+H]^+$.

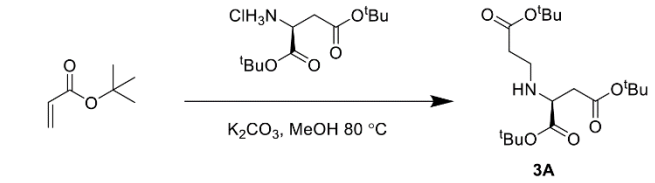
Ejemplo 2.

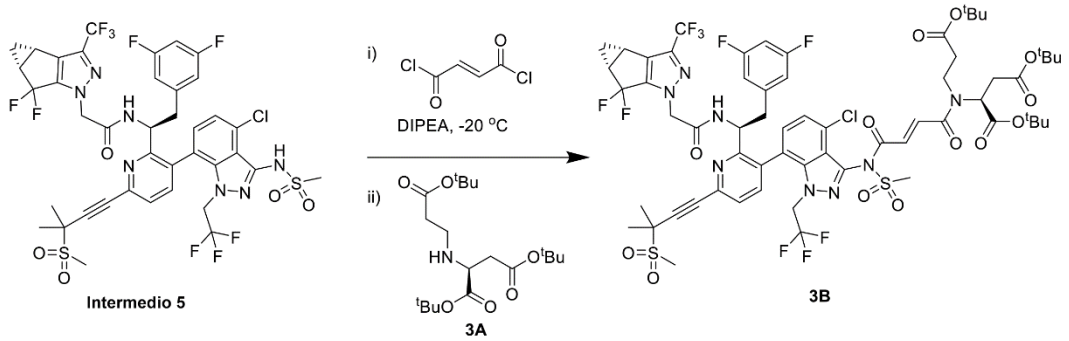


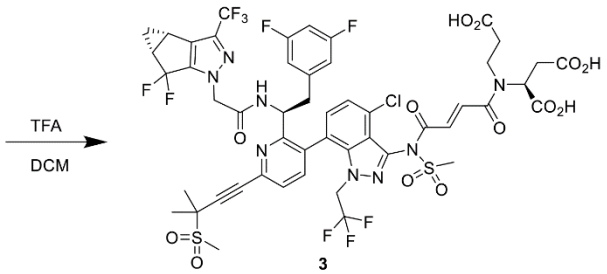
Síntesis de ((E)-4-(N-(4-cloro-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-6-(3-metil-3-(metilsulfonil)but-1-in-1-il)piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-il)metilsulfonamido)-4-oxobut-2-enoil)-L-aspartato de di-terc-butilo (2A): A una solución de cloruro de fumarilo (2,07 mmol, 2 equiv.) en 6 ml de DCM se añadió 2 ml de una solución de DCM que contenía DIPEA (5,16 mmol, 2 equiv.) y el **Intermedio 5** (1,03 mmol, 1 equiv) a -20 °C durante 5 minutos y se agitó durante 10 minutos adicionales. A la reacción se añadió después 5 ml de una solución de DCM que contenía DIPEA (7,74 mmol, 3 equiv.) y clorhidrato de L-aspartato de di-terc-butilo (3,1 mmol, 3 equiv.) como una sola porción después lo que la reacción se calentó gradualmente a temperatura ambiente durante 1 hora. Al finalizar este tiempo, los contenidos de la reacción se transfirieron a un embudo de decantación usando DCM (100 ml) y la capa orgánica se lavó sucesivamente con $NaHCO_3$ saturado (20 ml) y 1 M de HCl (20 ml). La fracción orgánica se recolectó, se secó sobre Na_2SO_4, se concentró a presión reducida, y se purificó mediante HPLC de fase inversa. Las fracciones que contenían el producto se agruparon y se liofilizaron para proporcionar el compuesto del título **2A** como una mezcla de atropisómeros. MS (*m/z*) 1294,61 $[M+H]^+$.

Síntesis de ácido ((E)-4-(N-(4-cloro-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-6-(3-metil-3-(metilsulfonil)but-1-in-1-il)piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-il)metilsulfonamido)-4-oxobut-2-enoil)-L-aspártico (2): A una solución de **2A** (0,387 mmol) en 20 ml de DCM se añadió TFA (1 ml) a temperatura ambiente. Cuando se observó una conversión completa, la reacción se concentró a presión reducida y se purificó mediante HPLC de fase inversa. Las fracciones que contenían el producto se agruparon y se liofilizaron para proporcionar el compuesto del título **2** como una mezcla de atropisómeros. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,20 (t), 9,03 (dd), 7,91 – 7,86 (m), 7,86 – 7,71 (m), 7,51 (d), 7,33 – 7,21 (m), 7,09 – 6,95 (m), 6,60 – 6,39 (m), 4,88 (d), 4,82 – 4,66 (m), 4,66 – 4,48 (m), 4,16 (m), 3,65 (s), 3,62 (s), 3,13 – 2,88 (m), 2,75 – 2,54 (m), 1,75 (d), 1,44 – 1,34 (m), 1,05 – 0,90 (m) ppm. ^{19}F NMR (375 MHz, DMSO-d_6) δ -60,86 (d), -69,33 – -69,92 (m), -75,66, -79,64 – -81,09 (m), -102,75 – -103,38 (m), -103,43 – -104,06 (m), -110,40 – -110,97 (m) ppm. MS (*m/z*): 1181,11 $[M+H]^+$.

Ejemplo 3.







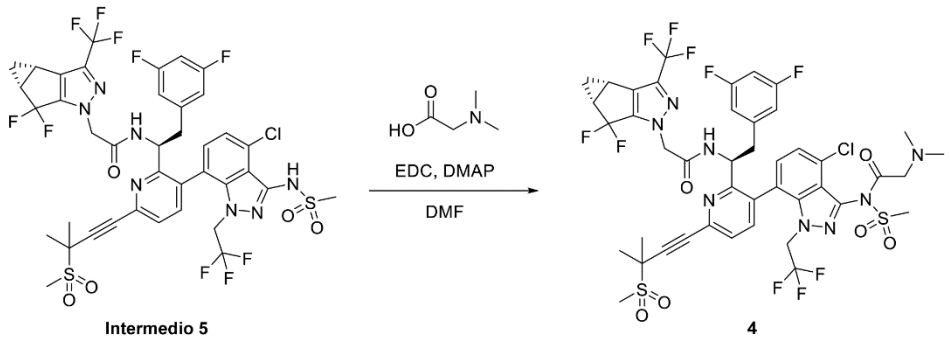
Síntesis de (2S)-2-[(3-terc-butoxi-3-oxo-propil)amino]butanodioato de diterc-butilo (3A): En un matraz se agregó cloruro de [(1S)-3-terc-butoxi-1-terc-butoxicarbonil-3-oxo-propil]amonio (28 mmol), acrilato de terc-butilo (284 mmol), carbonato de potasio (28 mmol), y MeOH (57 ml). La reacción se selló, se calentó a 80 °C, y se agitó durante 16 horas. Al finalizar, la reacción se concentró y se disolvió en EtOAc (150 ml). La reacción se transfirió a un embudo de decantación y se extrajo con agua (50 ml). La fracción orgánica se recolectó, se secó sobre Na_2SO_4, se concentró, y se purificó mediante cromatografía de sílice. Las fracciones que contenían el producto se agruparon y se concentraron para producir el compuesto del título **3A**. MS (*m/z*): 374,30 $[M+H]^+$.

Síntesis de N-(3-(terc-butoxi)-3-oxopropil)-N-((E)-4-(N-(4-cloro-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-6-(3-metil-3-(metilsulfonil)but-1-in-1-il)piridin-3-il)-1-(2,2,2-

trifluoroetil)-1H-indazol-3-il)metilsulfonamido)-4-oxobut-2-enoil)-L-aspartato de di-terc-butilo (3B): A una solución a -20 °C de cloruro de fumarilo (6,2 mmol) y DCM (15 ml) se añadió una solución de **3A** (3,1 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (6,2 mmol) en DCM (15 ml). La reacción se selló, se enfrió a -20 °C, y se agitó durante 10 minutos. Después, se añadió una solución de (2S)-2-[(3-terc-butoxi-3-oxo-propil)amino]butanodioato de diterc-butilo (9,3 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (9,3 mmol) en DCM (15 ml) a la reacción. La reacción se selló, se enfrió a -20 °C, y se agitó durante 10 minutos. Al finalizar, la reacción se diluyó con DCM (250 ml). La reacción se transfirió a un embudo de decantación y se extrajo con agua (100 ml) y 1 M HCl (100 ml). La fracción orgánica se recolectó, se secó sobre Na_2SO_4, y se concentró para producir el compuesto del título **3B** como una mezcla de atropisómeros. MS (*m/z*): 1421,50 $[M+H]^+$.

Síntesis de ácido N-(2-carboxietil)-N-((E)-4-(N-(4-cloro-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-6-(3-metil-3-(metilsulfonil)but-1-in-1-il)piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-il)metilsulfonamido)-4-oxobut-2-enoil)-L-aspártico (3): A un matraz se añadió **3B** (3,1 mmol) y 6:4 de TFA/DCM (40 ml). La reacción se selló y se agitó durante 1 hora. Al finalizar, la mezcla de reacción se concentró, se diluyó en DMF, se filtró, y se purificó mediante HPLC de fase inversa. Las fracciones que contenían el producto se agruparon y liofilizaron para producir el compuesto del título **3** como una mezcla de atropisómeros. ^{1}H NMR (400 MHz, CD3CN) δ 7,75 (dd), 7,65 (d), 7,55 (dd), 7,45 (d), 7,41 – 7,19 (m), 6,77 (td), 6,70 (d), 6,56 – 6,37 (m), 6,32 (t), 5,11 – 4,04 (m), 3,81 – 3,70 (m), 3,70 – 3,51 (m), 3,17 (s), 3,13 – 2,83 (m), 2,67 – 2,56 (m), 2,56 – 2,44 (m), 2,09 (s), 1,78 (s), 1,39 (p), 1,13 – 1,08 (m), 1,07 – 1,01 (m). ^{19}F NMR (377 MHz, CD3CN) δ -62,55 – -62,78 (m), -69,98 – -72,46 (m), -77,35, -80,63 – -82,29 (m), -104,78 (ddd), -112,00 (d). MS (*m/z*): 1253,20 $[M+H]^+$.

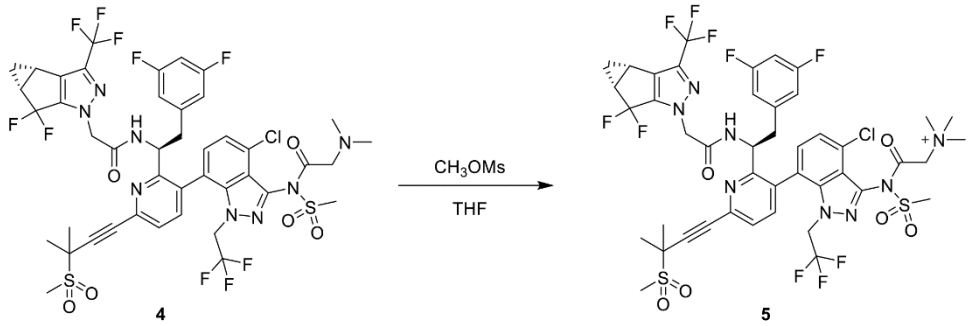
Ejemplo 4.



Intermedio 5 4

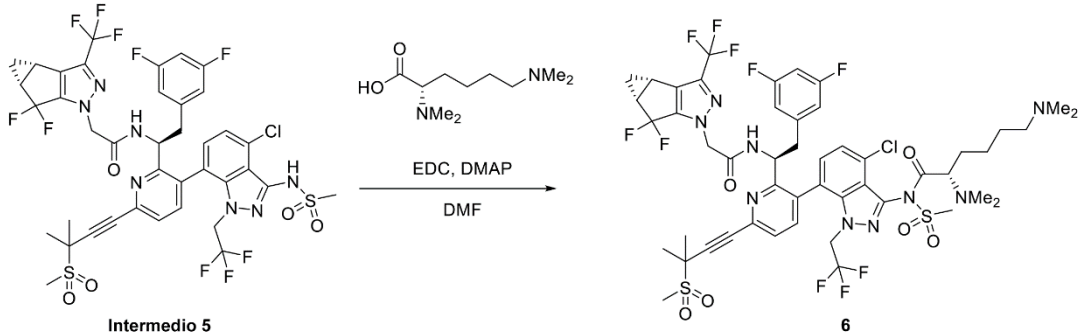
Síntesis de N-(4-cloro-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-6-(3-metil-3-(metilsulfonil)but-1-in-1-il)piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-il)-2-(dimetilamino)-N-(metilsulfonil)acetamida (4): A una solución del **Intermedio 5** (0,124 mmol) y dimetilglicina (0,372 mmol) en DMF (1,5 ml) se añadió clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,372 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (0,372 mmol). La reacción se agitó a 60 °C. Al finalizar, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en solución acuosa de NH_4Cl saturado. El producto crudo se recolectó por filtración al vacío y se purificó mediante HPLC de fase inversa. Las fracciones que contenían el producto se agruparon y se liofilizaron para proporcionar el compuesto del título **4** como una mezcla de atropisómeros. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 9,11 (d, J = 9,4 Hz), 8,13 – 7,87 (m), 7,84 – 7,61 (m), 7,51 – 7,10 (m), 6,97 – 6,51 (m), 6,41 – 6,13 (m,), 5,06 – 4,90 (m), 4,85 – 4,64 (m), 4,63 – 4,29 (m), 4,11 – 3,91 (m), 3,89 – 3,73 (m), 3,71 – 3,45 (m), 3,23 (s), 3,17 – 2,84 (m), 2,72 (s), 2,65 – 2,33 (m), 1,82 (d, J = 2,4 Hz), 1,46 (q, J = 7,1 Hz), 1,22 – 0,96 (m) ppm. MS (*m/z*) 1054,74 $[M+H]^+$.

Ejemplo 5.



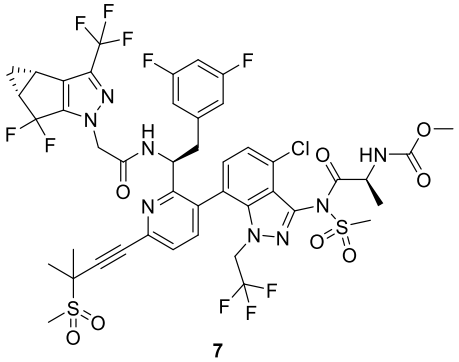
Síntesis de 2-(N-(4-cloro-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-6-(3-metil-3-(metilsulfonil)but-1-in-1-il)piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-il)metilsulfonamido)-N,N,N-trimetil-2-oxoetan-1-aminio (5): A una solución de **4** (0,057 mmol) en THF (2 ml) se añadió metanosulfonato de metilo (0,114 mmol) a temperatura ambiente. Después de dos horas, se añadió más metanosulfonato de metilo (0,114 mmol) y la reacción se calentó hasta 65 °C durante la noche. Al finalizar, la reacción se concentró a presión reducida y el producto se precipitó del éter dietílico para proporcionar el compuesto del título **5** después de la recolección por filtración. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-*d4*) δ 9,09 (d, J = 9,3 Hz), 8,08 – 7,60 (m), 7,56 – 7,18 (m), 6,94 – 6,59 (m), 6,29 (d, J = 7,3 Hz), 5,19 – 4,87 (m), 4,72 (dd, J = 15,6, 7,8 Hz), 4,60 – 4,21 (m), 4,22 – 3,78 (m), 3,67 (d, J = 4,8 Hz), 3,58 (d, J = 2,9 Hz), 3,49 – 3,34 (m), 3,22 (d, J = 3,6 Hz), 3,15 (s, 9H), 3,12 (s), 3,09 – 2,71 (m), 2,69 (s), 2,66 – 2,33 (m), 1,81 (d, J = 4,7 Hz), 1,57 – 1,35 (m), 1,15 – 0,91 (m) ppm. MS (*m/z*) 1067,30 $[M+H]^{+}$.

Ejemplo 6.



Síntesis de (S)-N-(4-cloro-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-6-(3-metil-3-(metilsulfonil)but-1-in-1-il)piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-il)-2,6-bis(dimetilamino)-N-(metilsulfonil)hexanamida (6): A una solución del **Intermedio 5** (0,103 mmol), N^2,N^2,N^6,N^6-tetrametil-L-lisina (0,310 mmol, 3 equiv.) y DMAP (0,310 mmol, 3 equiv) en DMF (2 ml) se le agregó un EDC (0,310 mmol, 3 equiv). Cuando la reacción se completó, la mezcla se filtró y después se purificó mediante HPLC de fase inversa. Las fracciones que contenían el producto se agruparon y se liofilizaron para proporcionar el compuesto del título **6** como una mezcla de atropisómeros. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 10,14 (s, 1H), 9,69 (s, 1H), 9,36 – 9,29 (m, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,90 – 7,78 (m, 2H), 7,54 – 7,47 (m, 1H), 7,27 (s), 7,24 – 7,17 (m, 1H), 7,04 – 6,93 (m, 1H), 6,68 – 6,61 (m), 6,54 – 6,46 (m, 2H), 4,98 – 4,89 (m, 1H), 4,78 – 4,65 (m, 1H), 4,52 – 4,43 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,09 – 3,02 (m, 3H), 3,02 – 2,95 (m, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,76 (d, J = 20,0 Hz, 9H), 2,61 (s), 1,75 (s, 6H), 1,47 – 1,39 (m, 1H), 1,10 (s, 1H), 1,02 – 0,91 (m, 4H) ppm. ^{19}F NMR (375 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ -60,72 – -60,92 (m), -60,95, -69,09 – -69,24 (m), -69,56, -74,37, -75,63 – -75,84 (m), -79,81 – -79,98 (m), -80,49 – -80,65 (m), -103,73 – -103,93 (m), -110,99 ppm. MS (*m/z*) 1152,10 $[M+H]^+$.

Ejemplo 7.

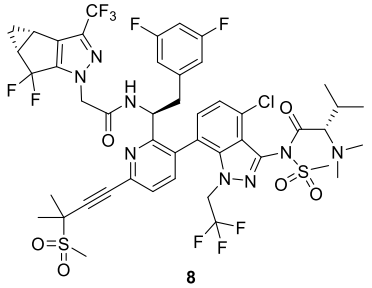


7

Síntesis de ((S)-1-(N-(4-cloro-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-6-(3-metil-3-

(metilsulfonil)but-1-in-1-il)piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-il)metilsulfonamido)-1-oxopropan-2-il)carbamato de metilo (7): Se preparó una mezcla atropisomérica del compuesto del título de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **6** del Ejemplo 6 usando Moc-L-alanina en lugar de N^2,N^2,N^6,N^6-tetrametil-L-lisina. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 9,31 – 9,17 (m), 7,92 – 7,85 (m), 7,86 – 7,76 (m), 7,47 – 7,39 (m), 7,36 – 7,28 (m), 7,15 – 7,09 (m), 7,08 – 6,98 (m), 6,86 – 6,73 (m), 6,58 – 6,51 (m), 6,46 – 6,33 (m), 5,13 – 4,97 (m), 4,95 – 4,82 (m), 4,76 – 4,57 (m), 4,05 – 3,90 (m), 3,62 – 3,56 (m), 3,54 (s), 3,55 – 3,49 (m), 3,48 (s), 3,38 – 3,31 (m), 3,29 (s), 3,30 – 3,25 (m), 3,11 – 2,99 (m), 2,99 – 2,87 (m), 2,66 – 2,54 (m), 1,76 (s), 1,77 – 1,72 (m), 1,47 – 1,37 (m), 1,13 – 0,98 (m), 0,99 – 0,88 (m) ppm. ^{19}F NMR (375 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ -60,63 – -61,37 (m), -69,09 – -70,30 (m), -75,35, -79,66 – -80,01 (m), -80,26 – -80,68 (m), -102,79, -103,47, -110,56 – -111,21 (m) ppm. MS (*m/z*) 1098,82 $[M+H]^+$.

Ejemplo 8.

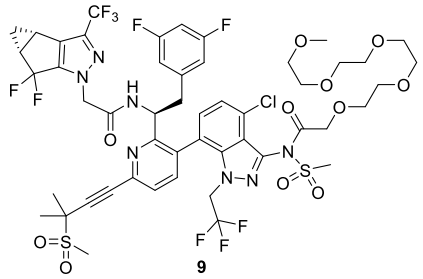


8

Síntesis de N-(4-cloro-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-6-(3-metil-3-(metilsulfonil)but-1-in-1-il)piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-il)-2-(dimetilamino)-3-metil-N-(metilsulfonil)butanamida (8): Se preparó una mezcla de atropisómeros del compuesto del título de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **6**del Ejemplo 6 usando *N*,*N*-dimetil-L-serina en lugar de N^2,N^2,N^6,N^6-tetrametil-L-lisina. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-*d*$_4$) δ 9,32 (d), 7,94 (dd), 7,88 – 7,77 (m), 7,56 – 7,43 (m), 6,91 – 6,81 (m), 6,39 – 6,25 (m), 4,77 – 4,61 (m), 4,01 (dq), 3,82 – 3,72 (m), 3,67 – 3,61 (m), 3,37 (s), 3,26 (s), 3,08 (dd), 3,02 – 2,88 (m), 2,69 (s), 2,62 – 2,48 (m), 2,18 (h), 2,05 (s), 1,87 – 1,79 (m), 1,55 – 1,38 (m), 1,19 (dq),

1,16 – 1,03 (m) ppm. ^{19}F NMR (375 MHz, metanol-d_4) δ -63,40 – -63,73 (m), -70,96 (t), -71,92, -72,42 (t), -77,85, -81,70 (d), -82,25 – -82,72 (m), -105,07 (d), -105,76 (d), -111,76 – -112,26 (m) ppm. MS (*m/z*): 1096,146 $[M+H]^+$.

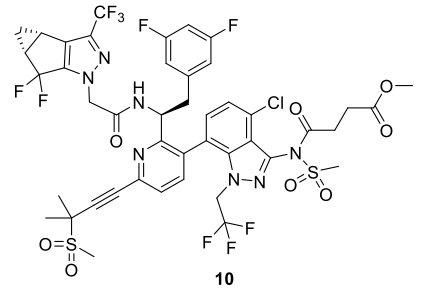
Ejemplo 9.



9

Síntesis de N-(4-cloro-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-6-(3-metil-3-(metilsulfonil)but-1-in-1-il)piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-il)-N-(metilsulfonil)-2,5,8,11,14-pentaoxahexadecan-16-amida (9): Se preparó una mezcla de atropisómeros del compuesto del título de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **6** del Ejemplo 6 usando ácido 2,5,8,11,14-pentaoxahexadecan-16-oico en lugar de N^2,N^2,N^6,N^6-tetrametil-L-lisina. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 8,98 – 8,84 (m), 7,89 – 7,70 (m), 7,74 – 7,65 (m), 7,42 – 7,15 (m), 6,84 – 6,67 (m), 6,62 – 6,44 (m), 6,37 – 6,24 (m), 4,92 – 4,52 (m), 4,18 – 4,03 (m), 4,02 – 3,72 (m), 3,66 – 3,46 (m), 3,50 – 3,37 (m), 3,41 – 3,31 (m), 3,26 – 3,20 (m), 3,19 – 3,01 (m), 3,02 – 2,87 (m), 2,61 – 2,44 (m), 1,85 – 1,79 (m), 1,48 – 1,37 (m), 1,32 – 1,26 (m), 1,11 – 0,99 (m) ppm. MS (*m/z*): 1217,55 $[M+H]^+$.

Ejemplo 10.

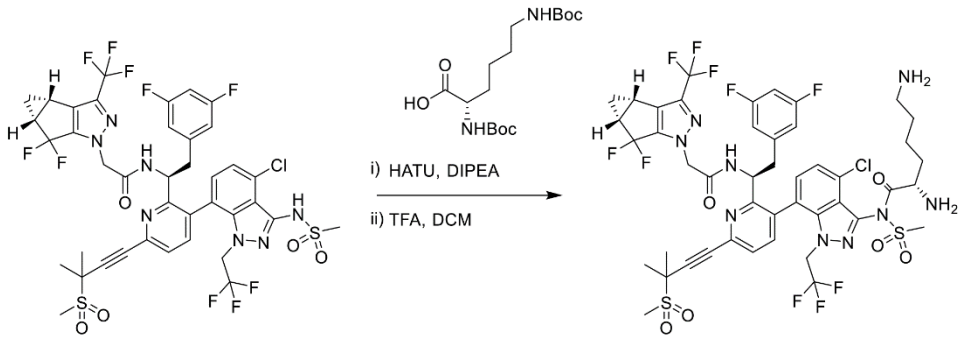


10

Síntesis de 4-(N-(4-cloro-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-

c]pirazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-6-(3-metil-3-(metilsulfonil)but-1-in-1-il)piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-il)metilsulfonamido)-4-oxobutanoato de metilo (10): Se preparó una mezcla de atropisómeros del compuesto del título de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **6** del Ejemplo 6 usando monoéster de mono-metil éster de ácido succínico en lugar de N^2,N^2,N^6,N^6-tetrametil-L-lisina. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 9,17 (dd), 7,93 (d), 7,82 (d), 7,49 (t), 7,07 – 6,96 (m), 6,90 (d), 6,45 (ddd), 4,96 (d), 4,91 – 4,74 (m), 4,70 – 4,50 (m), 3,98 (dt), 3,28 (s), 3,07 – 2,84 (m), 2,44 – 2,32 (m), 2,24 (dd), 1,75 (d), 1,41 (q), 0,98 (s). ppm. ^{19}F NMR (375 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ -60,94 (d), -69,55 (t), -69,92 (t), -74,87, -79,83 (dd), -80,50 (dd), -103,25 (dd), -103,92 (dd), -110,74 (dt) ppm. MS (*m/z*) 1082,50 $[M+H]^+$.

Ejemplo 11.

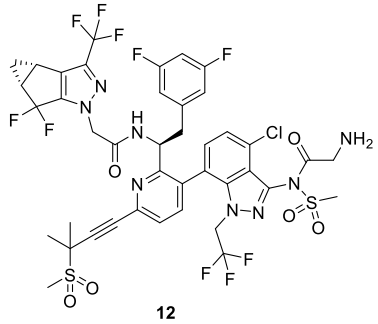


Intermedio 5 — 11

Síntesis de (S)-2,6-diamino-N-(4-cloro-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-6-(3-metil-3-(metilsulfonil)but-1-in-1-il)piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-il)-N-(metilsulfonil)hexanamida (11): A una solución del **Intermedio 5** (0,0516 mmol) y Boc-L-Lys-(Boc)-OH (0,103 mmol) en 1 ml de DMF se añadió HATU (0,155 mmol) y DIPEA (0,258 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche, después se diluyó con DCM (1 ml) y se añadió TFA (1 ml). Al finalizar, la reacción se filtró y se purificó mediante HPLC de fase inversa. Las fracciones que contenían el producto se agruparon y se liofilizaron para proporcionar el compuesto del título **11** como una mezcla de atropisómeros. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-*d4*) δ 7,96 – 7,65 (m), 7,56 –

7,13 (m), 6,93 – 6,70 (m), 6,66 (m), 6,49 (d), 6,29 (dd), 5,00-4,53 m), 4,49 – 3,82 (m), 3,68 (d), 3,57 (s), 3,47 (s), 3,22 (q), 3,17 – 2,64 (m), 2,63 – 2,38 (m), 2,07 – 1,88 (m), 1,81 (d), 1,72-1,57 m), 1,58-1,36 (m), 1,33 – 0,93 (m) ppm. MS (*m/z*) 1096,15 $[M+H]^+$.

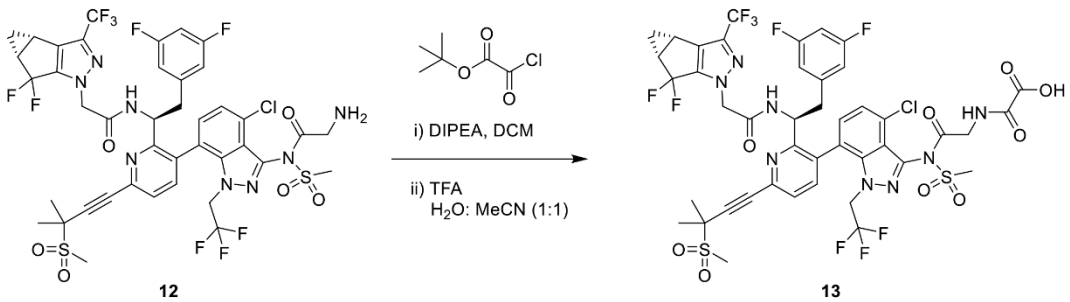
Ejemplo 12.



12

Síntesis de 2-amino-N-(4-cloro-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-6-(3-metil-3-(metilsulfonil)but-1-in-1-il)piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-il)-N-(metilsulfonil)acetamida (12): Se preparó una mezcla atropisomérica del compuesto del título de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **11** del Ejemplo 11 usando Boc-Gli-OH en lugar de Boc-L-Lys-(Boc)-OH. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 9,08 (d), 8,91 (d), 7,82 (d), 7,71 (dd), 7,54 – 7,06 (m), 6,85 – 6,75 (m), 6,69 (d), 6,58 (d), 6,38 – 6,08 (m), 4,83 – 4,48 (m), 4,07 (dt), 4,00 – 3,69 (m), 3,68 – 3,46 (m), 3,22 (s), 3,09 (ddd), 2,92 (dt), 2,67 – 2,35 (m), 1,81 (d), 1,61 – 1,30 (m), 1,05 (s) ppm. MS (*m/z*) 1025,04 $[M+H]^+$.

Ejemplo 13.

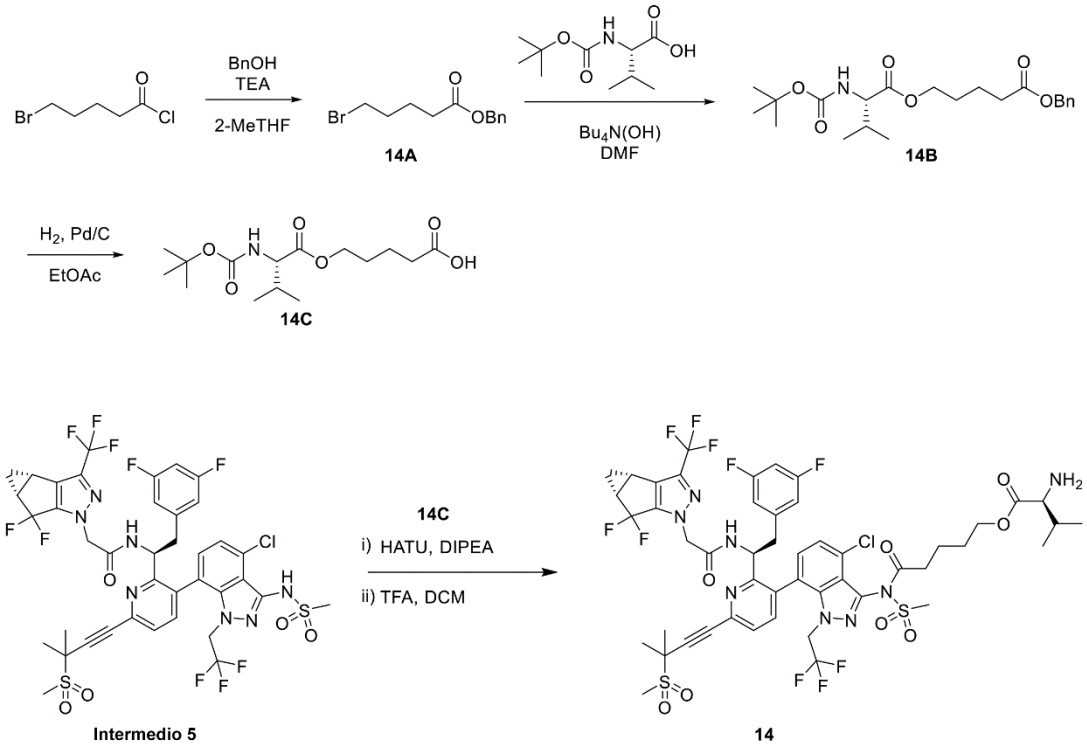


12 13

Síntesis de ácido 2-((2-(N-(4-cloro-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-

il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-6-(3-metil-3-(metilsulfonil)but-1-in-1-il)piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-il)metilsulfonamido)-2-oxoetil)amino)-2-oxoacético (13): A una solución de **12** (0,006 mmol) en DCM (0,5 ml) se añadió DIPEA (0,088 mmol) seguido de *terc*-butil-2-cloro-2-oxoacetato (0,053 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 10 minutos. A continuación, se añadió ácido trifluoroacético (0,653 mmol) con otros 10 minutos de agitación, momento en el que la reacción se diluyó con 1:1 de H_2O:MeCN (1 ml). Los contenidos de la reacción se transfirieron después a un embudo de decantación con DCM (15 ml) y se lavaron una vez con 1 M HCl (20 ml). La fracción orgánica se recolectó, se secó sobre Na_2SO_4, se concentró a presión reducida, y se purificó mediante HPLC de fase inversa. Las fracciones que contenían el producto se agruparon y se liofilizaron para proporcionar el compuesto del título **13** como una mezcla de atropisómeros. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 9,11 (d), 7,81 (d), 7,73 (d), 7,25 (d), 6,84 – 6,74 (m), 6,46 (d), 6,29 (d), 3,88 (td), 3,79 (d), 3,68 – 3,51 (m), 3,45 (s), 3,32 – 3,16 (m), 3,05 – 2,95 (m), 1,84 (d), 1,47 (q), 1,20 (t), 1,07 (d) ppm. ^{19}F NMR (375 MHz, metanol-d_4) δ -63,56, -63,62 (d), -63,65, -72,24, -72,62 (t), -77,65, -82,36, -83,07, -105,76 (d), -106,45 (d), -112,44 (t) ppm. MS (*m/z*) 1097,401 $[M+H]^+$.

Ejemplo 14.



Síntesis de 5-bromopentanoato de bencilo (14A): Una mezcla de alcohol bencílico (2,59 ml, 25,1 mmol), trietilamina (25,1 mmol) y 2-metil THF (3 ml) se enfrió hasta 0 °C. Se añadió cloruro de 5-bromopentanoilo (25,1 mmol) por goteo durante 5 minutos. La agitación continuó a 0 °C durante 30 min y después a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (50 ml), se lavó con agua y salmuera, y se evaporó a presión reducida, y después se purificó mediante cromatografía en gel de sílice. Las fracciones que contenían el producto se agruparon y se concentraron para proporcionar el compuesto del título **14A**.

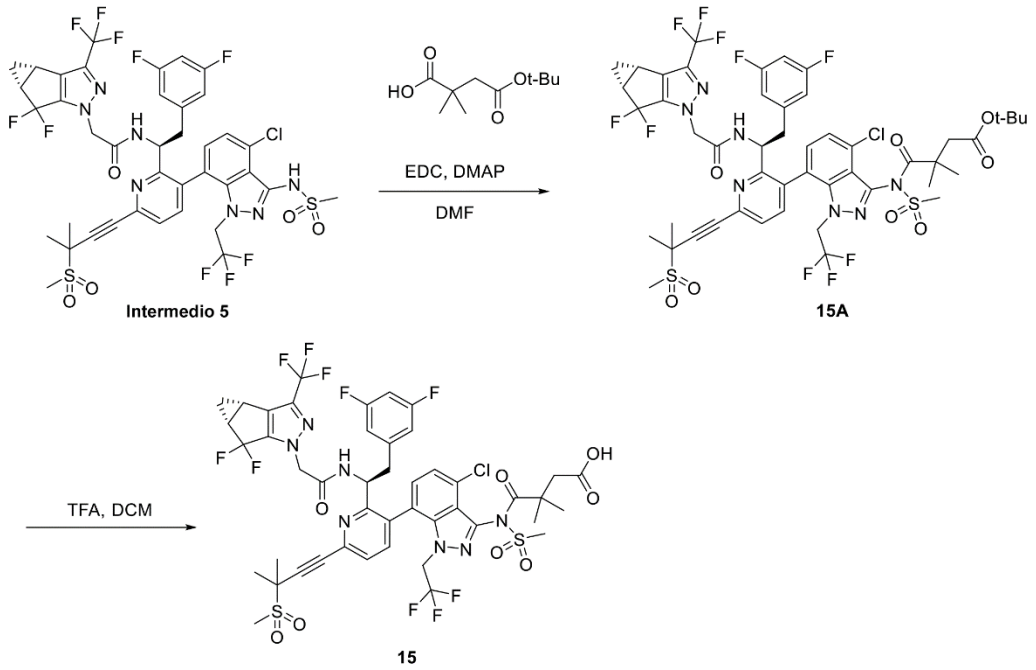
Síntesis de 5-(((terc-butoxicarbonil)-L-valil)oxi)pentanoato de bencilo (14B): Boc-L-valina (5,98 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (5 ml). Se añadió hidróxido de tetrabutilamonio (40 % de solución en agua, 5,98 mmol). La mezcla se evaporó al vacío y se azeotropó cuatro veces con tolueno. El residuo se disolvió en DMF (15 ml) y se añadió **14A** (4,79 mmol). |La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos días, después se diluyó con acetato de etilo (100 ml), se lavó con agua y salmuera, se colocó a presión reducida, después se purificó mediante cromatografía en gel de sílice

(que se eluyó con 0 – 50 % de acetato de etilo/hexano). Las fracciones que contenían el producto se agruparon y se concentraron para proporcionar el compuesto del título **14B**.

Síntesis de ácido 5-(((terc-butoxicarbonil)-L-valil)oxi)pentanoico (14C): 14B (3,94 mmol) se disolvió en 20 ml de acetato de etilo y 20 ml de etanol. Se añadió paladio sobre carbono (0,2 g) y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 20 minutos. Después de purgar con nitrógeno, la mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite®. La reacción se evaporó a presión reducida para producir el compuesto del título **14C**, que se usó sin purificación. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5,05 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,23 – 4,11 (m, 3H), 2,43 – 2,35 (m, 2H), 2,17 – 2,04 (m, 1H), 1,76 – 1,66 (m, 4H), 1,43 (s, 9H), 0,92 (d, 6,9 Hz, 3H), 0,88 (d, 6,9 Hz, 3H) ppm.

Síntesis de ((1s,3R)-3-amino-N-(4-cloro-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-6-(3-metil-3-(metilsulfonil)but-1-in-1-il)piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-il)-N-(metilsulfonil)ciclobutano-1-carboxamida) (14): Se preparó una mezcla atropisomérica del compuesto del título de acuerdo con el método de dos etapas presentado para la síntesis del compuesto **11** del Ejemplo 11 usando el compuesto **14C** en el lugar de Boc-L-Lys-(Boc)-OH. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,07 (d), 8,29 – 8,21 (m), 7,99 – 7,72 (m), 7,48 – 7,22 (m), 7,03 – 6,85 (m), 6,60 – 6,31 (m), 5,00 – 4,51 (m), 4,16 – 3,85 (m), 3,51 (s), 2,99 – 2,84 (m), 2,59 – 2,49 (m), 2,24 – 1,84 (m), 1,63 – 1,24 (m), 0,98 – 0,87 (m) ppm. MS (*m/z*): 1167,31 $[M+H]^+$.

Ejemplo 15.

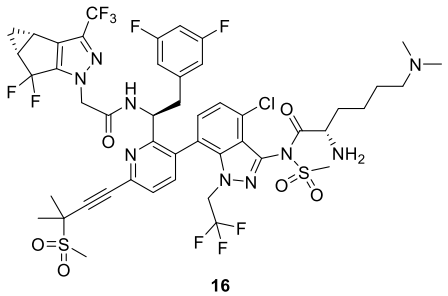


Síntesis de 4-(N-(4-cloro-7- (2-((S)-1-(2-((3bS, 4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-6-(3-metil-3-(metilsulfonil)but-1-in-1-il)piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-il)metilsulfonamido)-3,3-dimetil-4-oxobutanoato de terc-butilo (15A): A una solución del **Intermedio 5** (0,103 mmol), ácido 3-*terc*-butoxi-2,2-dimetil-4-oxobutanoico (0,310 mmol, 3 equiv), y DMAP (0,310 mmol, 3 equiv) en DMF (2 ml) se añadió EDC (0,310 mmol, 3 equiv). Cuando la reacción se completó, la mezcla se filtró y después se purificó mediante HPLC de fase inversa. Las fracciones que contenían el producto se agruparon y se liofilizaron para proporcionar el compuesto del título **15A** como una mezcla de atropisómeros. MS (*m/z*) 1095,4 $[M\text{-}tBu]^+$.

Síntesis de ácido 4-(N-(4-cloro-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-6-(3-metil-3-(metilsulfonil)but-1-in-1-il)piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-il)metilsulfonamido)-3,3-dimetil-4-oxobutanoico (15): A una solución de **15A** (0,052 mmol) en DCM (2 ml) se añadió

ácido trifluoroacético (0,1 ml) con agitación. Cuando se observó una conversión completa, la reacción se concentró a presión reducida y se purificó mediante HPLC de fase inversa. Las fracciones que contenían el producto se agruparon y se liofilizaron para proporcionar el compuesto del título **15** como una mezcla de atropisómeros. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 10,01 (s), 9,22 (dd), 9,08 (d), 7,98 (d), 7,94 – 7,78 (m), 7,77 (d), 7,50 (dd), 7,36 – 7,16 (m), 7,09 – 6,91 (m), 6,87 (d), 6,58 – 6,46 (m), 6,47 (d), 6,35 – 6,27 (m), 5,07 – 4,83 (m), 4,82 – 4,44 (m), 3,98 (dq), 3,62 – 3,50 (m), 3,31 – 3,21 (m), 3,17 (s), 3,07 – 2,80 (m), 2,58 (dt), 2,13 (s), 1,78 – 1,72 (m), 1,41 (q), 1,33 (s), 1,16 (s), 1,15 – 1,04 (m), 1,02 – 0,93 (m), 0,74 (d) ppm. ^{19}F NMR (375 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ -60,77 – -61,01 (m), -69,41 (t, J = 8,5 Hz), -69,55 – -69,91 (m), -70,12 (t, J = 8,5 Hz), -74,94, -79,82 (d, J = 12,7 Hz), -80,24 (d, J = 12,8 Hz), -80,48 (t, J = 14,6 Hz), -80,91 (d, J = 13,1 Hz), -102,48 (d, J = 10,9 Hz), -102,61, -103,11 (dd, J = 32,6, 10,3 Hz), -103,76 (t, J = 9,9 Hz), -110,51 – -110,64 (m), -110,72 – -111,01 (m) ppm. MS (*m/z*) 1097,30 $[M+H]^+$.

Ejemplo 16.

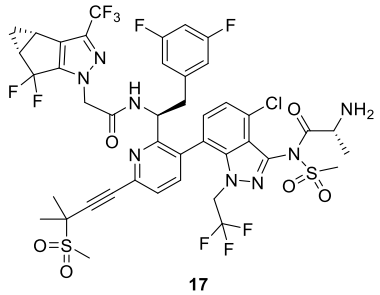


16

Síntesis de ((S)-2-amino-N-(4-cloro-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-6-(3-metil-3-(metilsulfonil)but-1-in-1-il)piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-il)-6-(dimetilamino)-N-(metilsulfonil)hexanamida) (16): Se preparó una mezcla atropisomérica del compuesto del título de acuerdo con el método de dos etapas presentado para la síntesis del compuesto **15** del Ejemplo 15 usando ácido (2S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-6-(dimetilamino)hexanoico en lugar de ácido 3-*terc*-butoxi-2,2-dimetil-4-oxobutanoico. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-*d4*) δ 9,14 – 8,95

(m), 7,95 – 7,76 (m), 7,75 (dt), 7,54 – 7,35 (m), 6,88 – 6,63 (m), 6,35 (d), 6,28 (d), 4,18 (dt), 3,72 (s), 3,65 – 3,53 (m), 3,26 (d), 3,25 (s), 3,20 – 2,94 (m), 2,89 (d), 2,67 (s), 2,55 (d), 1,84 (s), 1,46 (dt), 1,17 – 1,03 (m) ppm. MS (*m/z*): 1124,55 $[M+H]^+$.

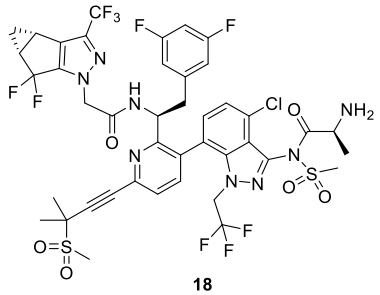
Ejemplo 17.



17

Síntesis de ((S)-2-amino-N-(4-cloro-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-6-(3-metil-3-(metilsulfonil)but-1-in-1-il)piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-il)-N-(metilsulfonil)propenamida) (17): Se preparó una mezcla atropisomérica del compuesto del título de acuerdo con el método de dos etapas presentado para la síntesis del compuesto **15** del Ejemplo 15 usando ácido (2R)-2-(terc-butoxicarbonilamino)propanoico en lugar de ácido 3-*terc*-butoxi-2,2-dimetil-4-oxobutanoico. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-*d4*) δ 9,10 (d), 8,98 (d), 7,97 – 7,67 (m), 7,39 (d), 6,82 (tt), 6,73 (d), 6,30 (h), 4,76 (d), 4,60 – 4,46 (m), 4,23 (), 4,05 (ddt), 3,88 (d), 3,75 (d), 3,63 (d), 3,54 (s), 3,26 (s), 3,17 – 3,04 (m), 3,04 – 2,86 (m), 2,75 (d), 2,54 (d), 1,85 (d), 1,84 (s), 1,84 (s), 1,47 (dt), 1,08 (s), 1,17 – 1,04 (m) ppm. MS (*m/z*): 1040,54 $[M+H]^+$.

Ejemplo 18.

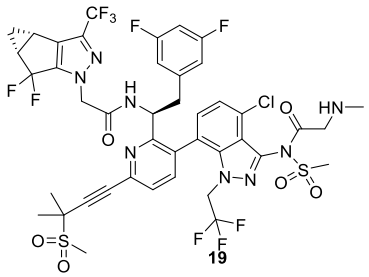


18

Síntesis de (S)-2-amino-N-(4-cloro-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-

1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-6-(3-metil-3-(metilsulfonil)but-1-in-1-il)piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-il)-N-(metilsulfonil)propenamida (18): Se preparó una mezcla atropisomérica del compuesto del título de acuerdo con el método de dos etapas presentado para la síntesis del compuesto **15** del Ejemplo 15 usando *N*-(terc-butoxicarbonil)-L-alanina en lugar de ácido 3-*terc*-butoxi-2,2-dimetil-4-oxobutanoico. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,32 – 9,21 (m), 8,43 (s), 7,91 – 7,75 (m), 7,59 – 7,53 (m), 7,50 – 7,42 (m), 7,12 – 6,98 (m), 6,84 – 6,77 (m), 6,51 – 6,43 (m), 5,06 – 4,97 (m), 4,93 – 4,84 (m), 4,83 – 4,70 (m), 4,72 – 4,58 (m), 4,46 (s), 4,12 – 3,97 (m), 3,85 (s), 3,28 (s), 3,30 – 3,25 (m), 3,16 – 3,06 (m), 3,02 – 2,92 (m), 2,64 – 2,58 (m), 1,76 (s), 1,77 – 1,72 (m), 1,49 – 1,35 (m), 1,20 – 1,07 (m), 1,01 – 0,94 (m) ppm. ^{19}F NMR (375 MHz, DMSO-d_6) δ -60,62 – -61,12 (m), -69,34 – -69,98 (m), -74,09 – -74,45 (m), -79,53 – -79,97 (m), -80,21 – -80,65 (m), -102,83, -103,50, -110,56 ppm. MS (*m/z*) 1039,51 $[M+H]^+$.

Ejemplo 19.

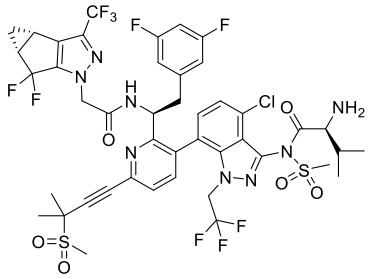


19

Síntesis de (N-(4-cloro-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-6-(3-metil-3-(metilsulfonil)but-1-in-1-il)piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-il)-2-(metilamino)-N-(metilsulfonil)acetamida) (19): Se preparó una mezcla atropisomérica del compuesto del título de acuerdo con el método de dos etapas presentado para la síntesis del compuesto **15** del Ejemplo 15 usando ácido 2-[terc-butoxicarbonil(metil)amino]acético en lugar de ácido 3-*terc*-butoxi-2,2-dimetil-4-oxobutanoico. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-*d4*) δ 9,10 (d), 8,98 (dd), 7,97 – 7,67 (m), 7,39 (dd), 6,82 (tt), 6,73 (dd), 6,30 (h), 4,76 (d), 4,60 – 4,46 (), 4,23 (s), 4,05

(ddt), 3,88 (), 3,75 (d), 3,63 (d), 3,54 (s), 3,26 (s), 3,17 – 3,04 (m), 3,04 – 2,86 (m), 2,75 (d), 2,54 (d), 1,85 (d), 1,84 (s), 1,84 (s), 1,47 (dt), 1,08 (s), 1,17 – 1,04 (m) ppm. MS (*m/z*): 1039,23 $[M+H]^+$.

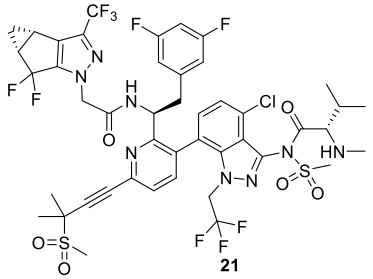
Ejemplo 20.



20

Síntesis de (S)-2-amino-N-(4-cloro-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-6-(3-metil-3-(metilsulfonil)but-1-in-1-il)piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-il)-3-metil-N-(metilsulfonil)butanamida (20): Se preparó una mezcla atropisomérica del compuesto del título de acuerdo con el método de dos etapas presentado para la síntesis del compuesto **15** del Ejemplo 15 usando *N*-(terc-butoxicarbonil)-L-valina en lugar de ácido 3-terc-butoxi-2,2-dimetil-4-oxobutanoico. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 9,12 (d), 7,87 – 7,78 (m), 7,74 (dd), 7,42 (dd), 6,87 – 6,65 (m), 6,36 – 6,29 (m), 4,76 (d), 4,11 (tt), 3,85 (d), 3,65 (s), 3,52 (s), 3,25 (d), 3,18 – 3,11 (m), 3,01 (ddd), 2,90 (dd), 2,55 (ddd), 2,34 – 2,24 (m), 2,12 (d), 1,84 (d), 1,45 (dq), 1,04 (t), 0,90 (d), 0,78 (d), 0,63 (d) ppm. ^{19}F NMR (375 MHz, metanol-d_4) δ -63,47 – -63,69 (m), -71,61 (t), -72,24 (t), -72,48 (t), -77,86, -77,72 – -77,98 (m), -82,40 (t), -83,08 (t), -105,23 (t), -105,92 (d), -111,96 – -112,30 (m) ppm. MS (*m/z*) 1067,628 $[M+H]^+$.

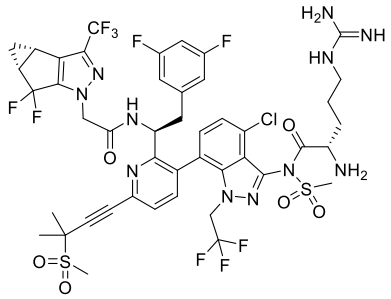
Ejemplo 21.



21

Síntesis de N-(4-cloro-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-6-(3-metil-3-(metilsulfonil)but-1-in-1-il)piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-il)-3-metil-2-(metilamino)-N-(metilsulfonil)butanamida (21): Se preparó una mezcla atropisomérica del compuesto del título de acuerdo con el método de dos etapas presentado para la síntesis del compuesto **15** del Ejemplo 15*N*-(terc-butoxicarbonil)-*N*-metil-L-valina en lugar de ácido 3-terc-butoxi-2,2-dimetil-4-oxobutanoico. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 7,81 (td), 7,78 – 7,68 (m), 7,49 – 7,36 (m), 6,81 (dtt), 6,43 – 6,35 (m), 5,50 (s), 4,12 (q), 3,69 (s), 3,46 (s), 3,25 (t), 2,75 (d), 2,60 – 2,46 (m), 2,04 (d), 1,84 (d), 1,50 – 1,38 (m), 1,26 (t), 1,05 (dd), 0,98 – 0,88 (m), 0,74 (d) ppm. ^{19}F NMR (375 MHz, metanol-d_4) δ -63,39 – -63,66 (m), -71,38 (t), -71,80 – -72,19 (m), -72,31 (t), -77,58 – -78,41 (m), -78,00, -82,07 – -82,68 (m), -82,99 (dd), -104,88 – -105,48 (m), -105,71 – -106,16 (m), -111,85 – -112,41 (m) ppm. MS (*m/z*) 1081,465 $[M+H]^+$.

Ejemplo 22.

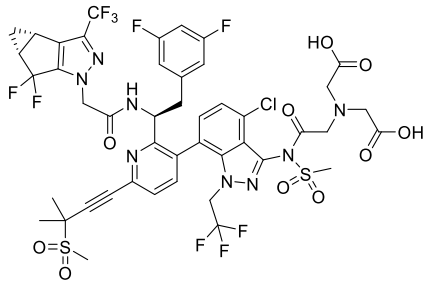


22

Síntesis de 2-amino-N-(4-cloro-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-6-(3-metil-3-(metilsulfonil)but-1-in-1-il)piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-il)-5-guanidino-N-(metilsulfonil)pentanamida (22): Se preparó una mezcla atropisomérica del compuesto del título de acuerdo con el método de dos etapas presentado para la síntesis del compuesto **15** del Ejemplo 15 usando ácido (S,E)-5-(2,3-bis(terc-butoxicarbonil)guanidino)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)pentanoico en lugar de ácido 3-terc-butoxi-2,2-dimetil-4-oxobutanoico. ^{1}H NMR (400 MHz,

metanol-d_4) δ 9,23 (d), 7,84 (d), 7,73 (dd), 7,46 (d), 7,40 (dt), 6,87 (d), 6,80 (t), 6,71 – 6,61 (m), 6,26 (d), 6,19 (d), 4,16 (dt), 3,66 (s), 3,63 – 3,56 (m), 3,49 (s), 3,22 (d), 3,16 – 2,84 (m), 2,50 (d), 1,81 (s), 1,79 – 1,48 (m), 1,44 (dt), 1,04 (s) ppm. MS (*m/z*): 1124,357 $[M+H]^+$.

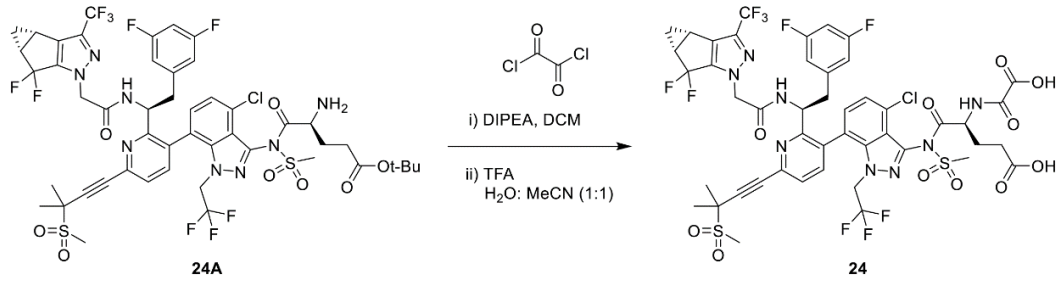
Ejemplo 23.



23

Síntesis de 2,2'-((2-(3-(4-cloro-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-6-(3-metil-3-(metilsulfonil)but-1-in-1-il)piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-il)-3-(metilsulfonil)ureido)propano-1,3-diil)bis(oxi))bis(ácido 2-oxoacético) (23): Se preparó una mezcla atropisomérica del compuesto del título de acuerdo con el método de dos etapas presentado para la síntesis del compuesto **15** del Ejemplo 15 usando ácido 2-(bis(2-(terc-butoxi)-2-oxoetil)amino)acético en lugar de ácido 3-terc-butoxi-2,2-dimetil-4-oxobutanoico. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,20 (dd), 7,96 (s), 7,89 – 7,72 (m), 7,33 (t), 7,02 (dd), 6,61 (d), 6,44 (ddd), 4,92 (dd), 4,79 – 4,65 (m), 4,65 – 4,50 (m), 3,61 – 3,51 (m), 3,46 (s), 3,34 (d), 3,27 (d), 2,99 (ddt), 2,90 (s), 2,74 (s), 1,78 – 1,71 (m), 1,40 (p), 1,00 (d) ppm. ^{19}F NMR (375 MHz, DMSO-d_6) δ -60,86 (t), -69,34 – -69,76 (m), -70,05 (t), -75,26, -79,70 (dd), -80,37 (dd), -102,80 (d), -103,21 (d), -103,47 (d), -103,89 (d), -110,58 (q), -110,78 (dt) ppm. MS (*m/z*) 1141,974 $[M+H]^+$.

Ejemplo 24.



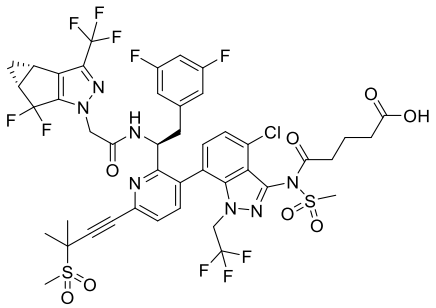
24A 24

Síntesis de (S)-4-amino-5-(N-(4-cloro-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-6-(3-metil-3-(metilsulfonil)but-1-in-1-il)piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-il)metilsulfonamido)-5-oxopentanoato de *terc*-butilo (24A): Se preparó una mezcla atropisomérica del compuesto del título de acuerdo con el método de dos etapas presentado para la síntesis del compuesto **15** del Ejemplo 15 mediante el uso de ácido (S)-5-(terc-butoxi)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-oxopentanoico en lugar de ácido 3-terc-butoxi-2,2-dimetil-4-oxobutanoico. MS (*m/z*) 1153,41 $[M+H]^+$.

Síntesis de ácido (S)-4-(carboxiformamido)-5-(N-(4-cloro-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-6-(3-metil-3-(metilsulfonil)but-1-in-1-il)piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-il)metilsulfonamido)-5-oxopentanoico (24): A una solución de **24A** (0,087 mmol) en DCM (4 ml) a -78 °C se añadió cloruro de oxalilo (0,173 mmol) seguido de DIPEA (0,173 mmol, 2 equiv.) y la mezcla resultante se agitó durante 10 min. A continuación, se añadió ácido trifluoroacético (0,653 mmol) con otros 10 minutos de agitación, momento en el que la reacción se diluyó con 1:1 de H_2O:MeCN (1 ml). Los contenidos de la reacción se transfirieron después a un embudo de decantación con DCM (15 ml) y se lavaron una vez con 1 M HCl (20 ml). La fracción orgánica se recolectó, se secó sobre Na_2SO_4, se concentró a presión reducida, y se purificó mediante HPLC de fase inversa. Las fracciones que contenían el producto se agruparon y se liofilizaron para proporcionar el compuesto del título **24** como una

mezcla de atropisómeros. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-*d*$_4$) δ 10,01 (s), 9,28 – 9,16 (m), 9,19 – 9,11 (m), 9,07 – 8,89 (m), 7,99 – 7,71 (m), 7,51 – 7,37 (m), 7,38 – 7,15 (m), 7,09 – 6,91 (m), 6,90 – 6,83 (m), 6,67 – 6,49 (m), 6,54 – 6,42 (m), 5,05 – 4,79 (m), 4,83 – 4,58 (m), 4,63 – 4,54 (m), 4,58 – 4,45 (m), 4,28 – 4,18 (m), 3,61 (s), 3,55 (s), 3,30 – 3,21 (m), 3,17 (s), 3,04 – 2,93 (m), 2,60 (s), 2,32 – 2,26 (m), 2,29 – 2,05 (m), 2,01 – 1,87 (m), 1,79 – 1,72 (m), 1,46 – 1,35 (m), 1,24 (s), 1,06 – 0,99 (m), 0,96 (s) ppm. ^{19}F NMR (375 MHz, metanol-*d*$_4$) δ -60,73 – -60,96 (m), -69,00 – -69,11 (m), -69,13 – -69,24 (m), -69,35 – -69,51 (m), -69,62 – -69,73 (m), -69,87 – -69,96 (m), -70,00 – -70,12 (m), -74,72, -79,71 – -79,87 (m), -80,05, -80,38 – -80,55 (m), -80,73, -103,02 – -103,11 (m), -103,25, -103,69 – -103,79 (m), -103,87 – -103,97 (m), -110,58 – -110,69 (m), -110,69 – -110,81 (m), -110,88 – -111,00 (m) ppm. MS (*m/z*) 1168,96 $[M+H]^+$.

Ejemplo 25.

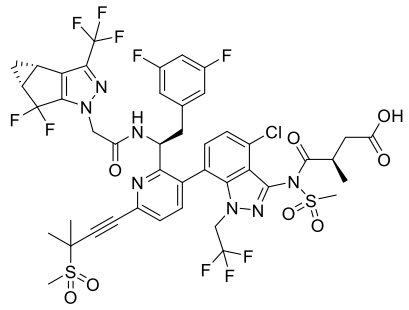


25

Síntesis de ácido 5-(N-(4-cloro-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-6-(3-metil-3-(metilsulfonil)but-1-in-1-il)piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-il)metilsulfonamido)-5-oxopentanoico (25): Se preparó una mezcla atropisomérica del compuesto del título de acuerdo con el método de dos etapas presentado para la síntesis del compuesto **15** del Ejemplo 15 usando ácido 5-(terc-butoxi)-5-oxopentanoico en lugar de ácido 3-terc-butoxi-2,2-dimetil-4-oxobutanoico. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,86 – 7,79 (m), 7,80 – 7,67 (m), 7,37 – 7,28 (m), 7,30 – 7,17 (m), 6,84 – 6,74 (m), 6,59 – 6,46 (m), 6,35 – 6,28 (m), 4,80 (s), 4,76 – 4,67 (m), 4,65 – 4,57 (m), 4,02 – 3,91 (m), 3,49 (s), 3,28 – 3,23 (m),

3,15 – 3,05 (m), 3,01 – 2,91 (m), 2,57 – 2,48 (m), 2,44 – 2,36 (m), 2,36 – 2,27 (m), 2,25 – 2,07 (m), 2,00 – 1,81 (m), 1,44 (s), 1,31 (s), 1,11 – 1,02 (m) ppm. ^{19}F NMR (375 MHz, DMSO-d_6) δ -63,56, -63,65, -72,24 – -72,31 (m), -72,49 – -72,59 (m), -77,49, -82,42, -83,10, -112,23, -112,31 – -112,39 (m) ppm. MS (*m/z*) 1082,18 $[M+H]^+$.

Ejemplo 26.

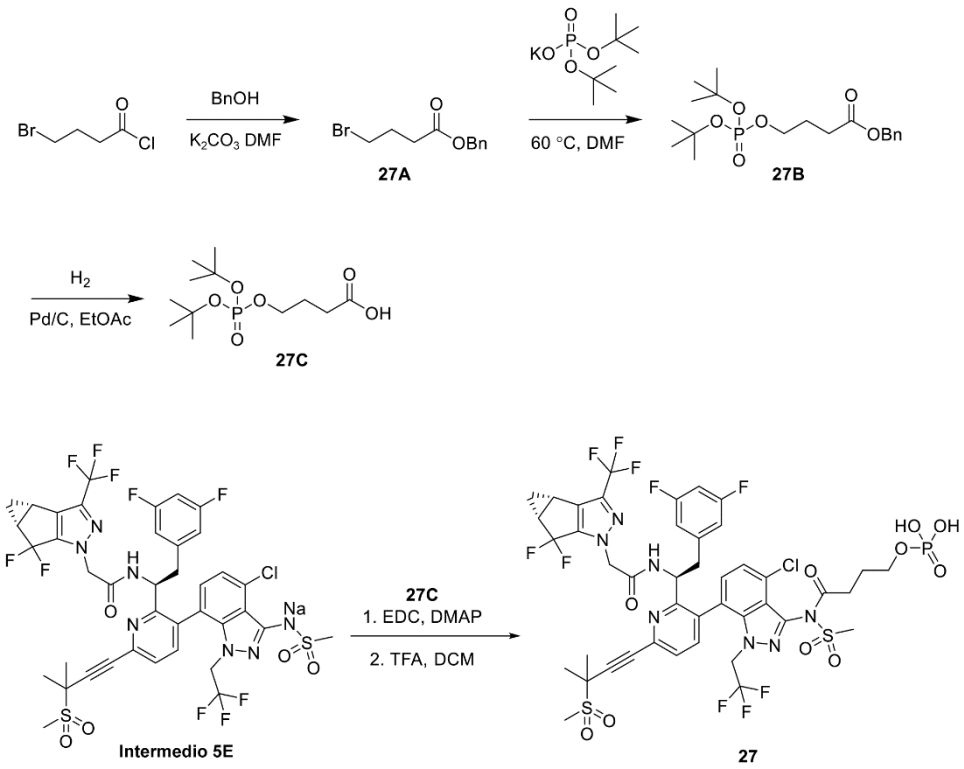


26

Síntesis de ácido (R)-4-(N-(4-cloro-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-6-(3-metil-3-(metilsulfonil)but-1-in-1-il)piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-il)metilsulfonamido)-3-metil-4-oxobutanoico (26): Se preparó una mezcla atropisomérica del compuesto del título de acuerdo con el método de dos etapas presentado para la síntesis del compuesto **15** del Ejemplo 15 usando ácido (R)-4-(terc-butoxi)-2-metil-4-oxobutanoico en lugar de ácido 3-terc-butoxi-2,2-dimetil-4-oxobutanoico. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,01 (s), 9,36 – 9,16 (m), 7,93 – 7,73 (m), 7,41 – 7,30 (m), 7,29 – 7,16 (m), 7,10 – 7,00 (m), 6,93 – 6,85 (m), 6,64 – 6,38 (m), 5,00 – 4,83 (m), 4,83 – 4,43 (m), 4,17 (dd, J = 14,7, 6,7 Hz), 4,07 – 3,87 (m), 3,32 – 3,19 (m), 3,17 (s), 3,13 – 2,87 (m), 2,75 – 2,66 (m), 2,66 – 2,54 (m), 1,79 – 1,70 (m), 1,46 – 1,35 (m), 1,30 – 1,21 (m), 1,04 – 0,93 (m), 0,91 – 0,81 (m) ppm. ^{19}F NMR (375 MHz, DMSO-d_6) δ -60,78 – -60,96 (m), -61,03, -69,27 – -69,46 (m), -69,68 (t, J = 8,5 Hz), -69,75 – -69,94 (m), -75,04, -79,72 – -79,87 (m), -79,95 – -80,13 (m), -80,39 – -80,54 (m), -80,62 – -80,80 (m), -102,84 – -102,92 (m), -103,02 – -103,11 (m), -103,19 – -103,28 (m), -103,51 – -103,60 (m), -103,70 – -103,78 (m), -103,87 – -103,95 (m), -110,51 – -110,61 (m), -110,62 – -110,80

(m), -110,89 – -110,96 (m), -111,14 – -111,22 (m) ppm. MS (*m/z*) 1082,11 $[M+H]^+$.

Ejemplo 27.



Síntesis de 4-bromobutanoato de bencilo (27A): A una solución de cloruro de 4-bromobutanoilo (27,8 mmol) en 60 ml de DCM se añadió alcohol bencílico (28,7 mmol, 1,05 equiv.) y K_2CO_3 (30,2 mmol 1,1 equiv.). La mezcla de reacción se dejó agitando durante la noche a temperatura ambiente. Cuando se determinó la finalización mediante TLC, la mezcla de reacción se transfirió a un embudo de decantación usando DCM (100 ml) y se lavó secuencialmente con agua y salmuera (100 ml cada uno). La fracción orgánica se recolectó, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida para producir el compuesto del título **27A** que se usó sin purificación adicional. MS (*m/z*): 257,12 $[M+H]^+$.

Síntesis de 4-((di-terc-butoxifosforil)oxi)butanoato de bencilo (27B): A una solución de **27A** (18,3 mmol) en DMF (30 ml) se añadió fosfato de potasio y di-terc-butilo (55,1 mmol, 3,05 equiv.). La mezcla de reacción se dejó agitar a 60 °C durante la noche. Cuando se determinó la finalización mediante TLC, la mezcla de reacción se transfirió a un embudo de decantación con EtOAc (400 ml) y se

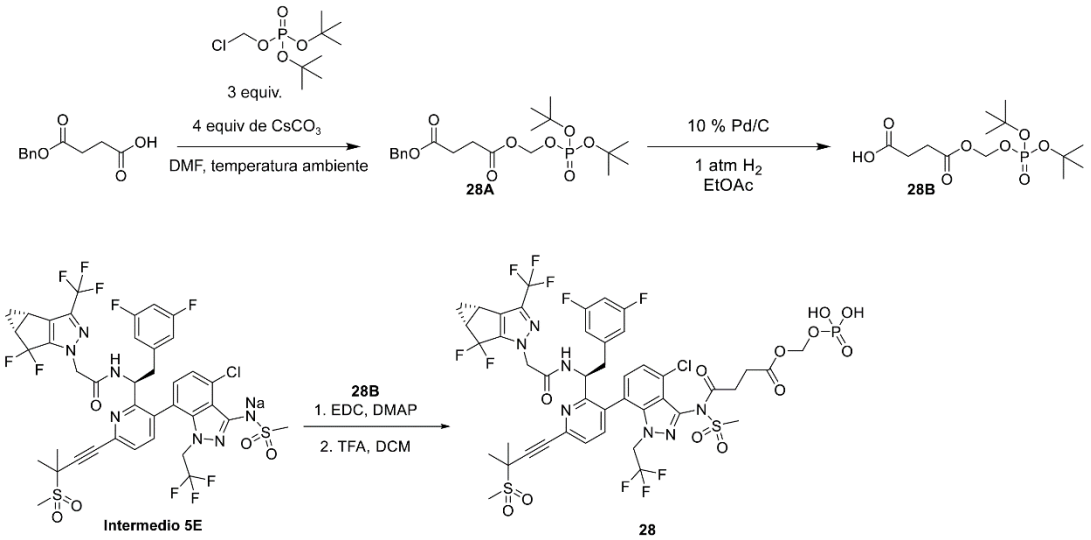
lavó secuencialmente con agua y salmuera (3 x 200 ml cada uno). La fracción orgánica se recolectó, se secó sobre Na_2SO_4, y se purificó mediante cromatografía de gel de sílice. Las fracciones que contenían el producto se agruparon y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título **27B**. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 7,36 – 7,33 (m, 5 H), 5,12 (s, 2 H), 3,99 (q, *J* = 6,8 Hz 2 H), 2,51 (t, *J* = 7,2 Hz, 2 H), 2,00 (t, *J* = 7,2 Hz, 2 H), 1,47 (s, 18 H) ppm.

Síntesis de ácido 4-((di-terc-butoxifosforil)oxi)butanoico (27C): Una solución de **27B** (9,59 mmol) en 30 ml de EtOH se roció durante 5 m con Ar. A la solución se añadió después cuidadosamente Pd/C (10 % de Pd sobre carbón activado, 0,372 mmol, 0,03 equiv.). Después, la reacción se roció con H_2 durante 5 m, después se agitó bajo 1 atm de H_2 durante 2 h hasta que se observó una conversión completa mediante TLC. Al finalizar, la reacción se diluyó con 20 ml de EtOAc y se roció con Ar durante 5 m antes de la filtración sobre celite. La torta de filtración se lavó cuidadosamente con 3 x 50 ml de EtOAc y el filtrado orgánico se concentró a presión reducida para producir el compuesto del título **27C** que se usó sin purificación adicional. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,46 (br s, 1H), 4,11 - 3,99 (m, 2H), 2,51 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,00 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 1,46 (s, 18H) ppm. MS (*m/z*): 296,90 $[M+H]^+$.

4-(N-(4-cloro-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-6-(3-metil-3-(metilsulfonil)but-1-in-1-il)piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-il)metilsulfonamido)-4-oxobutil dihidrógeno fosfato (27): Se preparó una mezcla atropisomérica del compuesto del título de acuerdo con el método de dos etapas presentado para la síntesis del compuesto **15** del Ejemplo 15 usando ácido 4-((di-terc-butoxifosforil)oxi)butanoico en lugar de ácido 3-terc-butoxi-2,2-dimetil-4-oxobutanoico y el **Intermedio 5E** en lugar del **Intermedio 5**. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 9,16 (dd), 7,83 (ddd), 7,47 (dd), 7,07 – 6,96 (m), 6,80 (d), 6,53 – 6,45

(m), 6,46 – 6,37 (m), 5,00 (d), 4,93 – 4,72 (m), 4,69 (d), 4,61 (dd), 4,20 (dt), 3,97 (dq), 3,79 – 3,59 (m), 3,28 (d), 3,09 – 3,00 (m), 3,04 – 2,87 (m), 2,30 (t), 2,14 – 2,05 (m), 1,88 – 1,72 (m), 1,59 (dt), 1,41 (q), 0,99 (s) ppm. ^{19}F NMR (375 MHz, DMSO-d_6) δ -60,92 (d), -69,41 – -69,74 (m), -69,98 (t), -75,15, -79,78 (d), -80,10 (d), -80,46 (d), -80,78 (d), -102,87 (d), -103,22 (d), -103,55 (d), -103,90 (d), -110,61 (d), -110,69 – -110,86 (m), -110,99 ppm. MS (*m/z*) 1135,255 $[M+H]^+$.

Ejemplo 28.

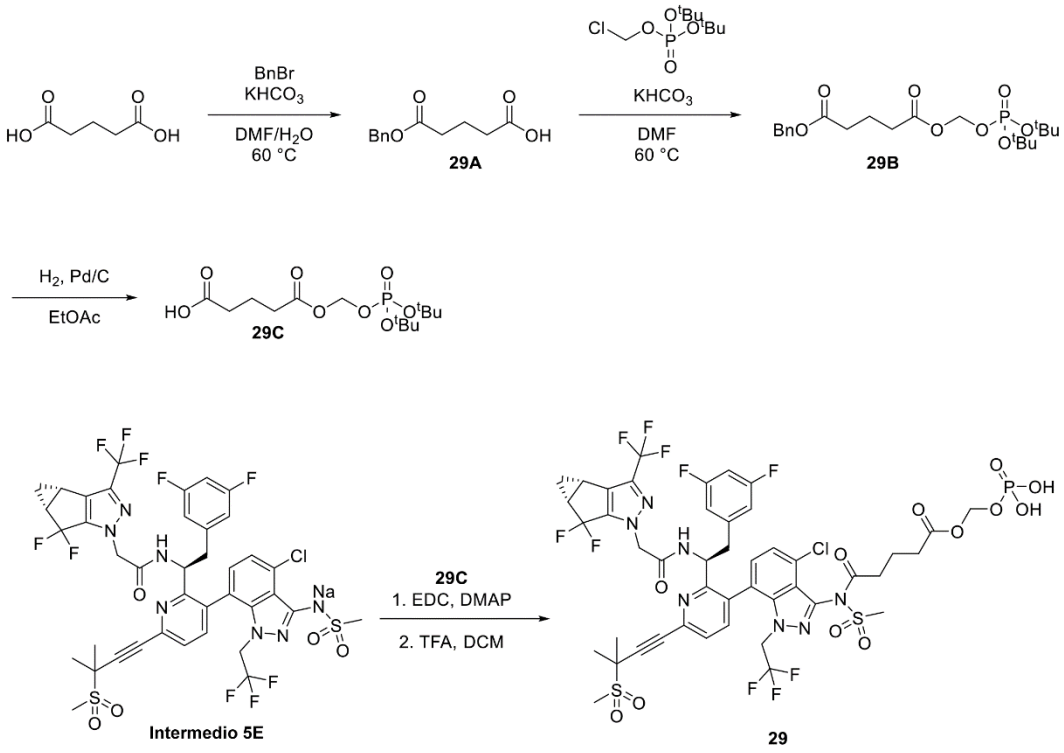


Síntesis de (((di-terc-butoxifosforil)oxi)metil) succinato de bencilo (28A): A una solución de monobencil éster de ácido succínico (1 equiv, 1,92 mmol) en 2 ml de DMF seco se añadieron secuencialmente carbonato de cesio (4 equiv, 7,78 mmol) y clorometil fosfato de di-terc-butilo (3 equiv, 5,76 mmol). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se dejó agitar durante 20 h a temperatura ambiente. Al finalizar este tiempo, los contenidos de la reacción se transfirieron a un embudo de decantación usando 50 ml de diclorometano y 10 ml de H_2O. La capa orgánica se lavó con 1 M de HCl acuoso (3 x 50 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía de gel de sílice. Las fracciones que contenían el producto se agruparon y se concentraron a presión reducida para producir el compuesto del título **28A**. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,42 – 7,32 (m, 5H), 5,61 (d, J = 12,9 Hz, 2H), 5,16 (s, 2H), 2,74 (d, J = 1,9 Hz, 4H), 1,51 (s, 18H) ppm.

Síntesis de ácido 4-(((di-terc-butoxifosforil)oxi)metoxi)-4-oxobutanoico (28B): A una solución de (((di-terc-butoxifosforil)oxi)metil) succinato de bencilo (0,279 mmol, 1 equiv.) en 2 ml de EtOAc se le roció durante 5 m con Ar. A la solución se añadió después cuidadosamente Pd/C (10 % de Pd sobre carbón activado, 0,028 mmol, 0,1 equiv.). Después, la reacción se roció con H_2 durante 5 m, después se agitó a 1 atm H_2 durante 2 h hasta que se observó una conversión completa de 2 mediante TLC (30 % de EtOAc/hexanos). Al finalizar, la reacción se diluyó con 10 ml de EtOAc y se roció con Ar durante 5 m antes de la filtración sobre Celite®. La torta de filtración se lavó cuidadosamente con 3 x 10 ml de EtOAc y el filtrado orgánico se concentró a presión reducida para producir el compuesto del título **28B** que se usó sin purificación adicional. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,42 – 7,32 (m, 5H), 5,61 (d, J = 12,9 Hz, 2H), 5,16 (s, 2H), 2,74 (d, J = 1,9 Hz, 4H), 1,51 (s, 18H) ppm.

Síntesis de 4-(N-(4-cloro-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-6-(3-metil-3-(metilsulfonil)but-1-in-1-il)piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-il)metilsulfonamido)-4-oxobutanoato de (fosfonooxi)metilo (28): Se preparó una mezcla atropisomérica del compuesto del título de acuerdo con el método de dos etapas presentado para la síntesis del compuesto **15** del Ejemplo 15 usando **28B** en lugar de ácido 3-terc-butoxi-2,2-dimetil-4-oxobutanoico y el **Intermedio 5E** en lugar del **Intermedio 5**. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,17 (dd), 8,01 – 7,88 (m), 7,88 – 7,73 (m), 7,49 (t), 7,07 – 6,98 (m), 6,88 (d), 6,45 (ddd), 5,51 – 5,40 (m), 4,97 (d), 4,91 – 4,67 (m), 4,62 (dd), 3,27 (d), 3,06 – 2,90 (m), 2,35 – 2,16 (m), 1,75 (d), 1,40 (d), 0,97 (s). ^{19}F NMR (375 MHz, DMSO-d_6) δ -60,74 – -60,88 (m), -60,99, -69,43 – -69,57 (m), -69,66 (t), -69,91 (t), -74,71, -79,77 (d), -79,88 (d), -80,45 (d), -80,55 (d), -103,22, -103,30 (d), -103,89 (d), -103,97 (d), -110,58 (t), -110,82 (t), -111,19 ppm. MS (*m/z*) 1178,13 $[M+H]^+$.

Ejemplo 29.



Síntesis de ácido 5-benciloxi-5-oxo-pentanoico (29A): A un matraz se agregó ácido glutárico (22,7 mmol), bicarbonato de potasio (17,0 mmol), bromuro de bencilo (17 mmol), y 1:9 de H_2O/DMF (23 ml). La reacción se selló, se calentó a 60 °C, y se agitó durante 16 horas. Al finalizar, la reacción se diluyó con 0,1 M de HCl (230 ml). La reacción se transfirió a un embudo de decantación y se extrajo con 3x EtOAc (100 ml). La fracción orgánica se recolectó, se lavó con 5 % de LiCl (110 ml), se secó sobre Na_2SO_4, concentrado, y purificado con cromatografía de sílice. Las fracciones que contenían el producto se agruparon y se concentraron para producir el compuesto del título **29A**. MS (*m/z*) 223,20 $[M+H]^+$.

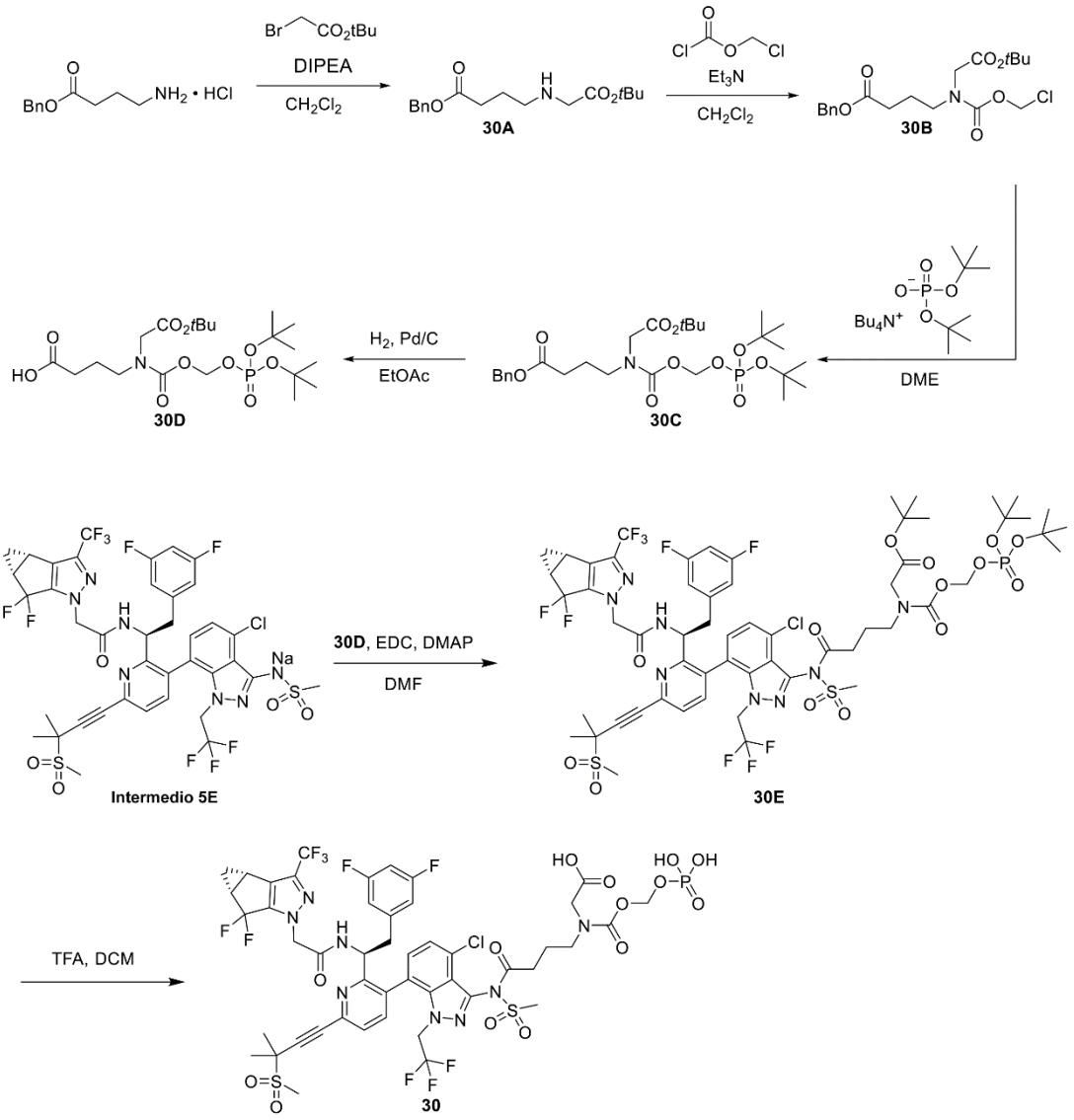
Síntesis de (((di-terc-butoxifosforil)oxi)metil) glutarato de bencilo (29B): A un matraz se añadió **29A** (2,7 mmol), bicarbonato potásico (4,0 mmol), clorometil fosfato de diterc-butilo (5,4 mmol), y DMF (3,2 ml). La reacción se selló, se calentó a 40 °C, y se agitó durante 16 horas. Al finalizar, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 ml). La reacción se transfirió a un embudo de decantación y se lavó con 0,1 M de HCl (50 ml) seguido de 5 % de LiCl (50 ml). La fracción orgánica se recolectó, se secó sobre Na_2SO_4, se concentró, y se purificó mediante

cromatografía de sílice. Las fracciones que contenían el producto se agruparon y se concentraron para producir el compuesto del título **29B**. MS (*m/z*) 467,20 $[M+Na]^+$.

Síntesis de ácido 5-(((di-terc-butoxifosforil)oxi)metoxi)-5-oxopentanoico (29C): A un matraz se añadió **29B** (2,14 mmol), paladio sobre carbono (0,21 mmol), y EtOAc (7,1 ml). La reacción se selló, se purgó con argón durante 15 minutos, se purgó con H_2, y se agitó en H_2 durante 2 horas. Al finalizar, la reacción se purgó con argón durante 15 minutos, se diluyó con Celite 545 (230 mg) y EtOAc (7,1 ml), y se filtró. La reacción se concentró para producir el compuesto del título **29C**. MS (*m/z*): 377,20 $[M+Na]^+$.

Síntesis de 5-(N-(4-cloro-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-6-(3-metil-3-(metilsulfonil)but-1-in-1-il)piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-il)metilsulfonamido)-5-oxopentanoato de (fosfonooxi)metilo (29): Se preparó una mezcla atropisomérica del compuesto del título de acuerdo con el método de dos etapas presentado para la síntesis del compuesto **15** del Ejemplo 15 usando **29C** en lugar de ácido 3-terc-butoxi-2,2-dimetil-4-oxobutanoico y el **Intermedio 5E** en lugar del **Intermedio 5**. ^{1}H NMR (400 MHz, CD3CN) δ 8,96 (s), 7,83 (dd), 7,71 (d), 7,60 (d), 7,50 (d), 7,30 (dd), 6,80 – 6,67 (m), 6,56 (d), 6,34 (dd), 6,28 – 6,21 (m), 5,55 – 5,44 (m), 4,85 – 4,60 (m), 4,20 – 3,92 (m), 3,47 (d), 3,16 (d), 3,06 – 2,84 (m), 2,54 – 2,40 (m), 2,34 – 2,00 (m), 1,77 (d, 1,37 (q), 1,06 – 0,95 (m). ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO) δ -60,95 (d), -68,74 – -70,93 (m), -75,53, -79,23 – -81,77 (m), -103,33 (ddd), -110,17 – -111,09 (m). MS (*m/z*): 1192,20 $[M+H]^+$.

Ejemplo 30.



Síntesis de 4-((2-(terc-butoxi)-2-oxoetil)amino)butanoato de bencilo (30A): A una suspensión agitada de clorhidrato de 4-aminobutanoato de bencilo (113,2 mmol) en CH_2Cl_2 (560 ml)se añadió DIPEA (249 mmol), después la mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C. Se añadió bromoacetato de *t*-butilo (56,6 mmol) en CH_2Cl_2 (25 ml) por goteo a través de una bomba de jeringa (1 ml/min). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 hora y después se calentó hasta temperatura ambiente. Después de agitar durante 1,5 h adicionales, la mezcla se lavó con solución acuosa de 0,5 M HCl (~300 ml), agua (~200 ml) y salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron, y se concentraron. La mezcla cruda se purificó mediante cromatografía en columna (0 %

a 10 % de MeOH en CH_2Cl_2) para proporcionar el compuesto del título **30A**. ^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 9,45 (s, 1H), 7,40 – 7,29 (m, 5H), 5,13 (s, 2H), 3,77 (t, *J* = 5,4 Hz, 2H), 3,28 – 3,19 (m, 2H), 2,61 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 2,24 (p, *J* = 6,9 Hz, 2H), 1,50 (s, 9H) ppm. MS *(m/z)* 308,4 $[M+H]^+$.

Síntesis de 4-((2-(terc-butoxi)-2-oxoetil)((clorometoxi)carbonil)amino)butanoato de bencilo (30B): A una solución agitada de **30A** (23,4 mmol) en CH_2Cl_2 (234 ml) a 0 °C se añadió trietilamina (59 mmol). Después se añadió cloroformiato de clorometilo (35 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C y se monitoreó mediante TLC y LCMS. Después de completarse, la mezcla de reacción se lavó con soluciones acuosas saturadas de NH_4Cl y salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título **30B**, que se usó sin purificación. MS *(m/z)* 401,5 $[M+H]^+$.

Síntesis de 4-((2-(terc-butoxi)-2-oxoetil)((((di-terc-butoxifosforil)oxi)metoxi)carbonil)amino)butanoato de bencilo (30C): 30B (21 mmol) se disolvió en dimetoxietano (87 ml), después se disolvió sal de tetrabutilamonio de di-*t*-butil fosfato (35 mmol) y la mezcla se calentó a 80 °C durante 1 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El material crudo se disolvió en EtOAc y se lavó con agua (3x), salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. La mezcla cruda se purificó mediante cromatografía en columna (30 % a 100 % de EtOAc en hexanos) para obtener el compuesto del título **30C**. ^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,40 – 7,28 (m, 5H), 5,59 (t, *J* = 12,5 Hz, 2H), 5,11 (s, 2H), 3,88 (d, *J* = 2,4 Hz, 2H), 3,41 – 3,35 (m, 2H), 2,41 (q, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,89 (m, 2H), 1,46 (d, *J* = 10,0 Hz, 27H). MS *(m/z)* 574,6 $[M+H]^+$.

Síntesis de ácido 4-((2-(*t*-butoxi)-2-oxoetil)((((di-*t*-butoxifosforil)oxi)metoxi) carbonil)amino)butanoico 30D: 30C (22 mmol) se disolvió en EtOAc, después se añadió paladio sobre carbono (4,3 mmol). Después de agitar durante 1 h en gas hidrógeno (1 atm), se observó la formación del producto. El producto crudo se aisló después de la filtración sobre una almohadilla de Celite®. El producto se purificó

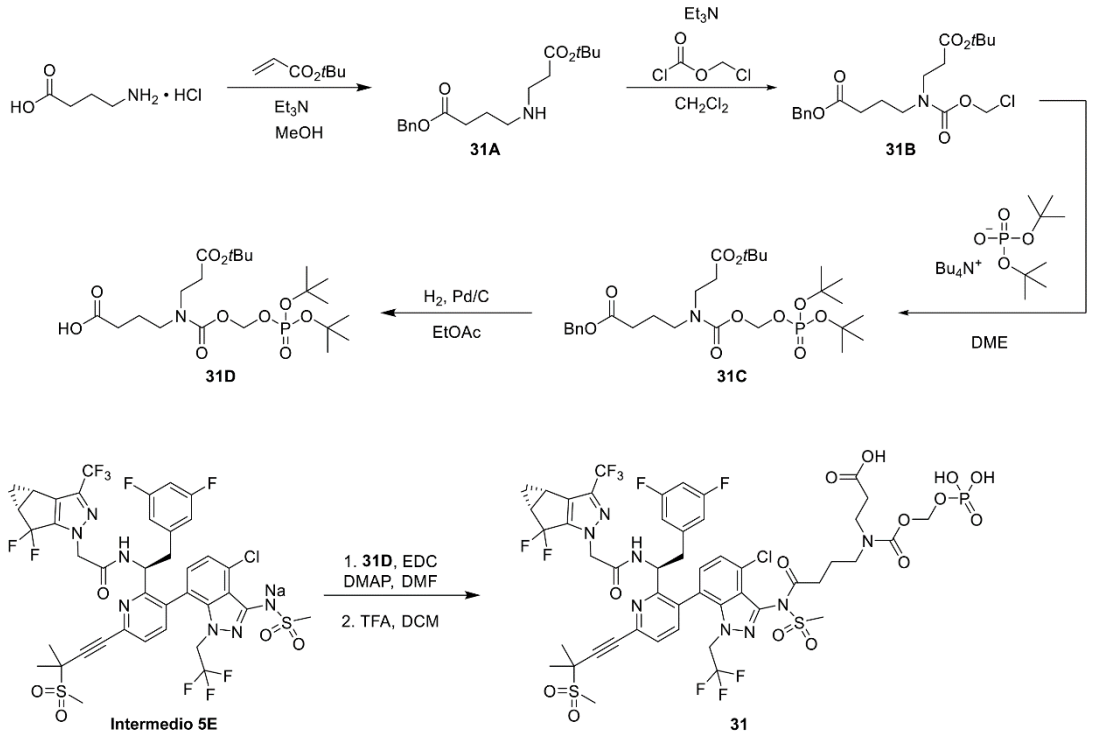
mediante cromatografía en columna (0 % a 10 % de MeOH en CH_2Cl_2) para obtener el compuesto del título **30D**. MS *(m/z)* 484,8 $[M+H]^+$.

Síntesis de N-(4-(N-(4-cloro-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-6-(3-metil-3-(metilsulfonil)but-1-in-1-il)piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-il)metilsulfonamido)-4-oxobutil)-N-((((di-terc-butoxifosforil)oxi)metoxi)carbonil)glicinato de terc-butilo (30E): A una solución del **Intermedio 5E** (0,404 mmol), **30D** (1,21 mmol, 3 equiv.) y DMAP (0,808 mmol, 2 equiv.) en DMF (4 ml) se añadió EDC (0,310 mmol, 3 equiv.). Cuando la reacción se completó, la mezcla se repartió entre EtOAc y agua. La fracción orgánica se lavó con 1 N HCl y salmuera, después se recolectó, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para obtener una mezcla atropisomérica del compuesto del título **30E** que se usó sin purificación. MS (*m/z*) 1455,40 $[M+Na]^+$.

Síntesis de N-(4-(N-(4-cloro-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-6-(3-metil-3-(metilsulfonil)but-1-in-1-il)piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-il)metilsulfonamido)-4-oxobutil)-N-(((fosfonooxi)metoxi)carbonil)glicina (30): A una solución de **30E** (0,54 mmol) en DCM (4 ml) se añadió ácido trifluoroacético (17 mmol, 31 equiv.) con agitación. Cuando se observó una conversión completa, la reacción se concentró a presión reducida y se purificó mediante HPLC de fase inversa. Las fracciones que contenían el producto se agruparon y se liofilizaron para proporcionar el compuesto del título **30** como una mezcla de atropisómeros. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,24 – 9,09 (m), 7,99 – 7,86 (m), 7,85 – 7,71 (m), 7,57 – 7,39 (m), 7,09 – 6,94 (m), 6,77 (dd), 6,55 – 6,34 (m), 5,54 – 5,26 (m), 5,02 (d), 4,96 – 4,57 (m), 4,04 – 3,78 (m), 3,65 – 3,47 (m), 3,28 (d), 3,20 – 2,86 (m), 2,28 – 2,14 (m), 2,04 – 1,94 (m), 1,75 (d), 1,59 – 1,47 (m), 1,44 – 1,33 (m), 0,98 (s) ppm. ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -60,60 – -61,12 (m), -

69,53 – -69,64 (m), -69,83 – -70,08 (m), -79,20 – -81,57 (m), -101,61 – -104,49 (m), -109,63 – -111,23 (m) ppm. MS (*m/z*) 1266,895 $[M+H]^+$.

Ejemplo 31.



Síntesis de 4-((3-(terc-butoxi)-3-oxopropil)amino)butanoato de bencilo (31A): A una solución de clorhidrato de 4-aminobutanoato de bencilo (30 mmol) en metanol (15 ml) se añadió acrilato de *t*-butilo (20 mmol) seguido de trietilamina (30 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h mientras se monitoreaba por LCMS. Al finalizar, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, y se lavó con soluciones acuosas saturadas de NH_4Cl y salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron, y se concentraron. La mezcla cruda se purificó mediante cromatografía en columna (0 % a 10 % de MeOH en CH_2Cl_2) para proporcionar el compuesto del título **31A**. ^1H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 9,66 (s, 1H), 7,41 – 7,31 (m, 5H), 5,13 (s, 2H), 3,25 – 3,17 (m, 2H), 3,13 – 3,05 (m, 2H), 2,95 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,57 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 2,25 – 2,18 (m, 2H), 1,47 (s, 9H). MS *(m/z):* 322,5 $[M+H]^+$.

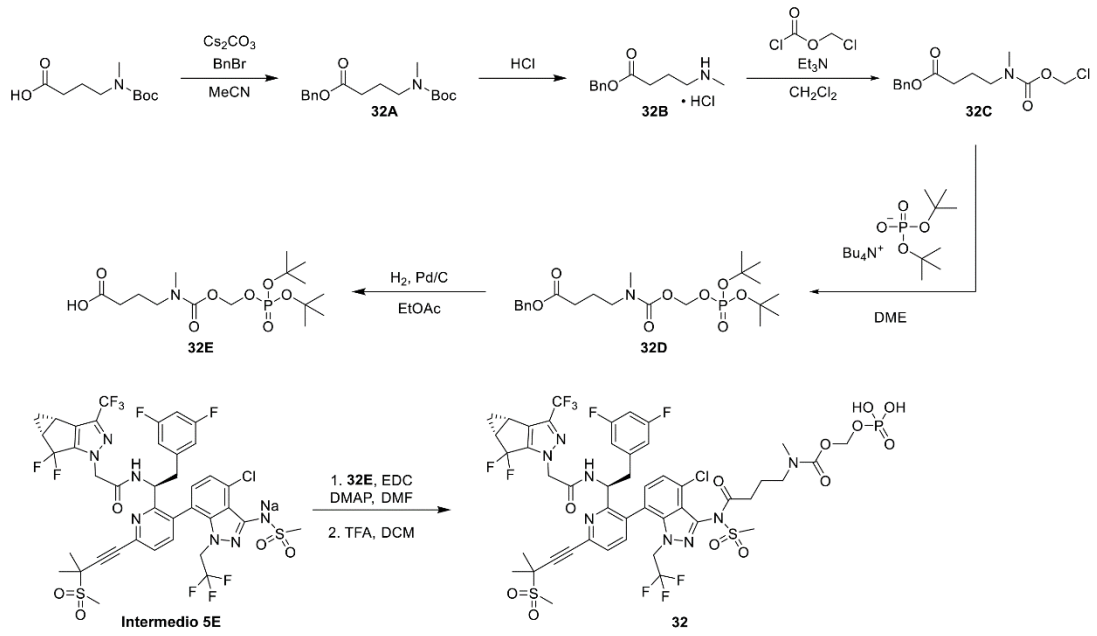
Síntesis de 4-((3-(terc-butoxi)-3-oxopropil)((clorometoxi)carbonil)amino)butanoato de bencilo (31B): A una solución agitada de **31A** (4,0 mmol) en CH_2Cl_2 (20 ml) a 0 °C se añadió trietilamina (10 mmol). Después se añadió cloroformiato de clorometilo (6,0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C y se monitoreó mediante TLC y LCMS. Después de completarse, la mezcla de reacción se lavó con soluciones acuosas saturadas de NH_4Cl y salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título **31B**, que se usó sin purificación. MS *(m/z):* 437,0 $[M+Na]^+$.

Síntesis de 4-((3-(terc-butoxi)-3-oxopropil)((((di-terc-butoxifosforil)oxi)metoxi)carbonil)amino)butanoato de bencilo (31C): **31B**(4,0 mmol) se disolvió en dimetoxietano (17 ml), después se disolvió sal de tetrabutilamonio de di-*t*-butil fosfato (6,8 mmol) y la mezcla se calentó a 80 °C durante 1 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El material crudo se disolvió en EtOAc y se lavó con agua (3x), salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para obtener el compuesto del título **31C** que se usó sin purificación. MS *(m/z):* 610,7 $[M+Na]^+$.

Síntesis de ácido 4-((3-(terc-butoxi)-3-oxopropil)((((di-terc-butoxifosforil)oxi)metoxi)carbonil)amino)butanoico (31D): 31C (4,0 mmol) se disolvió en EtOAc (20 ml), después se añadió paladio sobre carbono (0,21 mmol). Después de agitar durante 1 h en gas hidrógeno (1 atm), se observó la formación del producto. El producto crudo se aisló después de la filtración sobre una almohadilla de Celite® y se concentró. La mezcla cruda se purificó mediante cromatografía en columna (0 % a 10 % de MeOH en CH_2Cl_2) para obtener 1,0 g del compuesto del título **31D**. ^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 5,67 – 5,57 (m, 2H), 3,56 – 3,50 (m, 2H), 3,44 – 3,30 (m, 2H), 2,58 – 2,49 (m, 2H), 2,45 – 2,37 (m, 2H), 1,99 – 1,87 (m, 2H), 1,51 (d, *J* = 3,3 Hz, 18H), 1,46 (s, 9H). MS *(m/z):* 498,5 $[M+H]^+$.

Síntesis de ácido 3-((4-(N-(4-cloro-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-6-(3-metil-3-(metilsulfonil)but-1-in-1-il)piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-il)metilsulfonamido)-4-oxobutil)(((fosfonooxi)metoxi)carbonil)amino)propanoico (31): Se preparó una mezcla atropisomérica del compuesto del título de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **30** del Ejemplo 30 usando **31D** en lugar de **30D**. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,36 – 8,99 (m), 7,99 – 7,67 (m), 7,47 (dd), 7,42 – 7,22 (m), 7,17 – 6,94 (m), 6,91 – 6,77 (m), 6,70 – 6,24 (m), 5,54 – 5,23 (m), 5,09 – 4,53 (m), 4,30 – 4,13 (m), 4,11 – 3,93 (m), 3,62 – 3,49 (m), 3,28 (d), 3,16 – 2,92 (m), 2,21 – 1,89 (m), 1,75 (d), 1,59 – 1,47 (m), 1,41 (q), 0,98 (s). ^{19}F NMR (375 MHz, DMSO-d_6) δ -60,93 (d), -68,70 – -71,51 (m), -80,26 (ddd), -101,74 – -104,76 (m), -109,37 – -112,19 (m). MS (*m/z*): 1280,208 $[M+H]^+$.

Ejemplo 32.



Síntesis de 4-((terc-butoxicarbonil)(metil)amino)butanoato de bencilo (32A): A una solución de ácido 4-[*t*-butoxicarbonil(metil)amino]butanoico (23 mmol) en MeCN (76 ml) se añadió carbonato de cesio (46 mmol) y bromuro de bencilo (35 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 16 h a

temperatura ambiente y se monitoreó mediante TLC y LCMS. Al finalizar, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite® y se concentró. La mezcla cruda se purificó mediante cromatografía en columna (0 % a 30 % de EtOAc en hexanos) para obtener el compuesto del título **32A**. MS *(m/z):* 308,4 $[M+H]^+$.

Síntesis de 4-(metilamino)butanoato hidrocloruro de bencilo (32B): 32A (23 mmol) se trató con HCl (15 ml, 4 N en dioxano) a temperatura ambiente y la reacción se monitoreó mediante TLC y LCMS. Al finalizar, la mezcla se concentró para proporcionar el compuesto del título **32B**, que se usó sin purificación adicional. MS *(m/z):* 208,3 $[M+H]^+$.

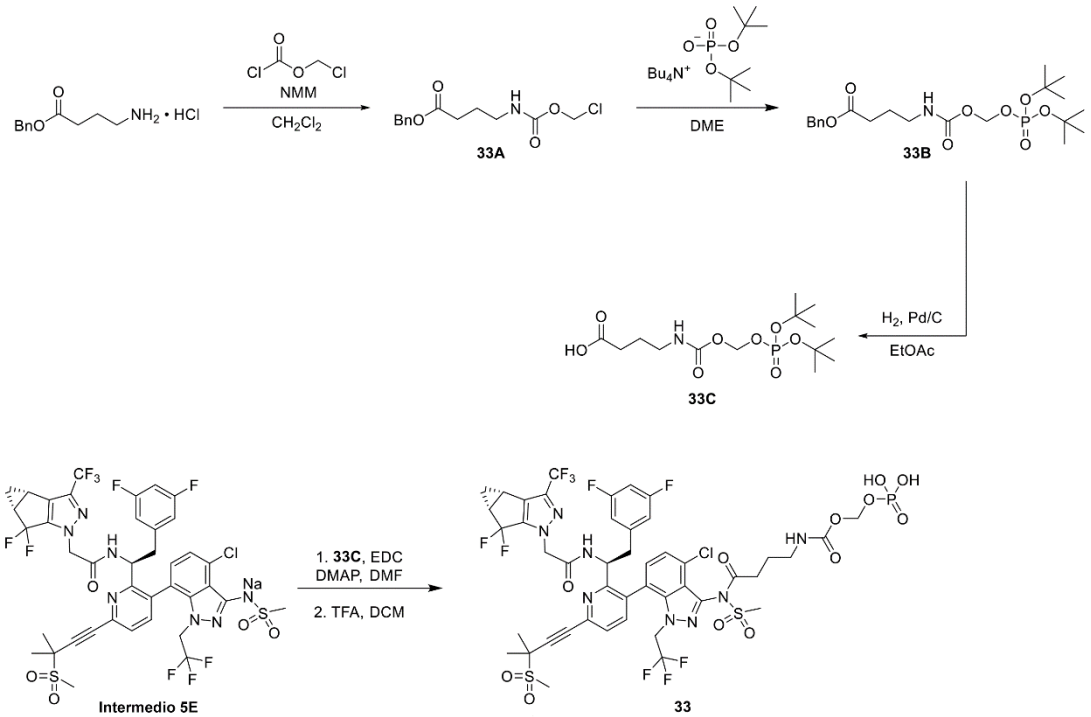
Síntesis de 4-(((clorometoxi)carbonil)(metil)amino)butanoato de bencilo (32C): A una solución agitada de **32B**(8,2 mmol) en CH_2Cl_2 (82 ml) a 0 °C se añadió trietilamina (21 mmol). Después se añadió cloroformiato de clorometilo (11 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C y se monitoreó mediante TLC y LCMS. Después de completarse, la mezcla de reacción se lavó con soluciones acuosas saturadas de NH_4Cl y salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título **32C**, que se usó sin purificación. MS *(m/z):* 322,8 $[M+Na]^+$.

Síntesis de 4-(((((di-terc-butoxifosforil)oxi)metoxi)carbonil)(metil)amino)butanoato de bencilo (32D): 32C (8,2 mmol) se disolvió en dimetoxietano (41 ml), después se disolvió sal de tetrabutilamonio de di-*t*-butil fosfato (14 mmol) y la mezcla se calentó a 80 °C durante 1 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El material crudo se disolvió en EtOAc y se lavó con agua (3x), salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. La mezcla cruda se purificó mediante cromatografía en columna (10 % a 100 % de EtOAc en hexanos) para obtener el compuesto del título **32D**. ^1H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,42 – 7,31 (m, 5H), 5,64 – 5,58 (m, 2H), 5,14 (s, 2H), 3,38 – 3,31 (m, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,40 (q, *J* = 7,4 Hz, 2H), 1,91 (p, *J* = 7,4 Hz, 2H), 1,50 (s, 18H). MS *(m/z):* 496,5 $[M+Na]^+$.

Síntesis de ácido 4-(((((di-terc-butoxifosforil)oxi)metoxi)carbonil)(metil)amino)butanoico (32E): **32D** (2,1 mmol) se disolvió en EtOAc (8 ml), después se añadió paladio sobre carbono (0,21 mmol). Después de agitar durante 1 h en gas hidrógeno (1 atm), se observó la formación del producto. El producto crudo se aisló después de la filtración sobre una almohadilla de Celite®. El licor madre se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título **32E**, que se usó inmediatamente en la etapa posterior sin purificación. ^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 5,62 (dd, *J* = 14,3, 2,4 Hz, 2H), 3,44 – 3,34 (m, 2H), 2,95 (d, *J* = 3,9 Hz, 3H), 2,46 – 2,37 (m, 2H), 1,98 – 1,87 (m, 2H), 1,51 (s, 18H). MS *(m/z):* 406,4 $[M+Na]^{+}$.

Síntesis de (4-(N-(4-cloro-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-6-(3-metil-3-(metilsulfonil)but-1-in-1-il)piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-il)metilsulfonamido)-4-oxobutil)(metil)carbamato de (fosfonooxi)metilo (32): Se preparó una mezcla atropisomérica del compuesto del título de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **30** del Ejemplo 30 usando **32E** en lugar de **30D**. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,25 – 8,97 (m), 7,94 (d), 7,80 (dd), 7,56 – 7,43 (m), 7,40 – 7,24 (m), 7,10 – 6,86 (m), 6,68 – 6,27 (m), 5,48 – 5,24 (m), 5,02 (d), 4,95 – 4,54 (m), 4,26 – 3,87 (m), 3,65 – 3,46 (m), 3,27 (d), 3,21 – 2,91 (m), 2,87 – 2,69 (m), 1,97 – 1,87 (m), 1,75 (d), 1,68 – 1,56 (m), 1,55 – 1,35 (m), 0,98 (s). ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO) δ -59,18 – -62,34 (m), -68,87 – -70,91 (m), -79,67 – -81,32 (m), -101,88 – -104,50 (m), -109,59 – -111,57 (m). MS (*m/z*): 1222,060 $[M+H]^{+}$.

Ejemplo 33.



Síntesis de 4-(((clorometoxi)carbonil)amino)butanoato de bencilo (33A): A una solución agitada de clorhidrato de 4-aminobutanoato de bencilo (51,7 mmol) en CH_2Cl_2 (70 ml) a 0 °C se añadió *N*-metilmorfolina (129 mmol). Después se añadió cloroformiato de clorometilo (51,7 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C y se monitoreó mediante TLC y LCMS. Después de completarse, la mezcla de reacción se lavó con soluciones acuosas saturadas de NH_4Cl y salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron, y se concentraron. La mezcla cruda se purificó mediante cromatografía en columna (10 % a 50 % de EtOAc en hexanos) para obtener el compuesto del título **33A**. MS *(m/z)* 286,1 $[M+H]^+$.

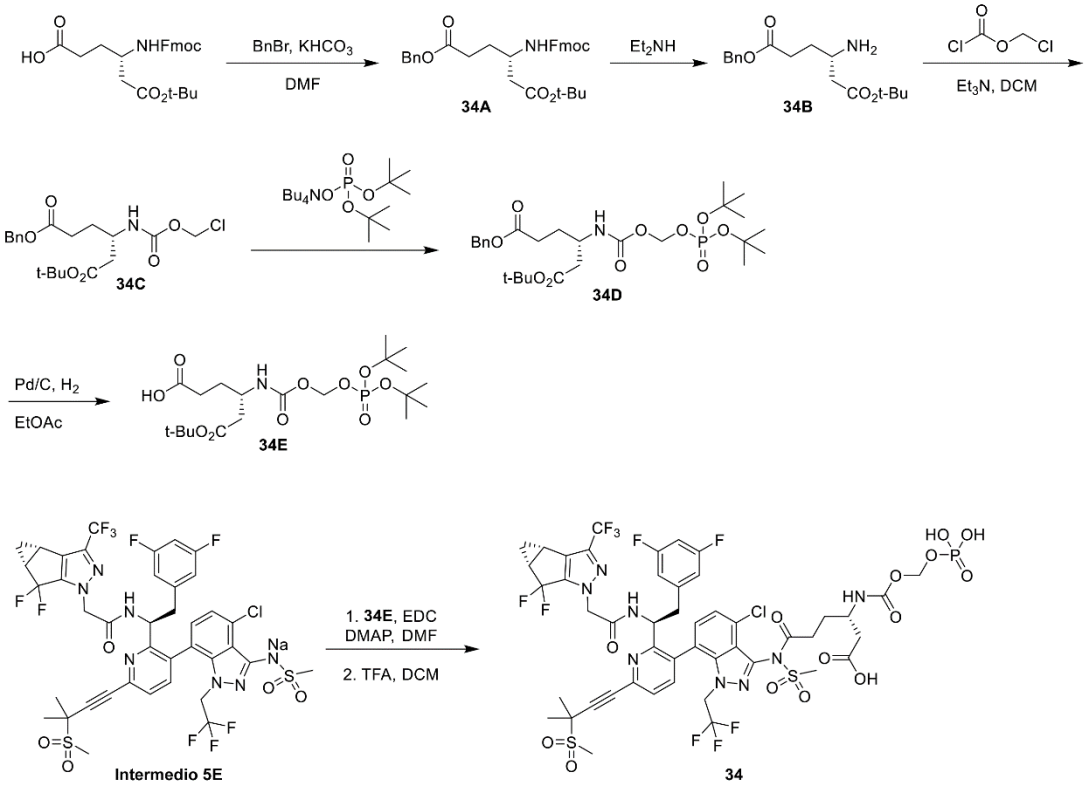
Síntesis de 4-(((((di-terc-butoxifosforil)oxi)metoxi)carbonil)amino)butanoato de bencilo (33B): 33A (10,5 mmol) se disolvió en dimetoxietano (165 ml), después se disolvió sal de tetrabutilamonio de di-*t*-butil fosfato (15,7 mmol) y la mezcla se calentó a 80 °C durante 1 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El material crudo se disolvió en EtOAc y se lavó con agua (3x), salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. La mezcla cruda se purificó

mediante cromatografía en columna (10 % a 100 % de EtOAc en hexanos) para obtener el compuesto del título **33B**. MS *(m/z)* 482,0 [M+Na].

Síntesis de ácido 4-(((((di-terc-butoxifosforil)oxi)metoxi)carbonil)amino)butanoico (33C): 33B (7,6 mmol) se disolvió en EtOAc (21 ml), después se añadió paladio sobre carbono (0,76 mmol). Después de agitar durante 1 h en gas hidrógeno (1 atm), se observó la formación del producto. El producto crudo se aisló después de la filtración sobre una almohadilla de Celite®. El producto se purificó mediante cromatografía en columna (0 % a 10 % de MeOH en CH_2Cl_2) para obtener el compuesto del título **33C**. ^{1}H NMR (MeOD-*d*$_4$ 400 MHz): δ 5,53 (d, *J* = 12,8 Hz, 2H), 3,17 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,33 (t, *J* = 8,4 Hz, 2H), 1,81-1,77 (m, 2H), 1,49 (s, 18H).

Síntesis de (4-(N-(4-cloro-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-6-(3-metil-3-(metilsulfonil)but-1-in-1-il)piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-il)metilsulfonamido)-4-oxobutil)carbamato de (fosfonooxi)metilo (33): Se preparó una mezcla atropisomérica del compuesto del título de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **30** del Ejemplo 30 usando **33C** en lugar de **30D**. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 9,27 – 9,02 (m), 8,00 – 7,70 (m), 7,57 – 7,23 (m), 7,15 – 6,97 (m), 6,83 (d), 6,62 – 6,27 (m), 5,52 – 5,23 (m), 5,00 (d), 4,93 – 4,51 (m), 4,26 – 3,91 (m), 3,55 (d), 3,28 (d), 3,10 – 2,85 (m), 2,86 – 2,70 (m), 2,35 – 1,95 (m), 1,84 – 1,70 (m), 1,67 – 1,36 (m), 1,15 – 0,89 (m). ^{19}F NMR (375 MHz, DMSO-*d6*) δ -60,61 – -61,28 (m), -69,16 – -70,30 (m), -79,08 – -81,65 (m), -102,35 – -104,89 (m), -109,87 – -111,43 (m). MS (*m/z*) 1230,122 $[M+Na]^+$.

Ejemplo 34.



Síntesis de 1-(terc-butil) (S)-3-((((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)hexanodioato de 6-bencilo (34A): A una solución de ácido (S)-4-((((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-6-(terc-butoxi)-6-oxohexanoico (2,28 mmol) en 5 ml de DMF se añadieron secuencialmente K_2CO_3 (3,41 mmol, 1,5 equiv.) y BnBr (6,83 mmol, 3 equiv.) y la mezcla resultante se dejó agitar a temperatura ambiente. Al completarse, los contenidos de la reacción se transfirieron a un embudo de decantación usando DCM (100 ml) y solución 5 % de LiCl (100 ml). La capa orgánica se extrajo con una solución adicional de 5 % de LiCl (2 x 100 ml) y después se recolectó, se secó sobre Na_2SO_4, se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para producir el compuesto del título **34A**. MS (*m/z*) 552,21 $[M+Na]^+$.

Síntesis de 1-(terc-butil) (S)-3-aminohexanodioato de 6-bencilo (34B): A una solución de **34A** (2,4 mmol) en 15 ml de DCM a 0 °C se añadió dietilamina (24 mmol, 10 equiv) con agitación continua. Cuando la reacción se completó, el solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se transfirió a un embudo de decantación

usando DCM (200 ml) y 1 M de Na_2CO_3 acuoso (100 ml). La fracción orgánica se recolectó, se secó sobre Na_2SO_4, y se usó directamente en la siguiente reacción sin concentración. MS (*m/z*): 308,20 $[M+H]^+$.

Síntesis de 1-(terc-butil) (S)-3-(((clorometoxi)carbonil)amino)hexanodioato de 6-bencilo (34C): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **30B** del Ejemplo 30 usando **34B** en lugar de **30A**. MS (*m/z*) 422,11 $[M+Na]^+$.

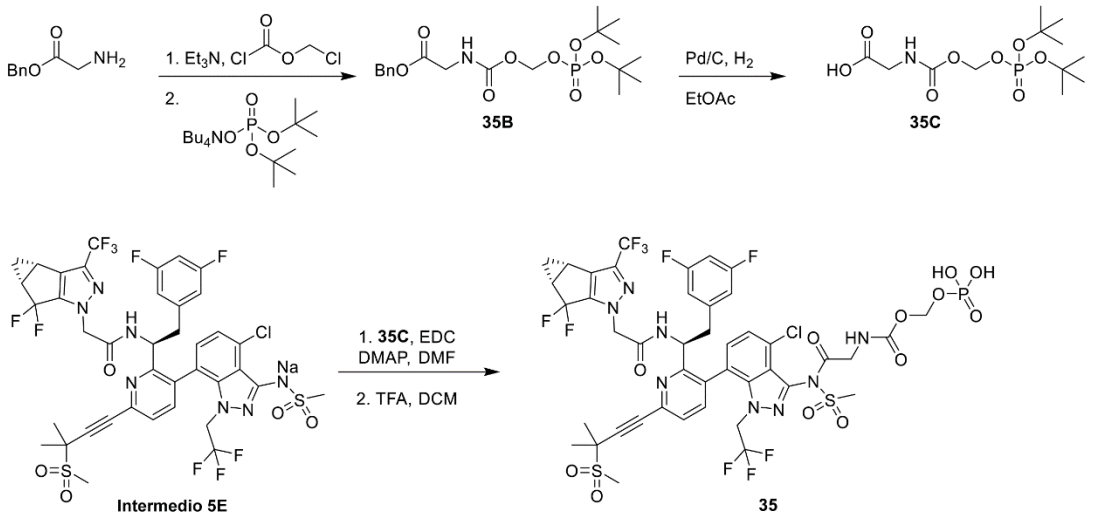
Síntesis de 1-(terc-butil) (S)-3-(((((di-terc-butoxifosforil)oxi)metoxi)carbonil)amino)hexanodioato de 6-bencilo (34D): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **30C** del Ejemplo 30 usando **34C** en lugar de **30B**. MS (*m/z*) 596,30 $[M+H]^+$.

Síntesis de ácido (S)-6-(terc-butoxi)-4-(((((di-terc-butoxifosforil)oxi)metoxi)carbonil)amino)-6-oxohexanoico (34E): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **30D** del Ejemplo 30 usando **34D** en lugar de **30C**. MS (*m/z*) 485,19 $[M+H]^+$.

Síntesis de ácido (R)-6-(N-(4-cloro-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-6-(3-metil-3-(metilsulfonil)but-1-in-1-il)piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-il)metilsulfonamido)-6-oxo-3-((((fosfonooxi)metoxi)carbonil)amino)hexanoico (34): Se preparó una mezcla atropisomérica del compuesto del título de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **30** del Ejemplo 30 usando **34E** en lugar de **30D**. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,22 – 9,12 (m), 7,91 – 7,82 (m), 7,85 – 7,72 (m), 7,53 – 7,45 (m), 7,46 – 7,30 (m), 7,34 – 7,19 (m), 7,07 – 6,96 (m), 6,71 – 6,64 (m), 6,53 – 6,44 (m), 6,41 – 6,32 (m), 5,46 – 5,27 (m), 5,28 – 5,15 (m), 5,03 – 4,93 (m), 4,93 – 4,55 (m), 4,28 – 4,13 (m), 4,06 – 3,91 (m), 3,76 – 3,64 (m), 3,55 (s), 3,28 (d, J = 4,3 Hz), 3,09 – 2,85 (m), 2,67 – 2,51 (m), 2,35 – 2,08 (m), 1,82 – 1,68 (m), 1,67 – 1,53 (m),

1,47 – 1,34 (m), 1,21 – 1,05 (m), 1,04 – 0,93 (m). ^{19}F NMR (375 MHz, DMSO-d_6) δ -60,66 – -61,06 (m), -69,42 – -69,88 (m), -69,94 – -70,23 (m), -75,24 – -75,61 (m), -75,42, -79,66 – -79,96 (m), -80,33 – -80,64 (m), -102,60 – -102,87 (m), -103,12 – -103,54 (m), -103,77 – -104,03 (m), -110,47 – -110,97 (m) ppm. MS (*m/z*) 1265,20 $[M+H]^+$.

Ejemplo 35.



Síntesis de ((clorometoxi)carbonil)glicinato de bencilo (35A): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **30B** del Ejemplo 30 usando clorhidrato de éster bencílico de glicina en lugar de **30A**. MS (*m/z*) 280,79 $[M+Na]^+$.

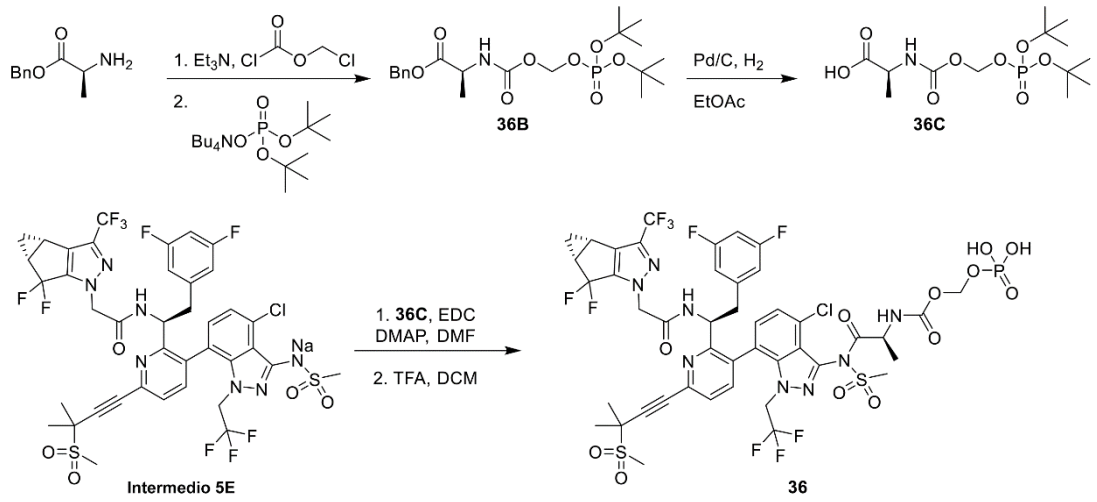
Síntesis de ((((di-terc-butoxifosforil)oxi)metoxi)carbonil)glicinato de bencilo (35B): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **30C** del Ejemplo 30 usando **35A** en lugar de **30B**. MS (*m/z)* 468,30 $[M+Na]^+$.

Síntesis de ((((di-terc-butoxifosforil)oxi)metoxi)carbonil)glicina (35C): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **30D** del Ejemplo 30 usando **35B** en lugar de **30C**. MS (*m/z)* 341,10 $[M+H]^+$.

Síntesis de (2-(N-(4-cloro-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-6-(3-metil-3-

(metilsulfonil)but-1-in-1-il)piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-il)metilsulfonamido)-2-oxoetil)carbamato de (fosfonooxi)metilo (35): Se preparó una mezcla atropisomérica del compuesto del título de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **30** del Ejemplo 30 usando **35C** en lugar de **30D**. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,26 – 9,18 (m), 7,92 – 7,79 (m), 7,83 – 7,73 (m), 7,69 – 7,61 (m), 7,54 – 7,38 (m), 7,09 – 7,00 (m), 7,04 – 6,85 (m), 6,83 – 6,76 (m), 6,58 – 6,45 (m), 5,49 – 5,34 (m), 4,95 – 4,80 (m), 4,80 – 4,59 (m), 4,27 – 4,14 (m), 4,10 – 3,95 (m), 3,72 – 3,51 (m), 3,51 – 3,40 (m), 3,30 – 3,25 (m), 3,14 – 2,93 (m), 2,61 – 2,53 (m), 1,79 – 1,72 (m), 1,44 – 1,34 (m), 1,00 – 0,92 (m) ppm. ^{19}F NMR (375 MHz, DMSO-d_6) -60,72 – -60,97 (m), -69,39 – -69,57 (m), -69,66 – -69,86 (m), -75,17 – -75,39 (m), -75,28, -79,72 – -79,84 (m), -80,02 – -80,15 (m), -80,39 – -80,52 (m), -80,70 – -80,82 (m), -103,05, -103,23, -103,66 – -103,95 (m), -110,53 – -110,64 (m), -110,62 ppm. MS (*m/z)* 1179,90 $[M+H]^+$.

Ejemplo 36.



Síntesis de ((clorometoxi)carbonil)-L-alaninato de bencilo (36A): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **30B**del Ejemplo 30 usando clorhidrato de éster bencílico de L-alanina en lugar de **30A**. MS (*m/z*) 294,11 $[M+Na]^+$.

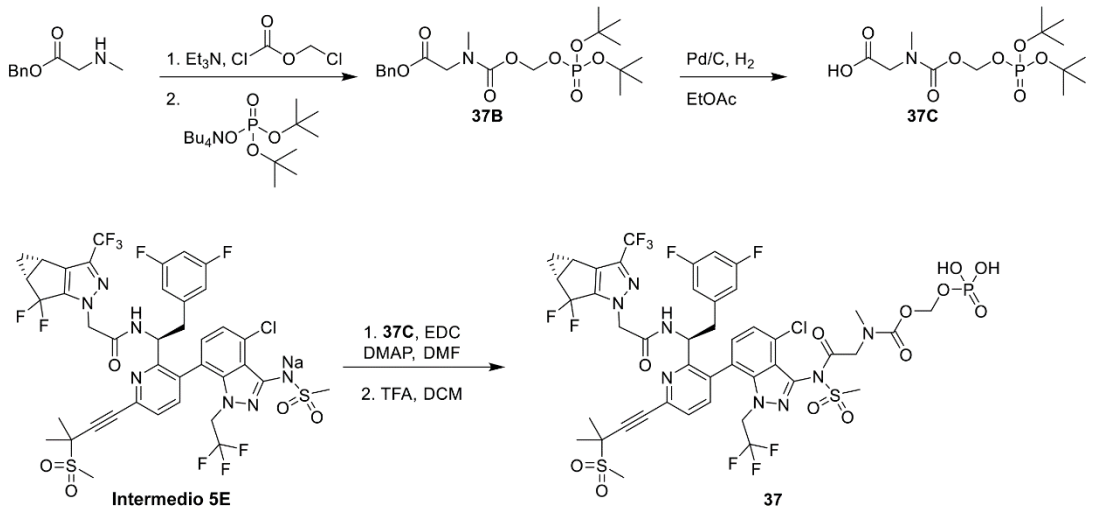
Síntesis de ((((di-terc-butoxifosforil)oxi)metoxi)carbonil)-L-alaninato de bencilo (36B): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **30C** del Ejemplo 30 usando **36A** en

lugar de **30B**. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,42 – 7,35 (m, 5H), 5,60 (ddd, J = 30,4, 12,8, 5,3 Hz, 2H), 5,32 (s, 2H), 5,21 (d, J = 1,6 Hz, 2H), 1,51 (s, 18H) ppm. MS (*m/z)* 467,97 $[M+Na]^+$.

Síntesis de ((((di-terc-butoxifosforil)oxi)metoxi)carbonil)-L-alanina (36C): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **30D** del Ejemplo 30 usando **36B** en lugar de **30C**. MS (*m/z)* 364,90 $[M+Na]^+$.

Síntesis de ((S)-1-(N-(4-cloro-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-6-(3-metil-3-(metilsulfonil)but-1-in-1-il)piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-il)metilsulfonamido)-1-oxopropan-2-il)carbamato de (fosfonooxi)metilo (36): Se preparó una mezcla atropisomérica del compuesto del título de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **30** del Ejemplo 30 usando **36C** en lugar de **30D**. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,30 – 9,23 (m), 9,20 – 9,13 (m), 8,05 – 7,94 (m), 7,90 – 7,75 (m), 7,78 – 7,68 (m), 7,55 – 7,48 (m), 7,40 – 7,30 (m), 7,11 – 6,98 (m), 6,60 – 6,46 (m), 6,44 – 6,36 (m), 5,49 – 5,36 (m), 5,38 – 5,26 (m), 5,07 – 4,98 (m), 4,89 – 4,59 (m), 4,07 – 3,91 (m), 3,84 (s), 3,62 (s), 3,58 (s), 3,53 (s), 3,14 – 3,02 (m), 3,03 – 2,87 (m), 2,74 (s), 1,76 (s), 1,77 – 1,72 (m), 1,48 – 1,37 (m), 1,24 (s), 1,16 – 0,93 (m) ppm. ^{19}F NMR (375 MHz, DMSO-d_6) δ -60,75 – -61,09 (m), -69,30 – -69,41 (m), -69,51 – -69,62 (m), -69,90 – -70,05 (m), -74,72, -79,74 – -79,84 (m), -80,42 – -80,52 (m), -102,51 – -102,61 (m), -103,19 – -103,29 (m), -110,47 – -110,59 (m), -110,60 – -110,69 (m), -110,84 ppm. MS (*m/z*) 1193,96 $[M+H]^+$.

Ejemplo 37.



Síntesis de N-((clorometoxi)carbonil)-N-metilglicinato de bencilo (37A): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **30B**del Ejemplo 30 usando clorhidrato de éster bencílico de sarcosina en lugar de **30A**. MS (*m/z*) 271,80 $[M+H]^+$.

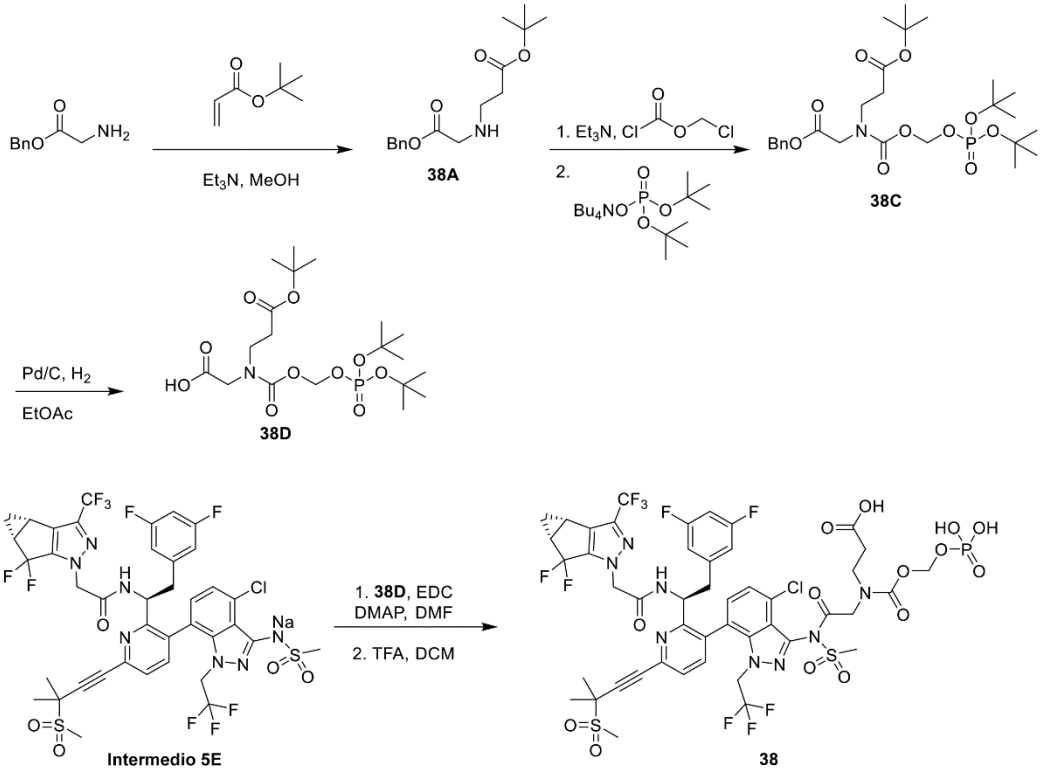
Síntesis de N-((((di-terc-butoxifosforil)oxi)metoxi)carbonil)-N-metilglicinato de bencilo (37B): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **30C** del Ejemplo 30 usando **37A** en lugar de **30B**. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,44 – 7,34 (m, 5H), 5,70 – 5,55 (m, 2H), 4,12 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 3,04 (d, J = 5,6 Hz, 3H), 1,50 (d, J = 8,3 Hz, 19H) ppm. MS (*m/z*) 468,10 $[M+Na]^+$.

Síntesis de N-((((di-terc-butoxifosforil)oxi)metoxi)carbonil)-N-metilglicina (37C): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **30D** del Ejemplo 30 usando **37B** en lugar de **30C**. MS (*m/z*) 355,67 $[M+H]^+$.

Síntesis de (2-(N-(4-cloro-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-6-(3-metil-3-(metilsulfonil)but-1-in-1-il)piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-il)metilsulfonamido)-2-oxoetil)(metil)carbamato de (fosfonooxi)metilo (37): Se preparó una mezcla atropisomérica del compuesto del título de acuerdo con el método presentado para

la síntesis del compuesto **30** del Ejemplo 30 usando **37C** en lugar de **30D**. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 9,24 – 9,13 (m), 8,01 – 7,89 (m), 7,85 – 7,75 (m), 7,55 – 7,43 (m), 7,08 – 6,97 (m), 6,95 – 6,86 (m), 6,85 – 6,78 (m), 6,62 – 6,47 (m), 6,43 – 6,34 (m), 5,51 – 5,33 (m), 5,05 – 4,95 (m), 4,95 – 4,80 (m), 4,80 – 4,55 (m), 4,30 – 4,16 (m), 4,11 – 3,77 (m), 3,76 – 3,57 (m), 3,30 – 3,25 (m), 3,10 – 2,83 (m), 2,71 (s), 2,68 – 2,56 (m), 2,59 – 2,51 (m), 1,78 – 1,72 (m), 1,45 – 1,35 (m), 1,02 – 0,93 (m) ppm. ^{19}F NMR (375 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ -60,65 – -61,16 (m), -69,26 – -70,20 (m), -75,48, -75,34 – -75,81 (m), -79,58 – -81,00 (m), -102,82 – -103,39 (m), -103,49 – -104,07 (m), -110,41 – -111,00 (m), -111,20 ppm. MS (*m/z*) 1192,87 $[M+H]^+$.

Ejemplo 38.



Síntesis de 3-((2-(benciloxi)-2-oxoetil)amino)propanoato de terc-butilo (38A): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **3A** del Ejemplo 3 usando clorhidrato de éster bencílico de glicina en lugar de cloruro de [(1S)-3-terc-butoxi-1-terc-butoxicarbonil-3-oxo-propil]amonio. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 7,40 – 7,35 (m, 5H), 5,20 (s, 2H), 3,76 (s, 1H), 3,52 (s, 2H), 2,91 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,49 (td, J = 6,6, 5,0 Hz, 3H), 1,47 (s, 9H) ppm. MS (*m/z*) 293,92 $[M+H]^+$.

Síntesis de 3-((2-(benciloxi)-2-oxoetil)((clorometoxi)carbonil)amino)propanoato de terc-butilo (38B): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **30B** del Ejemplo 30 usando **38A** en lugar de **30A**. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,44 – 7,33 (m, 5H), 5,83 (s, 1H), 5,70 (s, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,21 (s, 1H), 4,16 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 3,76 (s, 1H), 3,62 (dt, J = 11,7, 6,5 Hz, 3H), 2,60 (dtd, J = 16,2, 6,5, 2,8 Hz, 3H), 1,46 (dd, J = 4,4, 3,4 Hz, 9H) ppm. MS (*m/z*) 408,20 $[M+Na]^+$.

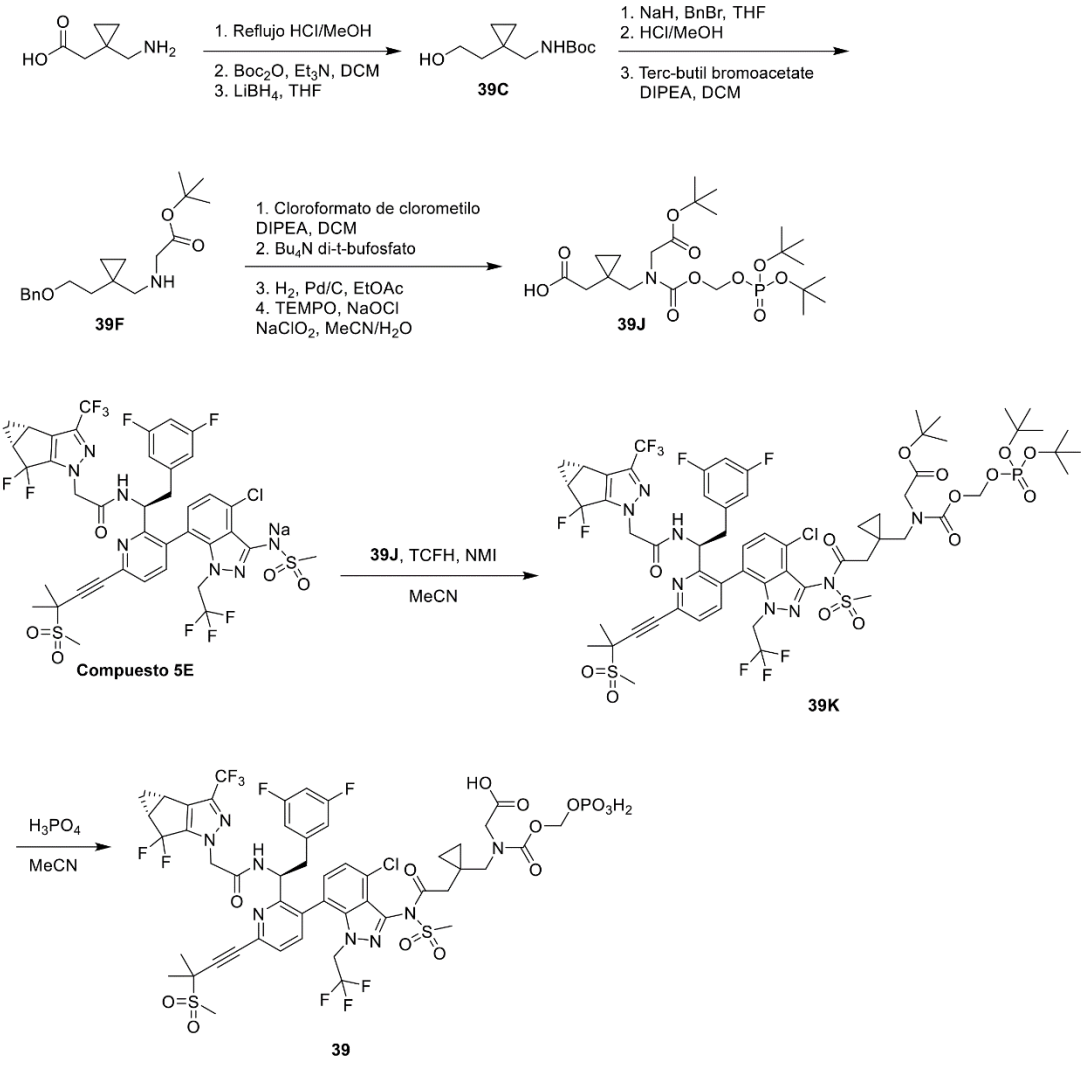
Síntesis de 3-((2-(benciloxi)-2-oxoetil)((((di-terc-butoxifosforil)oxi)metoxi)carbonil)amino)propanoato de terc-butilo (38C): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **30C** del Ejemplo 30 usando **38B** en lugar de **30B**. MS (*m/z*) 582,48 $[M+Na]^+$.

Síntesis de N-(3-(terc-butoxi)-3-oxopropil)-N-((((di-terc-butoxifosforil)oxi)metoxi)carbonil)glicina (38D): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **30D** del Ejemplo 30 usando **37C** en lugar de **30C**. MS (*m/z*) 492,11 $[M+Na]^+$.

Síntesis de 3-((2-(N-(4-cloro-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-6-(3-metil-3-(metilsulfonil)but-1-in-1-il)piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-il)metilsulfonamido)-2-oxoetil)(((fosfonooxi)metoxi)carbonil)amino)propanoato de terc-butilo (38): Se preparó una mezcla atropisomérica del compuesto del título de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **30** del Ejemplo 30 usando **38D** en lugar de **30D**. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,25 – 9,15 (m), 7,92 – 7,79 (m), 7,83 – 7,73 (m), 7,54 – 7,40 (m), 7,07 – 6,91 (m), 6,89 – 6,83 (m), 6,56 – 6,39 (m), 5,53 – 5,32 (m), 4,96 – 4,80 (m), 4,80 – 4,56 (m), 4,29 – 4,14 (m), 4,15 – 3,81 (m), 3,67 – 3,59 (m), 3,48 – 3,33 (m), 3,30 – 3,18 (m), 3,10 – 2,87 (m), 2,66 – 2,52 (m),

2,51 – 2,40 (m), 1,77 – 1,72 (m), 1,44 – 1,34 (m), 1,02 – 0,93 (m) ppm. ^{19}F NMR (375 MHz, DMSO-d_6) δ -60,72 – -60,96 (m), -69,36 – -69,60 (m), -69,78 – -70,03 (m), -75,47, -75,39 – -75,61 (m), -79,77 (d, J = 12548,4 Hz), -79,86 – -79,98 (m), -80,37 – -80,66 (m), -103,07 – -103,27 (m), -103,75 – -103,95 (m), -110,55 – -110,71 (m), -110,76 (m), -110,80 – -110,92 (m) ppm. MS (*m/z*) 1251,78 $[M+H]^+$.

Ejemplo 39.



Síntesis de 2-(1-(aminometil)ciclopropil)acetato (39A) de metilo: Una solución de ácido 2-(1-(aminometil)ciclopropil)acético (35,4 mmol) en HCl en MeOH (1 M, 50 ml) se llevó hasta reflujo. Cuando se observó una conversión completa, la reacción se concentró a presión reducida y después se reconstituyó en MeCN, se congeló en un baño de hielo seco, y se liofilizó para proporcionar el compuesto del título **39A** que se usó sin purificación adicional. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-

d4) δ 3,72 (s, 3H), 3,02 (d, J = 2,9 Hz, 2H), 2,53 (d, J = 9,5 Hz, 2H), 0,81 – 0,72 (m, 2H), 0,68 – 0,63 (m, 2H) ppm.

Síntesis de 2-(1-(((terc-butoxicarbonil)amino)metil)ciclopropil)acetato de metilo (39B): A una solución de 2-(1-(aminometil)ciclopropil)acetato de metilo (**39A**, 25,8 mmol) en 32 ml de DCM se añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo (32,3 mmol, 1,25 equiv) seguido de la adición por goteo de trietilamina (36,1 mmol, 1,4 equiv.) a 0 °C. Cuando la reacción se completó, los contenidos se transfirieron a un embudo de decantación usando DCM (100 ml) y solución de 0,1 M de HCl (100 ml). La capa orgánica se lavó, después se recolectó, se secó sobre Na_2SO_4, y se concentró a presión reducida para producir el compuesto del título **39B** que se usó sin purificación adicional. MS (*m/z*) 244,14 $[M+H]^+$.

Síntesis de ((1-(2-hidroxietil)ciclopropil)metil)carbamato de terc-butilo (39C): A una solución de 2-(1-(((terc-butoxicarbonil)amino)metil)ciclopropil)acetato de metilo (**39B**, 4,11 mmol) en 20 ml de THF se añadió cuidadosamente la solución $LiBH_4$ (solución 2 M en THF, 6,17 mmol). Después, la mezcla resultante se calentó a 40 °C. Cuando la reacción se completó, el reactivo residual se inactivó con la adición lenta de agua, seguido de una solución de 1 M de HCl, después de lo cual los contenidos se transfirieron a un embudo de decantación usando DCM (100 ml) y agua (100 ml). La fracción orgánica se lavó, después se recolectó, se secó sobre Na_2SO_4, se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía de gel de sílice. Las fracciones que contenían el producto se agruparon y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título **39C**. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 4,31 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 3,54 – 3,43 (m, 2H), 2,86 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 1,38 (s, 11H), 0,37 – 0,27 (m, 2H), 0,27 – 0,20 (m, 2H) ppm.

Síntesis de ((1-(2-(benciloxi)etil)ciclopropil)metil)carbamato de terc-butilo (39D): A una solución de **39C** (17,8 mmol) en 50 ml de THF a 0 °C se añadió NaH en porciones (dispersión al 60 % en aceite mineral, 20,5 mmol, 1,15 equiv) y la mezcla resultante se agitó durante 10 minutos antes de calentarse lentamente hasta temperatura ambiente. Después se añadió bromuro de bencilo (44,6 mmol,

2,5 equiv.) y la reacción se agitó durante la noche. Al finalizar la reacción, el solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice. Las fracciones que contenían el producto se agruparon y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título **39D**. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,40 – 7,29 (m, 5H), 4,54 (s, 2H), 3,61 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,04 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 1,65 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 1,46 (s, 9H), 0,48 – 0,36 (m, 4H) ppm.

Síntesis de (1-(2-(benciloxi)etil)ciclopropil)metanamina (39E): A una solución de ((1-(2-(benciloxi)etil)ciclopropil)metil)carbamato de terc-butilo (**39D**, 2,93 mmol) en 20 ml de DCM se añadió HCl en MeOH (solución 3 M, 11,7 mmol, 4 equiv.). Cuando se observó una conversión completa, la reacción se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título **39E**, que se usó sin purificación. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,84 (s, 2H), 7,49 – 7,21 (m, 5H), 4,49 (s, 2H), 3,54 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,73 (s, 2H), 1,66 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 0,69 – 0,33 (m, 4H) ppm.

Síntesis de ((1-(2-(benciloxi)etil)ciclopropil)metil)glicinato de terc-butilo (39F): A una solución de (1-(2-(benciloxi)etil)ciclopropil)metanamina (**39E**, 3,95 mmol, 2 equiv.) en 10 ml de DCM se añadió DIPEA (4,34 mmol, 2,2 equiv.) y la reacción se enfrió hasta 0 °C. Después se añadió por goteo una solución de bromoacetato de terc-butilo en DCM (1,97 mmol) durante 10 minutos con agitación continua a 0 °C durante 1 h. Cuando la reacción se completó, los contenidos se transfirieron a un embudo de decantación usando DCM (10 ml) y agua (10 ml). La fracción orgánica se lavó, se recolectó, se secó sobre Na_2SO_4, se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía de gel de sílice. Las fracciones que contenían el producto se agruparon y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título **39F**. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,39 – 7,23 (m, 5H), 4,44 (s, 2H), 3,53 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,17 (s, 2H), 2,35 (s, 2H), 1,60 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 1,41 (s, 9H), 0,34 – 0,22 (m, 4H) ppm. MS (*m/z*) 320,28 $[M+H]^+$.

Síntesis de N-((1-(2-(benciloxi)etil)ciclopropil)metil)-N-((clorometoxi)carbonil)glicinato de terc-butilo (39G): A una solución de **39F** (4,02 mmol) en 100 ml de DCM a 0 °C se añadió trietilamina (8,05 mmol, 2 equiv.) seguido de la adición por goteo de cloroformiato de clorometilo (6,03 mmol, 1,5 equiv.). Cuando la reacción se completó, los contenidos se transfirieron a un embudo de decantación usando DCM (50 ml) y solución de cloruro de amonio saturada (100 ml). La fracción orgánica se lavó, se recolectó, se secó sobre Na_2SO_4, se concentró a presión reducida para producir el compuesto del título **39G**, que se usó sin purificación. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,46 – 7,15 (m, 5H), 5,86 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 4,44 (d, J = 4,0 Hz, 2H), 3,97 (d, J = 2,5 Hz, 2H), 3,59 – 3,47 (m, 2H), 3,32 (s, 1H), 3,23 (d, J = 3,6 Hz, 2H), 1,56 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 1,41 (d, J = 3,2 Hz, 8H), 0,45 – 0,32 (m, 4H) ppm.

Síntesis de N-((1-(2-(benciloxi)etil)ciclopropil)metil)-N-((((di-terc-butoxifosforil)oxi)metoxi)carbonil)glicinato de terc-butilo (39H): A una solución de N-((1-(2-(benciloxi)etil)ciclopropil)metil)-N-((clorometoxi)carbonil)glicinato de terc-butilo (**39G**, 0,255 mmol) en 1 ml de 1,2-dimetoxietano se añadió di-terc-butil fosfato de tetrabutilamonio (0,357 mmol, 1,4 equiv.). Cuando la reacción se completó, los contenidos se transfirieron a un embudo de decantación usando DCM (10 ml) y agua (2 x 10 ml) y salmuera (1 x 10 ml). La fracción orgánica se lavó, se recolectó, se secó sobre Na_2SO_4, se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía de gel de sílice. Las fracciones que contenían el producto se agruparon y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título **39H.** ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,45 – 7,19 (m, 5H), 5,46 (d, J = 12,4 Hz, 2H), 4,44 (d, J = 4,2 Hz, 2H), 4,09 – 3,92 (m, 3H), 3,57 – 3,46 (m, 2H), 3,24 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 2,00 (s, 1H), 1,56 (q, J = 6,6 Hz, 2H), 1,41 (s, 27H), 1,18 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 0,41 – 0,32 (m, 4H) ppm. MS (*m/z*) 608,39 $[M+Na]^+$.

Síntesis de N-((((di-terc-butoxifosforil)oxi)metoxi)carbonil)-N-((1-(2-hidroxietil)ciclopropil)metil)glicinato de terc-butilo (39I): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto

30Ddel Ejemplo 30 usando N-((1-(2-(benciloxi)etil)ciclopropil)metil)-N-((((di-terc-butoxifosforil)oxi)metoxi)carbonil)glicinato de terc-butilo (**39G**) en lugar de **30C**. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 5,56 – 5,38 (m, 2H), 4,08 – 3,91 (m, 3H), 3,49 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,23 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 1,99 (s, 1H), 1,42 (d, J = 3,0 Hz, 27H), 1,18 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 0,41 – 0,26 (m, 4H) ppm. MS (*m/z*) 518,30 $[M+H]^+$.

Síntesis de ácido 2-(1-(((2-(terc-butoxi)-2-oxoetil)((((di-terc-butoxifosforil)oxi)metoxi)carbonil)amino)metil)ciclopropil)acético (39J): A una solución de N-((((di-terc-butoxifosforil)oxi)metoxi)carbonil)-N-((1-(2-hidroxietil)ciclopropil)metil)glicinato de *terc*-butilo (**39I**, 3,07 mmol) en ACN/agua (1:1, 24 ml) se añadió TEMPO (0,153 mmol, 0,05 equiv.), dihidrógeno fosfato de potasio (1,53 mmol, 0,5 equiv.) e hidrógeno fosfato de dipotasio (1,53 mmol, 0,5 equiv.). La solución se enfrió hasta 0 °C. Se añadió clorito de sodio (4,6 mmol, 1,5 equiv.), seguido de hipoclorito de sodio (8,25 % de NaOCl, 3,63 ml). El baño helado se eliminó y la reacción se agitó durante 3,5 horas. La reacción se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc (3x), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtró y concentró a presión reducida para producir el compuesto del título **39J**, que se usó sin purificación. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 5,54 – 5,37 (m, 2H), 4,05 – 3,88 (m, 3H), 3,31 (t, J = 3,0 Hz, 2H), 2,23 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 2,07 (s, 3H), 1,41 (d, J = 1,8 Hz, 27H), 0,52 – 0,35 (m, 4H) ppm. MS (*m/z*) 532,30 $[M+H]^+$.

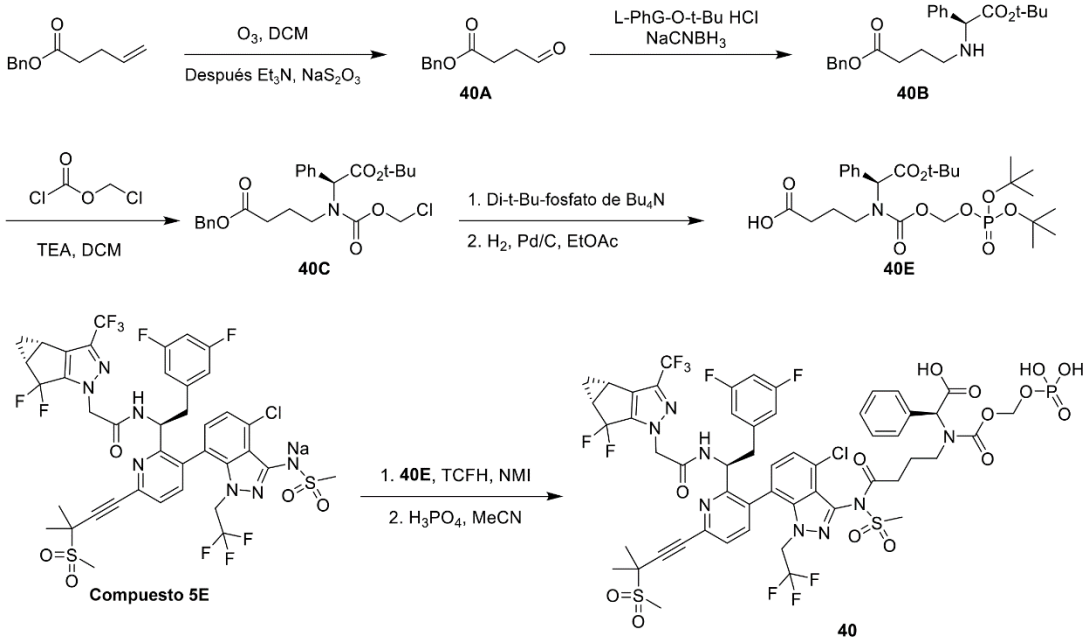
Síntesis de N-((1-(2-(N-(4-cloro-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-6-(3-metil-3-(metilsulfonil)but-1-in-1-il)piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-il)metilsulfonamido)-2-oxoetil)ciclopropil)metil)-N-((((di-terc-butoxifosforil)oxi)metoxi)carbonil)glicinato de terc-butilo (39K): A una suspensión del **Intermedio 5E** (3,39 mmol, 1,2 equiv.), 1-metilimidazol (25,93 mmol, 2,1 equiv.), y **39J** (2,83 mmol) en MeCN (12 ml) se añadió TCFH (2,97 mmol, 1,05 equiv) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. Una vez completada la reacción, el solvente se eliminó a presión reducida y el

residuo resultante se purificó mediante HPLC de fase inversa. Las fracciones que contenían el producto se agruparon y se liofilizaron para proporcionar el compuesto del título **39K** como una mezcla de atropisómeros. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,93 – 7,86 (m), 7,84 – 7,70 (m), 7,51 – 7,38 (m), 7,06 – 6,96 (m), 6,89 – 6,81 (m), 6,43 – 6,34 (m), 5,60 – 5,35 (m), 5,05 – 4,96 (m), 4,74 – 4,65 (m), 4,65 – 4,54 (m), 4,09 – 4,02 (m), 4,05 – 3,98 (m), 4,01 – 3,83 (m), 3,83 (s), 3,63 – 3,50 (m), 3,32 – 3,21 (m), 3,08 – 2,97 (m), 2,98 – 2,82 (m), 2,40 – 2,30 (m), 2,00 (s), 1,78 – 1,64 (m), 1,45 – 1,37 (m), 1,28 (s), 1,30 – 1,09 (m), 1,00 (s), 0,39 – 0,30 (m), 0,25 (s) ppm. ^{19}F NMR (375 MHz, DMSO-d_6) δ -60,75 – -61,01 (m), -69,56 – -69,76 (m), -69,76 – -69,91 (m), -69,92 – -70,12 (m), -80,03 – -80,16 (m), -80,42 – -80,54 (m), -80,67 – -80,83 (m), -110,49 – -110,78 (m) ppm. MS (*m/z*) 1481,4 $[M+Na]^+$.

Síntesis de N-((1-(2-(N-(4-cloro-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-6-(3-metil-3-(metilsulfonil)but-1-in-1-il)piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-il)metilsulfonamido)-2-oxoetil)ciclopropil)metil)-N-(((fosfonooxi)metoxi)carbonil)glicina (39): A una solución de **39K** (0,034 mmol) en 0,1 ml de MeCN se añadió 85 % de ácido fosfórico acuoso (0,343 mmol, 10 equiv.) y la suspensión resultante se agitó durante la noche. Cuando se observó una conversión completa, la reacción se concentró a presión reducida y se purificó mediante HPLC de fase inversa. Las fracciones que contenían el producto se agruparon y se liofilizaron para proporcionar el compuesto del título **39** como una mezcla de atropisómeros. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,21 – 9,04 (m), 7,98 – 7,87 (m), 7,86 – 7,72 (m), 7,51 – 7,39 (m), 7,06 – 6,90 (m), 6,87 – 6,80 (m), 6,53 – 6,46 (m), 6,39 – 6,30 (m), 5,57 – 5,32 (m), 5,06 – 4,80 (m), 4,80 – 4,69 (m), 4,70 – 4,59 (m), 4,63 – 4,45 (m), 4,21 (s), 4,08 – 3,84 (m), 3,85 – 3,75 (m), 3,71 – 3,62 (m), 3,62 – 3,47 (m), 3,35 – 3,24 (m), 3,07 – 2,84 (m), 2,63 – 2,56 (m), 2,30 – 2,16 (m), 1,82 – 1,67 (m), 1,47 – 1,36 (m), 1,41 (s), 1,00 (s), 0,50 (s), 0,37 (s) ppm. ^{19}F NMR (375 MHz, DMSO-d_6) δ -60,71 – -60,99 (m), -69,49 – -69,75 (m), -69,99 – -70,20 (m), -75,32, -75,37 (d), -79,70 – -79,85 (m), -80,03 – -80,25

(m), -80,37 – -80,52 (m), -80,70 – -80,92 (m), -102,46, -103,01 – -103,19 (m), -103,26, -110,55 – -110,78 (m), -110,75, -110,94 ppm. MS (*m/z*) 1291,20 $[M+H]^+$.

Ejemplo 40.



Síntesis de 4-oxobutanoato de bencilo (40A): A una solución de pent-4-enoato de bencilo (2,63 mmol) en una mezcla 1:1 de DCM/MeOH (10 ml) se burbujeó cuidadosamente gas O_3 a -78 °C. Cuando se observó una conversión completa, la reacción se roció con gas de Ar durante 5 minutos, después de lo cual se añadió cuidadosamente Et_3N (5,26 mmol, 2 equiv). Después, a la mezcla resultante se añadió 20 ml de $Na_2S_2O_3$ concentrado y la reacción se agitó 1 h adicional. Al finalizar este tiempo, los contenidos se transfirieron a un embudo de decantación usando DCM (100 ml) y H_2O (100 ml). La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 50 ml) y las fracciones orgánicas se recolectaron, se secaron sobre Na_2SO_4, se concentraron a presión reducida para producir el compuesto del título **40A** que se continuó sin purificación adicional. MS (*m/z*) 191,161 $[M+H]^+$.

Síntesis de (S)-4-((2-(terc-butoxi)-2-oxo-1-feniletil)amino)butanoato de bencilo (40B): A una solución de **40A** (2,63 mmol) en 44 ml de MeOH se añadieron secuencialmente clorhidrato de éster de L-fenilglicina de terc-butilo (5,25 mmol, 2 equiv.) y cianoborohidruro de sodio (5,78 mmol, 2,2 equiv.). Cuando se observó una conversión completa, la reacción se concentró a presión reducida y se transfirió a un

embudo de decantación usando DCM (25 ml) y $NaHCO_3$ acuoso saturado (25 ml). La capa acuosa se extrajo con DCM adicional (2 x 10 ml) y las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4, se concentraron a presión reducida y se purificaron mediante cromatografía de gel de sílice. Las fracciones que contenían el producto se agruparon y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título **40B**. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,43 – 7,32 (m, 10H), 5,11 (s, 2H), 2,70 (dt, J = 11,5, 6,7 Hz, 1H), 2,57 (dt, J = 11,6, 7,1 Hz, 1H), 2,46 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,90 (p, J = 7,1 Hz, 2H), 1,41 (s, 9H) ppm. MS (*m/z*): 384,30 $[M+H]^+$.

Síntesis de (S)-4-((2-(terc-butoxi)-2-oxo-1-feniletil)((clorometoxi)carbonil)amino)butanoato de bencilo (40C): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **30B** del Ejemplo 30 usando bencilo **40B** en lugar de **30A**. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,45 – 7,29 (m, 10H), 5,85 (dd, J = 15,6, 5,0 Hz, 1H), 5,74 – 5,64 (m, 1H), 5,07 (s, 2H), 3,41 – 3,27 (m, 1H), 3,23 – 3,08 (m, 1H), 2,94 – 2,80 (m, 1H), 2,23 – 2,11 (m, 2H), 1,77 – 1,63 (m, 1H), 1,52 (s, 9H) ppm. MS (*m/z*): 498,20 $[M+Na]^+$.

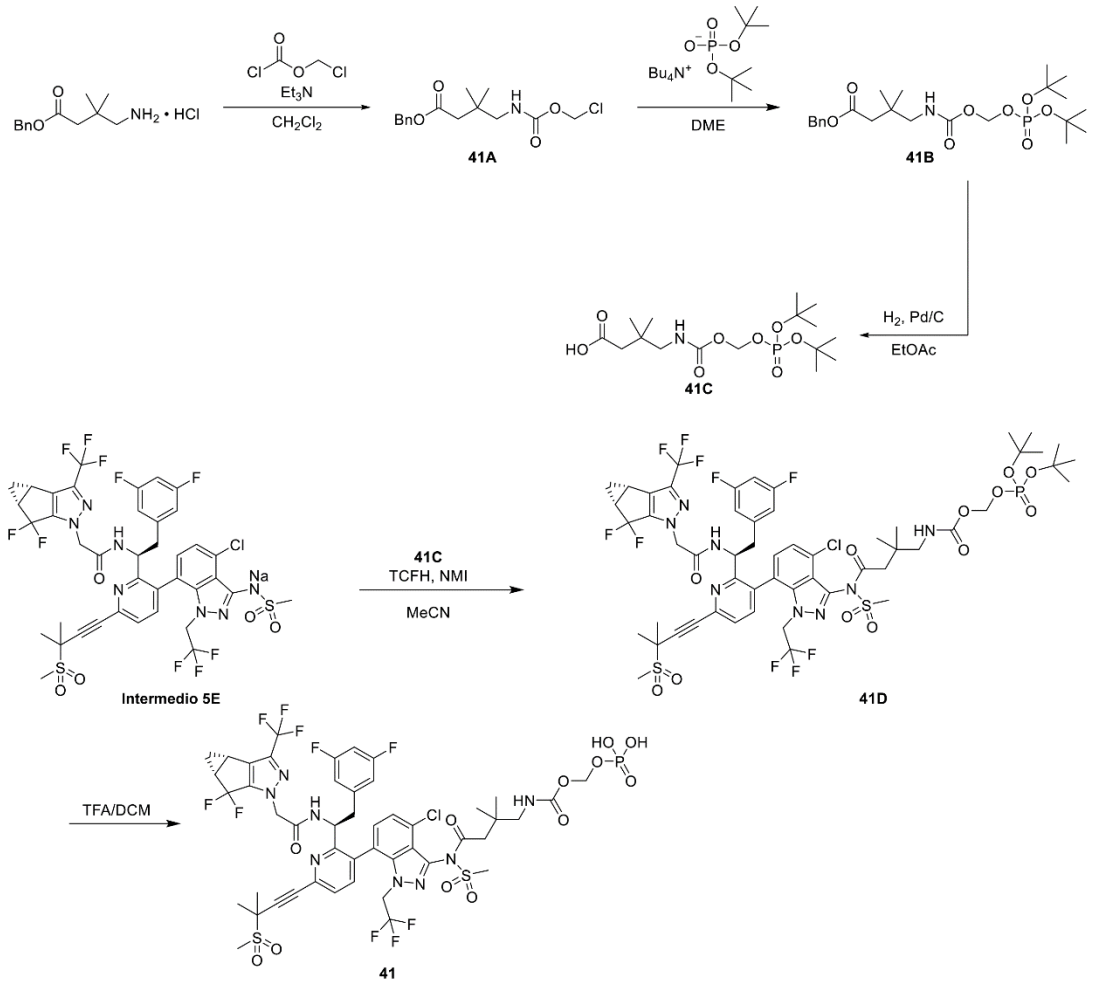
Síntesis de (S)-4-((2-(terc-butoxi)-2-oxo-1-feniletil)((((di-terc-butoxifosforil)oxi)metoxi)carbonil)amino)butanoato de bencilo (40D): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **30C** del Ejemplo 30 usando bencilo **40C** en lugar de **30B**. MS (*m/z*): 672,40 $[M+Na]^+$.

Síntesis de ácido (S)-4-((2-(terc-butoxi)-2-oxo-1-feniletil)((((di-terc-butoxifosforil)oxi)metoxi)carbonil)amino)butanoico (40E): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **30D** del Ejemplo 30 usando (S)-4-((2-(terc-butoxi)-2-oxo-1-feniletil)((((di-terc-butoxifosforil)oxi)metoxi)carbonil)amino)butanoato de bencilo (**40D**) en lugar de **30C**. MS (*m/z*) 582,30 $[M+Na]^+$.

Síntesis de ácido (S)-2-((4-(N-(4-cloro-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-

1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-6-(3-metil-3-(metilsulfonil)but-1-in-1-il)piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-il)metilsulfonamido)-4-oxobutil)(((fosfonooxi)metoxi)carbonil)amino)-2-fenilacético (40): Se preparó una mezcla atropisomérica del compuesto del título de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **39** del Ejemplo 39 usando **40E** en lugar de **39J**. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 9,22 – 9,08 (m), 7,90 – 7,73 (m), 7,53 – 7,40 (m), 7,30 – 7,21 (m), 7,08 – 6,97 (m), 6,90 – 6,77 (m), 6,51 – 6,39 (m), 5,74 (s), 5,64 – 5,44 (m), 5,39 (s), 5,02 – 4,93 (m), 4,90 – 4,68 (m), 4,71 – 4,59 (m), 4,20 (s), 3,60 – 3,43 (m), 3,15 – 3,05 (m), 3,06 – 2,87 (m), 1,98 (s), 1,94 – 1,85 (m), 1,78 – 1,72 (m), 1,68 (s), 1,40 (s), 1,30 (s), 0,97 (s) ppm. ^{19}F NMR (375 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ -60,70 – -61,07 (m), -69,52 – -69,70 (m), -69,81 – -69,98 (m), -74,69, -79,79 (m), -80,38 – -80,54 (m), -102,73, -103,25, -103,41, -103,92, -110,56 – -110,72 (m) ppm. MS (*m/z*) 1341,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 41.



Síntesis de 4-(((clorometoxi)carbonil)amino)-3,3-dimetilbutanoato de bencilo (41A): A una solución agitada de clorhidrato de bencil 4-amino-3,3-dimetil-butanoato (7,4 mmol) en CH_2Cl_2 (74 ml) a 0 °C se añadió trietilamina (24,0 mmol). Después se añadió cloroformiato de clorometilo (11 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C y se monitoreó mediante TLC y LCMS. Después de completarse, la mezcla de reacción se lavó con soluciones acuosas saturadas de NH_4Cl y salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, se concentraron a presión reducida, y se purificaron mediante cromatografía de gel de sílice (eluyendo con 0 – 25 % de EtOAc en hexanos). Las fracciones que contenían el producto se agruparon y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título **41A**. MS *(m/z)* 336,2 $[M+Na]^+$.

Síntesis de 4-(((((di-terc-butoxifosforil)oxi)metoxi)carbonil)amino)-3,3-dimetilbutanoato de bencilo (41B): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **30C** del Ejemplo 30 usando **41A** en lugar de **30B**. MS *(m/z)* 510,3 $[M+Na]^+$.

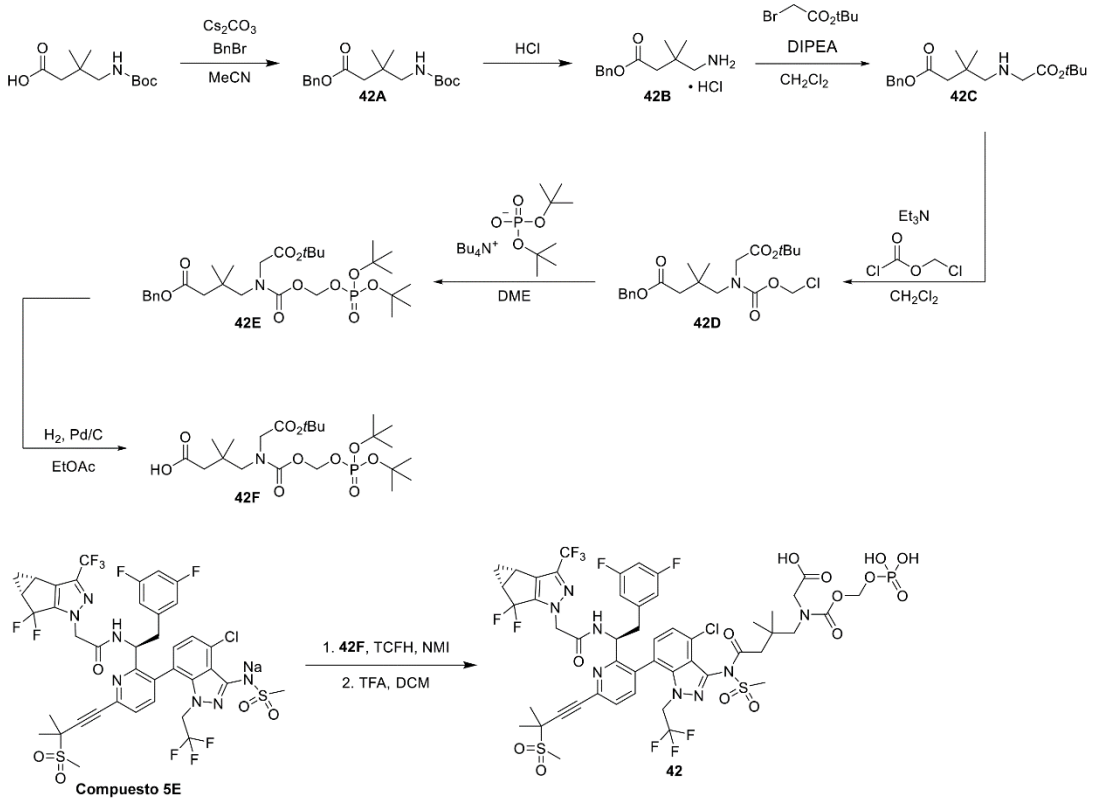
Síntesis de ácido 4-(((((di-*t*-butoxifosforil)oxi)metoxi)carbonil)amino)-3,3-dimetilbutanoico (41C): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **30D** del Ejemplo 30 usando **41B** en lugar de **30C**. MS *(m/z)* 420,2 $[M+Na]^+$.

Síntesis de (4-(N-(4-cloro-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-6-(3-metil-3-(metilsulfonil)but-1-in-1-il)piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-il)metilsulfonamido)-2,2-dimetil-4-oxobutil)carbamato de ((di-terc-butoxifosforil)oxi)metilo (41D): A una suspensión del **Intermedio 5E** (3,76 mmol, 1,3 equiv.), 1-metilimidazol (10,1 mmol, 3,5 equiv.), y **41C** (2,83 mmol) en MeCN (12 ml) se añadió TCFH (3,47 mmol, 1,20 equiv) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. Al finalizar la reacción, el solvente se eliminó a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía de gel de sílice. Las fracciones que contenían el producto se agruparon y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título **41D** como una mezcla de atropisómeros. MS (*m/z*) 1369,39 $[M+Na]^+$.

Síntesis de (4-(N-(4-cloro-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-6-(3-metil-3-(metilsulfonil)but-1-in-1-il)piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-il)metilsulfonamido)-2,2-dimetil-4-oxobutil)carbamato de (fosfonooxi)metilo (41): A una solución de **41D** (2,2 mmol) en DCM (20 ml) se añadió TFA (5,1 ml). Cuando la reacción se había completado, el solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa. Las fracciones que contenían el producto se

agruparon y se liofilizaron para producir el compuesto del título **41** como una mezcla de atropisómeros. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 9,17 (dd), 7,92 (d), 7,86 – 7,73 (m), 7,53 – 7,39 (m), 7,12 (t), 7,08 – 6,93 (m), 6,87 (d), 6,53 – 6,45 (m), 6,39 – 6,32 (m), 5,45 – 5,26 (m), 5,01 (d), 4,91 – 4,82 (m), 4,84 – 4,72 (m), 4,71 – 4,57 (m), 4,26 – 4,14 (m), 4,05 – 3,92 (m), 3,55 (d), 3,28 (d), 3,02 – 2,87 (m), 2,08 – 1,80 (m), 1,76 (s), 1,47 – 1,35 (m), 0,99 (s), 0,88 (d), 0,68 (s), 0,60 (s) ppm. ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ -60,90 (d), -69,94 (d), -78,30 – -81,85 (m), -100,97 – -106,03 (m), -110,77 (d) ppm. MS *(m/z)*: 1236,300 $[M+H]^+$.

Ejemplo 42.



Síntesis de 4-((terc-butoxicarbonil)amino)-3,3-dimetilbutanoato de bencilo (42A): Se disolvió ácido 4-(*t*-butoxicarbonilamino)-3,3-dimetil-butanoico (8,6 mmol) en MeCN (72 ml). Se añadieron secuencialmente carbonato de cesio (10 mmol) y BnBr (10 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 h y se monitoreó mediante TLC y LCMS. Al finalizar, la mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite®. La reacción filtrada se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para proporcionar el compuesto del

título **42A**. ^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,42 – 7,31 (m, 5H), 5,13 (s, 2H), 3,04 (d, *J* = 6,7 Hz, 2H), 2,29 (s, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,00 (s, 6H) ppm. MS *(m/z):* 322,5 $[M+H]^+$.

Síntesis de 4-amino-3,3-dimetilbutanoato hidrocloruro de bencilo (42B): **42A** (7,8 mmol) se trató con ácido clorhídrico (31 ml, 4 N en dioxano). Después de agitar durante 4 h, la mezcla de reacción se concentró para proporcionar el compuesto del título **42B**, que se usó sin purificación. ^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 8,47 (s, 2H), 7,38 – 7,28 (m, 5H), 5,11 (s, 2H), 3,02 (s, 2H), 2,49 (s, 2H), 1,15 (s, 6H). MS *(m/z):* 222,4 $[M+H]^+$.

Síntesis de 4-((2-(terc-butoxi)-2-oxoetil)amino)-3,3-dimetilbutanoato de bencilo (42C): A una suspensión agitada de **42B** (7,8 mmol) en CH_2Cl_2 (90 ml) se añadió DIPEA (23 mmol) y la mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C. Se añadió *t*-butil bromoacetato (3,9 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) por goteo a través de una bomba de jeringa (1 ml/min). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 hora y después se calentó hasta temperatura ambiente. Después de agitar durante 24 h adicionales, la mezcla se lavó con solución acuosa de 0,5 M de HCl (~75 ml), agua (~50 ml), y salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (0 % a 10 % de MeOH en CH_2Cl_2) para obtener el compuesto del título **42C**. ^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,38 – 7,34 (m, 5H), 5,10 (s, 2H), 3,32 (s, 2H), 2,52 (s, 2H), 2,38 (s, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,03 (s, 6H). MS *(m/z)* 336,3 $[M+H]^+$.

Síntesis de 4-((2-(terc-butoxi)-2-oxoetil)((clorometoxi)carbonil)amino)-3,3-dimetilbutanoato de bencilo (42D): A una solución agitada de **42C** (2,7 mmol) en CH_2Cl_2 (18 ml) a 0 °C se añadió trietilamina (5,9 mmol). Después se añadió cloroformiato de clorometilo (2,7 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C y se monitoreó mediante TLC y LCMS. Después de completarse, la mezcla de reacción se lavó con soluciones acuosas saturadas de NH_4Cl y salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron

para proporcionar el compuesto del título **42D**, que se usó sin purificación. MS *(m/z)* 450,2 $[M+Na]^+$.

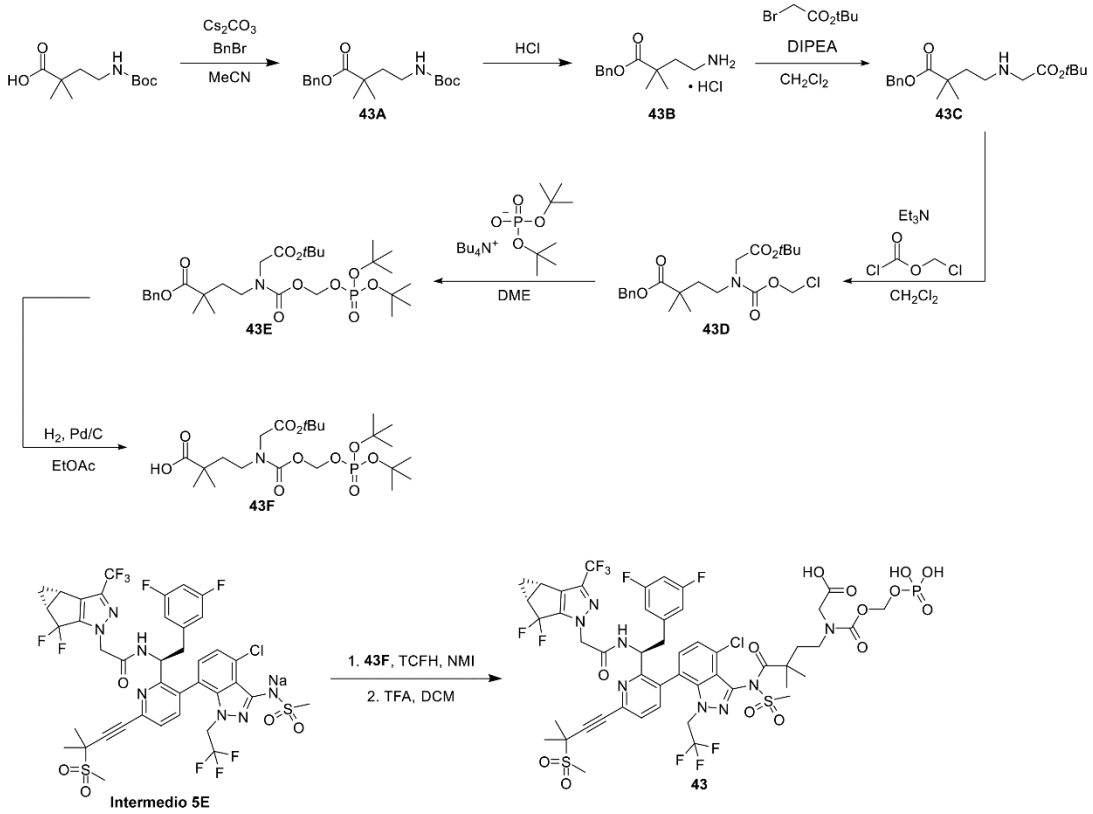
Síntesis de 4-((2-(terc-butoxi)-2-oxoetil)((((di-terc-butoxifosforil)oxi)metoxi)carbonil)amino)-3,3-dimetilbutanoato de bencilo (42E): 42D (1,3 mmol) se disolvió en dimetoxietano (4,6 ml), después se disolvió sal de tetrabutilamonio de di-*t*-butil fosfato (1,9 mmol) y la mezcla se calentó a 80 °C durante 1 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El material crudo se disolvió en EtOAc y se lavó con agua (3x), salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para producir el compuesto del título **42E** que se usó sin purificación adicional.

Síntesis de ácido 4-((2-(*t*-butoxi)-2-oxoetil)((((di-*t*-butoxifosforil)oxi)metoxi) carbonil)amino)-3,3-dimetilbutanoico (42F): 42E (1,3 mmol) se disolvió en EtOAc (30 ml) y se añadió paladio sobre carbono (0,27 mmol). Después de agitar durante 1 h en gas hidrógeno (1 atm), se observó la formación del producto. El producto crudo se aisló después de la filtración sobre una almohadilla de Celite®. Después de la concentración, el crudo se purificó mediante cromatografía en columna (0 % a 10 % de MeOH en CH_2Cl_2) para obtener el compuesto del título **42F**. MS *(m/z)* 534,3 $[M+Na]^+$.

Síntesis de N-(4-(N-(4-cloro-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-6-(3-metil-3-(metilsulfonil)but-1-in-1-il)piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-il)metilsulfonamido)-2,2-dimetil-4-oxobutil)-N-(((fosfonooxi)metoxi)carbonil)glicina (42): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis de **41** del Ejemplo 41 usando **42F** en lugar de **41C**. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,28 – 9,10 (m), 8,00 – 7,68 (m), 7,59 – 7,37 (m), 7,13 – 6,95 (m), 6,79 (dd), 6,55 – 6,46 (m), 6,46 – 6,24 (m), 5,50 – 5,33 (m), 5,25 (dd), 5,03 (dd), 4,96 – 4,76 (m), 4,74 – 4,47 (m), 4,04 – 3,64 (m), 3,55 (d), 3,28 (d), 3,23 – 3,08 (m), 3,07 – 2,85 (m), 2,20 – 1,99

(m), 1,90 (d), 1,46 – 1,34 (m), 1,09 – 0,94 (m), 0,91 (s), 0,78 (d), 0,62 (d) ppm. ^{19}F NMR (375 MHz, DMSO-*d6*) δ -59,74 – -62,28 (m), -69,07 – -70,40 (m), -79,59 – -81,05 (m), -101,60 – -104,56 (m), -110,72 (d) ppm. MS (*m/z*): 1294,30 $[M+H]^+$.

Ejemplo 43.



Síntesis de 4-((terc-butoxicarbonil)amino)-2,2-dimetilbutanoato de bencilo (43A): Se disolvió ácido 4-(*t*-butoxicarbonilamino)-2,2-dimetil-butanoico (22 mmol) en MeCN (72 ml). Se añadieron secuencialmente carbonato de cesio (26 mmol) y BnBr (26 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 h y se monitoreó mediante TLC y LCMS. Al finalizar, la mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite®. La reacción filtrada se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna para obtener el compuesto del título **43A**. ^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,42 – 7,31 (m, 5H), 5,13 (s, 2H), 3,14 (s, 2H), 1,83 – 1,76 (m, 2H), 1,45 (s, 10H), 1,25 (s, 6H) ppm.

Síntesis de 4-amino-2,2-dimetilbutanoato hidrocloruro de bencilo (43B): 43A (20 mmol) se disolvió en dioxano (20 ml) y se trató con ácido clorhídrico (20 ml, 4 N en dioxano). Después de agitar durante 4 h, la mezcla de reacción se concentró

para proporcionar el compuesto del título **43B**, que se usó sin purificación adicional. MS *(m/z)* 222,3 $[M+H]^+$.

Síntesis de 4-((2-(terc-butoxi)-2-oxoetil)amino)-2,2-dimetilbutanoato de bencilo (43C): A una suspensión agitada de **43B** (20 mmol) en CH_2Cl_2 (200 ml) se añadió DIPEA (11 ml, 60 mmol) y la mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C. Se añadió *t*-butil bromoacetato (10 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) por goteo a través de una bomba de jeringa (1 ml/min). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 hora y después se calentó hasta temperatura ambiente. Después de agitar durante 24 h adicionales, después la mezcla se lavó con solución acuosa de 0,5 M de HCl (~150 ml), agua (~100 ml), y después salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron, y se concentraron. La mezcla cruda se purificó mediante cromatografía en columna (0 % a 10 % de MeOH en CH_2Cl_2) para obtener el compuesto del título **43C**. ^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,42 – 7,31 (m, 5H), 5,15 (s, 2H), 3,67 (s, 2H), 3,14 (s, 2H), 2,20 – 2,12 (m, 2H), 1,52 (s, 9H), 1,28 (s, 6H). MS *(m/z)* 336,5 $[M+H]^+$.

Síntesis de 4-((2-(terc-butoxi)-2-oxoetil)((clorometoxi)carbonil)amino)-2,2-dimetilbutanoato de bencilo (43D): A una solución agitada de **43C**(9,5 mmol) en CH_2Cl_2 (95 ml) a 0 °C se añadió trietilamina (3,3 ml, 24 mmol). Después se añadió cloroformiato de clorometilo (1,3 ml, 14 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C y se monitoreó mediante TLC y LCMS. Después de completarse, la mezcla de reacción se lavó con soluciones acuosas saturadas de NH_4Cl y salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título **43D**, que se usó sin purificación. MS *(m/z)* 450,9 $[M+Na]^+$.

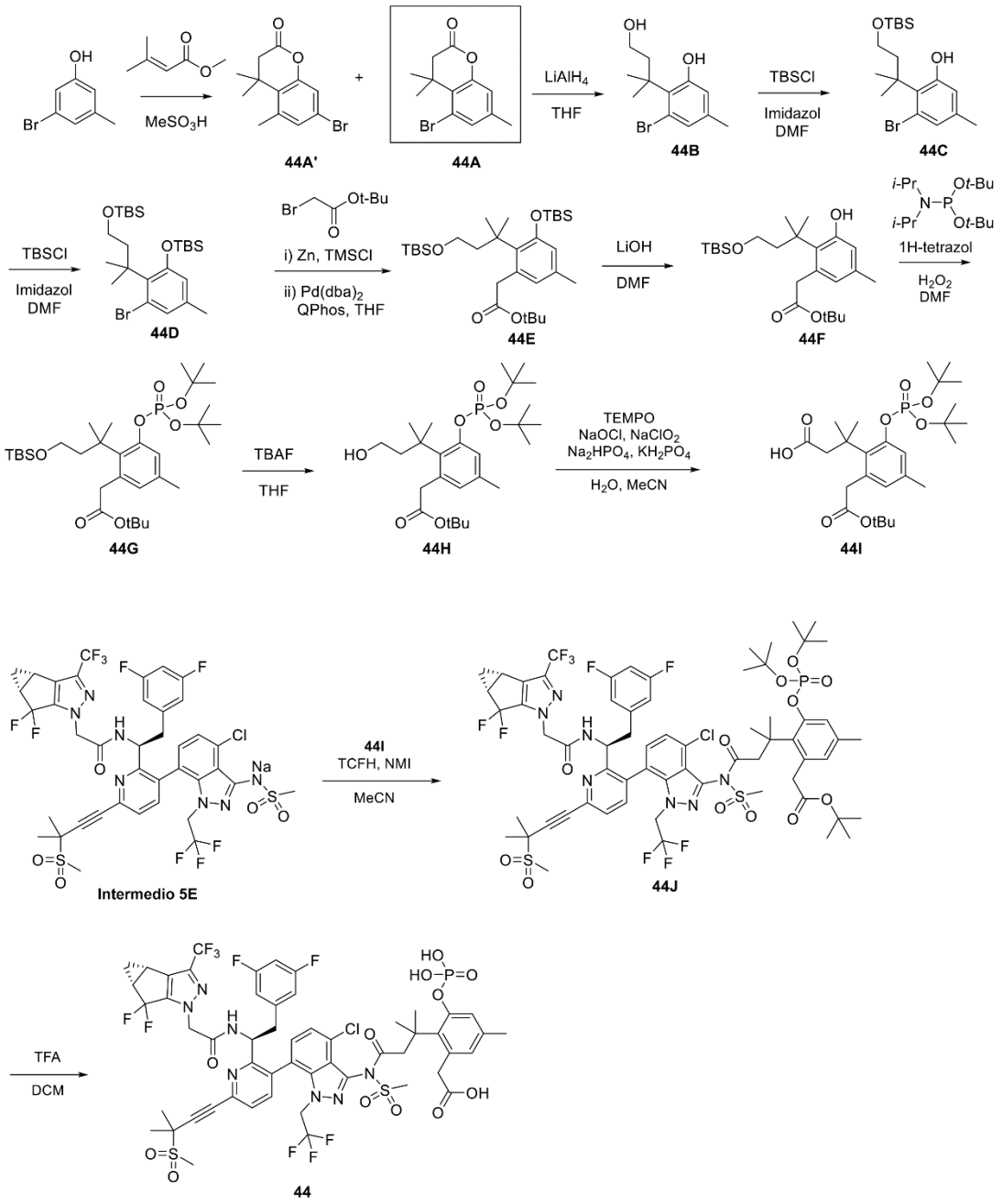
Síntesis de 4-((2-(terc-butoxi)-2-oxoetil)((((di-terc-butoxifosforil)oxi)metoxi)carbonil)amino)-2,2-dimetilbutanoato de bencilo (43E): **43D** (5,8 mmol) se disolvió en dimetoxietano (20 ml), después se disolvió sal de tetrabutilamonio de di-*t*-butil fosfato (8,2 mmol) y la mezcla se calentó a 80 °C durante 1 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El material crudo se disolvió en EtOAc y se lavó con agua (3x), salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y

se concentró para producir el compuesto del título **43E** que se usó sin purificación adicional. MS *(m/z)* 602,7 $[M+H]^+$.

Síntesis de ácido 4-((2-(terc-butoxi)-2-oxoetil)((((di-terc-butoxifosforil)oxi)metoxi)carbonil)amino)-2,2-dimetilbutanoico (43F): 43E (4,8 mmol) se disolvió en EtOAc (30 ml), después se añadió paladio sobre carbono (1,2 mmol). Después de agitar durante 1 h en gas hidrógeno (1 atm), se observó la formación del producto. El producto crudo se aisló después de la filtración sobre una almohadilla de Celite®. Después de la concentración, el crudo se purificó mediante cromatografía en columna (0 % a 10 % de MeOH en CH_2Cl_2) para obtener el compuesto del título **43F**. ^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 5,60 (dd, *J* = 30,6, 15,2 Hz, 2H), 3,88 (d, *J* = 31,2 Hz, 2H), 3,48 (t, *J* = 6,5 Hz, 1H), 3,37 – 3,31 (m, 1H), 1,92 – 1,86 (m, 2H), 1,54 – 1,50 (m, 18H), 1,47 (d, *J* = 7,6 Hz, 9H), 1,24 (d, *J* = 17,5 Hz, 6H). MS *(m/z)* 534,5 $[M+Na]^+$.

Síntesis de N-(4-(N-(4-cloro-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-6-(3-metil-3-(metilsulfonil)but-1-in-1-il)piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-il)metilsulfonamido)-3,3-dimetil-4-oxobutil)-N-(((fosfonooxi)metoxi)carbonil)glicina (43): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **41** del Ejemplo 41 usando **43F** en lugar de **41D**. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,34 – 9,14 (m), 7,98 – 7,91 (m), 7,91 – 7,66 (m), 7,61 – 7,39 (m), 7,10 – 6,93 (m), 6,86 (dd), 6,48 – 6,20 (m), 5,59 – 5,27 (m), 4,96 (ddd), 4,87 – 4,40 (m), 4,17 – 3,64 (m), 3,47 (d), 3,34 (d), 3,28 (s), 1,75 (s), 1,54 – 1,35 (m), 1,02 – 0,92 (m), 0,84 – 0,70 (m), 0,66 (s), 0,55 (s). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO) δ -60,97 (d), -69,48 – -70,36 (m), -79,25 – -81,30 (m), -102,61 – -103,97 (m), -110,18 – -111,26 (m). MS (*m/z*): 1253,032 $[M+H]^+$.

Ejemplo 44.



Síntesis de 5-bromo-4,4,7-trimetilchroman-2-ona (44A): Se cargó un matraz con 3-bromo-5-metilfenol (26,7 mmol) y ácido metanosulfónico (53,5 mmol) en nitrógeno. Se añadió 3-metilbut-2-enoato de metilo (29,4 mmol), el matraz se equipó con un condensador de reflujo y la reacción se calentó a 90 °C durante 30 minutos, 120 °C durante 30 minutos y 150 °C durante 3 horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se colocó en un baño de agua helada y se diluyó con agua (150 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 200 ml), se lavó con $NaHCO_3$ saturadas (2 x 100 ml),

se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para obtener el compuesto del título **44A**. MS (*m/z*) 269,02 / 270,95 $[M+H]^+$.

Síntesis de 3-bromo-2-(4-hidroxi-2-metilbutan-2-il)-5-metilfenol (44B): Un matraz se cargó con una solución de LAH (2,0 M en THF, 8,17 mmol) y THF (10 ml). La solución se enfrió a 0 °C. Una solución de **44A** (7,43 mmol) en THF (20 ml) se añadió por goteo. El baño helado se eliminó y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. La reacción se enfrió a 5 °C. Se añadió lentamente agua (310 µl), seguido de 15 % de $NaOH_{(ac)}$ (310 µl), después agua nuevamente (930 µl). La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se diluyó con EtOAc, se añadió $MgSO_4$ y la mezcla se filtró. La torta de filtración se enjuagó con EtOAc. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para obtener el compuesto del título **44B**. MS (*m/z*) 271,15 / 273,03 $[M–H]^-$.

Síntesis de 3-bromo-2-(4-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-2-metilbutan-2-il)-5-metilfenol (44C): Se cargó un matraz con **44B** (6,55 mmol), DMF (15,0 ml) e imidazol (16,4 mmol) bajo nitrógeno. La solución se enfrió a 0 °C, se añadió TBSCl (8,51 mmol) en una porción, el baño de hielo se eliminó y la reacción se agitó a TA durante 2 horas y después se enfrió a 0 °C. La reacción se diluyó con agua (75 ml), se extrajo con EtOAc (3x), se lavó con 5 % de $LiCl_{(ac)}$, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para obtener el compuesto del título **44C**. MS (*m/z*) 385,31 / 386,9 $[M-H]^-$.

Síntesis de (3-bromo-2-(4-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-2-metilbutan-2-il)-5-metilfenoxi)(*terc*-butil)dimetilsilano (44D): Se cargó un matraz con **44C** (2,55 mmol), DMF (12,0 ml) e imidazol (6,37 mmol) bajo nitrógeno. Se añadió TBSCl (3,31 mmol) en una porción y el matraz se equipó con un condensador de reflujo. La reacción se calentó a 65 °C durante 8 horas. La reacción se concentró, se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc (3x), se lavó con 5 % de $LiCl_{(ac)}$, se secó

sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. La mezcla se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para obtener el compuesto del título **44D**. ^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,04 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 6,53 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 3,52 – 3,43 (m, 2H), 2,29 – 2,20 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,60 (s, 6H), 1,00 (s, 9H), 0,83 (s, 9H), 0,29 (s, 6H), 0,03 (s, 6H) ppm.

Síntesis de 2-(3-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-2-(4-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-2-metilbutan-2-il)-5-metilfenil)acetato de *terc*-butilo (44E): Se cargó un matraz con polvo de zinc (< 10 µm, 9,00 mmol) y THF (3,6 ml) bajo nitrógeno. El matraz se equipó con una sonda de temperatura interna. Se añadió clorotrimetilsilano (0,60 mmol) y la mezcla se agitó durante 15 minutos (se registró una exotermia de 1-2 °C). Se añadió cuidadosamente una solución de 2-bromoacetato de *terc*-butilo (6,00 mmol) en THF (2,66 ml). La mezcla se agitó hasta que se enfrió de nuevo hasta temperatura ambiente y después se detuvo la agitación. El sobrenadante se tituló usando I_2 en una solución de 0,5 M de LiCl en THF. Se determinó que la concentración del reactivo de bromuro de 2-terc-butoxi-2-oxoetilzinc fue 0,63 M. Se cargó un matraz separado con **44D** (1,35 mmol), $Pd(dba)_2$ (0,068 mmol) y QPhos (0,068 mmol). El matraz se purgó con nitrógeno. Se añadió THF (4,7 ml), seguido de bromuro de 2-terc-butoxi-2-oxoetilzinc (1,62 mmol). El matraz se equipó con un condensador de reflujo y la reacción se calentó a 55 °C durante 15-30 minutos. La reacción se enfrió a TA, se inactivó con $NH_4Cl_{(ac)}$ saturado, se extrajo con EtOAc (3x), se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para obtener el compuesto del título **44E**. MS (*m/z*) 559,13 $[M+Na]^+$.

Síntesis de 2-(2-(4-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-2-metilbutan-2-il)-3-hidroxi-5-metilfenil)acetato de *terc*-butilo (44F): A una solución de **44E** (5,14 mmol) en DMF (4,0 ml) se añadió LiOH (5,14 mmol) en nitrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc (3x), las capas orgánicas combinadas se lavaron

secuencialmente con 5 % de LiCl acuoso y salmuera, después se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para obtener el compuesto del título **44F**. MS (*m/z*) 421,16 $[M-H]^-$.

Síntesis de 2-(2-(4-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-2-metilbutan-2-il)-3-((di-*terc*-butoxifosforil)oxi)-5-metilfenil)acetato de *terc*-butilo (44G): A una solución de **44F** (0,821 mmol) en DMF (3,0 ml) se añadió *N,N*-diisopropilfosforamidita de di-*terc*-butilo (2,46 mmol) seguido de 1H-tetrazol (2,87 mmol). La solución se calentó a 50 °C durante 5 horas. La reacción se enfrió hasta 0 °C, 30 % de $H_2O_{2(ac)}$ (3,28 mmol), y la reacción se agitó durante 1 hora y después se dejó calentar hasta temperatura ambiente. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con 25 % de EtOAc/hexanos (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 5 % de $LiCl_{(ac)}$, después $Na_2S_2O_3$ acuoso saturado, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para producir el compuesto del título **44G**. MS (*m/z*) 637,05 $[M+Na]^+$.

Síntesis de 2-(3-((di-*terc*-butoxifosforil)oxi)-2-(4-hidroxi-2-metilbutan-2-il)-5-metilfenil)acetato de *terc*-butilo (44H): Una solución de **44G** (0,569 mmol) en THF (5,0 ml) se enfrió hasta 0 °C. Se añadió TBAF (1,0 M en THF, 1,14 mmol) y la reacción se agitó durante 18 horas, se calentó gradualmente hasta TA. La reacción se concentró y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua (2x) y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para producir el compuesto del título **44H**. MS (*m/z*) 522,95 $[M+Na]^+$.

Síntesis de ácido 3-(2-(2-(*terc*-butoxi)-2-oxoetil)-6-((di-*terc*-butoxifosforil)oxi)-4-metilfenil)-3-metilbutanoico (44I): A una solución de **44H** (0,356 mmol) en ACN/agua (1:1, 3,0 ml) se añadió TEMPO (0,018 mmol), dihidrógeno fosfato de potasio (0,178 mmol) e hidrógeno fosfato de disodio (0,178 mmol). La solución se enfrió hasta 0 °C. Se añadió clorito de sodio (0,533 mmol), seguido de hipoclorito de sodio (8,25 % de NaOCl, 266 µl). El baño helado se eliminó y la reacción se

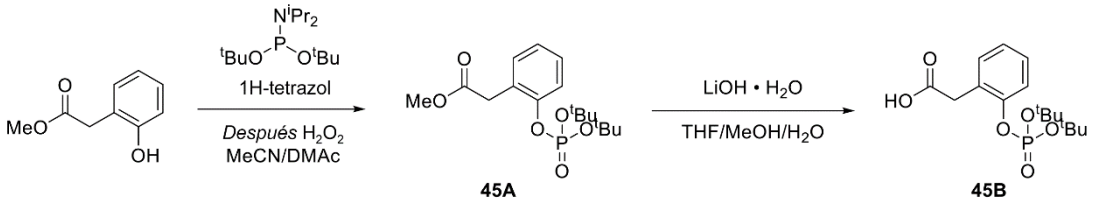
agitó durante 3,5 horas. La reacción se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc (3x), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtró y concentró a presión reducida para producir el compuesto del título **44I**, que se usó sin purificación adicional. MS (*m/z*) 536,85 $[M+Na]^+$.

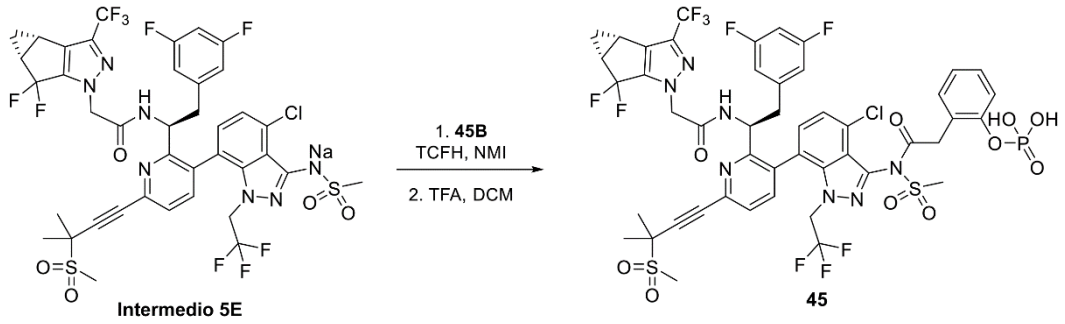
Síntesis de 2-(2-(4-(*N*-(4-cloro-7-(2-((1*S*)-1-(2-((3b*S*,4a*R*)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirrol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-6-(3-metil-3-(metilsulfonil)but-1-in-1-il)piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-il)metilsulfonamido)-2-metil-4-oxobutan-2-il)-3-((di-*terc*-butoxifosforil)oxi)-5-metilfenil)acetato de *terc*-butilo (44J): A una solución de crudo **44I** (0,361 mmol) en ACN (3,6 ml) se añadió *N*-metilimidazol (1,27 mmol), **Intermedio 5E** (0,361 mmol) y TCFH (0,361 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado y se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía de fase inversa HPLC. Las fracciones que contenían el compuesto del título se agruparon y se concentraron para obtener una mezcla atropisomérica del compuesto del título **44J**. MS (*m/z*) 1486,07 $[M+Na]^+$.

Síntesis de ácido 2-(2-(4-(*N*-(4-cloro-7-(2-((1*S*)-1-(2-((3b*S*,4a*R*)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirrol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-6-(3-metil-3-(metilsulfonil)but-1-in-1-il)piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-il)metilsulfonamido)-2-metil-4-oxobutan-2-il)-5-metil-3-(fosfonooxi)fenil)acético (44): 44J (0,128 mmol) se disolvió en DCM / TFA (3:1, 4,0 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente hasta la finalización de la reacción (2-4 horas) y se concentró. El material crudo se purificó mediante cromatografía de RP (60-100 % de ACN/agua con 0,1 % de TFA). Las fracciones que contenían el producto se agruparon y se liofilizaron para proporcionar una mezcla atropisomérica del compuesto del título **44**. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,01 (bs), 9,17 (t), 9,00 (d), 8,87 (d), 8,00 – 7,91 (m), 7,90 –

7,71 (m), 7,47 – 7,40 (m), 7,39 – 7,32 (m), 7,31-7,25 (m), 7,14 (bs), 7,07 – 6,97 (m), 6,96 – 6,84 (m), 6,70 – 6,58 (m), 6,57 – 6,52 (m), 6,52 – 6,42 (m), 6,41 – 6,36 (m), 4,97 – 4,58 (m), 4,58 – 4,41 (m), 4,40 – 4,30 (m), 4,30 – 4,15 (m), 4,14 – 3,93 (m), 3,88 (d), 3,84 (d), 3,80 – 3,67 (m), 3,66 – 3,54 (m), 3,52 (d), 3,47 (d), 3,27 (d), 3,24 – 3,16 (m), 3,16 – 2,85 (m), 2,81 – 2,65 (m), 2,63 – 2,47 (m), 2,17 (s), 1,74 (bs), 1,50 – 1,11 (m), 1,06 – 0,94 (m). ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO-d_6) δ -60,81 (d), -60,86, -60,92, -69,38 (t), -69,47 – -69,67 (m), -69,83 (t), -79,81 (d), -80,10 – -80,30 (m), -80,48 (d), -80,77 – -80,96 (m), -101,82 – -102,26 (bs), -102,53 – -102,97 (m), -103,11 (d), -103,25 (d), -103,41 – -103,51 (m), -103,79 (d), -103,93 (d), -110,52 (t), -110,62 (t), -110,76 (t), -110,90 (t) ppm. MS (*m/z*) 1295,75 $[M+H]^+$.

Ejemplo 45.





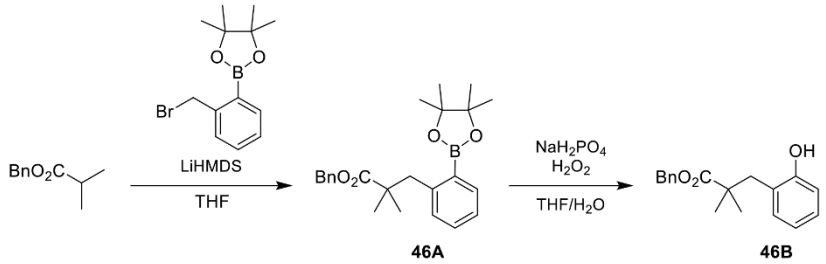
Síntesis de 2-(2-((di-terc-butoxifosforil)oxi)fenil)acetato de metilo (45A): A una solución de 2-(2-hidroxifenil)acetato de metilo (6,9 mmol), 0,45 M 1H-tetrazol en MeCN (17,3 mmol), y N,N-dimetilacetamida (14 ml) se añadió N,N-diisopropilfosforamidita de di-terc-butilo (13,8 mmol). La reacción se selló y se agitó durante 16 horas. Después 50 % de H_2O_2 (34,6 mmol) se añadió a la reacción. La reacción se selló y se agitó durante 1 hora. Al finalizar, la reacción se diluyó con agua (100 ml) y se inactivó con Na_2SO_3 saturado (14 ml). La reacción se transfirió a un embudo de decantación y se extrajo tres veces con 1:1 de EtOAc/hexanos(90 ml). La fracción orgánica se recolectó,

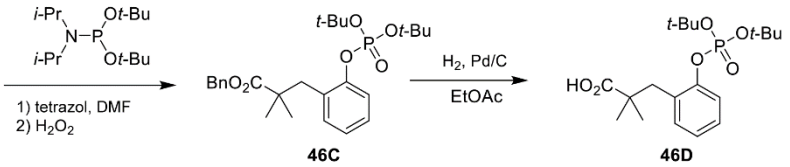
se lavó con 0,1 M de HCl (120 ml), 5 % de LiCl (120 ml), NaCl (60 ml) sat., se secó sobre Na_2SO_4, se concentró, y se purificó con cromatografía de sílice. Las fracciones que contenían el producto se agruparon y se concentraron para producir el compuesto del título **45A**. MS (*m/z*): 381,20 $[M+Na]^+$.

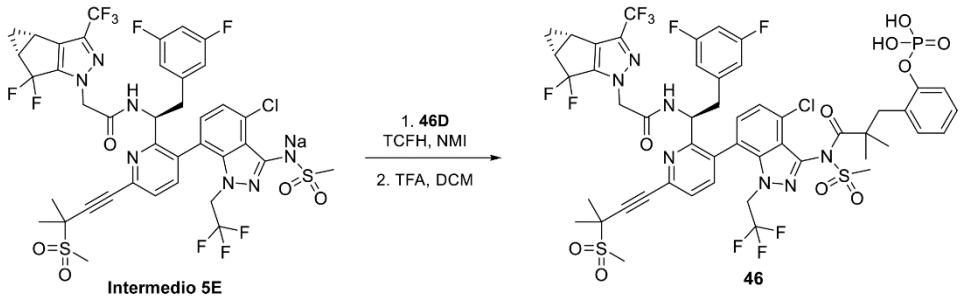
Síntesis de ácido 2-(2-((di-terc-butoxifosforil)oxi)fenil)acético (45B): A un matraz se añadió **45A** (5,6 mmol), monohidrato de hidróxido de litio (14,0 mmol) y 2:2:1 de THF/MeOH/H_2O (50 ml). La reacción se selló y se agitó durante 3 horas. Al finalizar, la reacción se diluyó con agua (100 ml) y se acidificó con 1 M de HCl (13 ml). La reacción se transfirió a un embudo de decantación y se extrajo con 3x EtOAc (100 ml). La fracción orgánica se recolectó, se secó sobre Na_2SO_4, se concentró, y se purificó mediante cromatografía de sílice. Las fracciones que contenían el producto se agruparon y se concentraron para producir el compuesto del título **45B**. MS (*m/z*): 367,20 $[M+Na]^+$.

Síntesis de 2-(2-(N-(4-cloro-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-6-(3-metil-3-(metilsulfonil)but-1-in-1-il)piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-il)metilsulfonamido)-2-oxoetil)fenil dihidrogen fosfato (45): Se preparó una mezcla atropisomérica del compuesto del título de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **41** del Ejemplo 41 usando **45B** en lugar de **41C**. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,98 (s), 7,78 (dd), 7,69 (d), 7,36 (d), 7,32 – 7,13 (m), 6,97 (d), 6,86 – 6,69 (m), 6,53 (dd), 6,35 (dd), 4,87 – 4,62 (m), 4,18 (h), 4,05 (h), 3,74 – 3,62 (m), 3,51 (s), 3,24 (s), 2,99 (s), 2,86 (s), 2,53 – 2,44 (m), 1,82 (s), 1,46 – 1,35 (m), 1,10 – 1,07 (m), 1,05 – 0,97 (m). ^{19}F NMR (377 MHz, MeOD) δ -63,55 (d), -72,07 (dt), -78,08 – -78,53 (m), -82,67 (dd), -105,48 (ddd), -112,08 (dt). MS (*m/z*) 1182,20 $[M+H]^+$.

Ejemplo 46.







Síntesis de 2,2-dimetil-3-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propanoato de bencilo (46A): A una solución de bencil 2-metilpropanoato (13 mmol) en THF (50 ml) se añadió una solución de LiHMDS (13 mmol, 1,0 M en THF) a -78 °C y la mezcla resultante se agitó durante 1 h. Después se añadió una solución de 2-[2-(bromometil)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (6,7 mmol) en THF (6,0 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h adicional a -78 °C y se calentó gradualmente a temperatura ambiente durante 16 h. Después de completarse, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con soluciones acuosas saturadas de NH_4Cl y salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía de gel de sílice (eluyendo con 0 – 100 % de EtOAc en hexanos). Las fracciones que contenían el producto se agruparon y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título **46A**. MS *(m/z):* 417,3 $[M+Na]^+$.

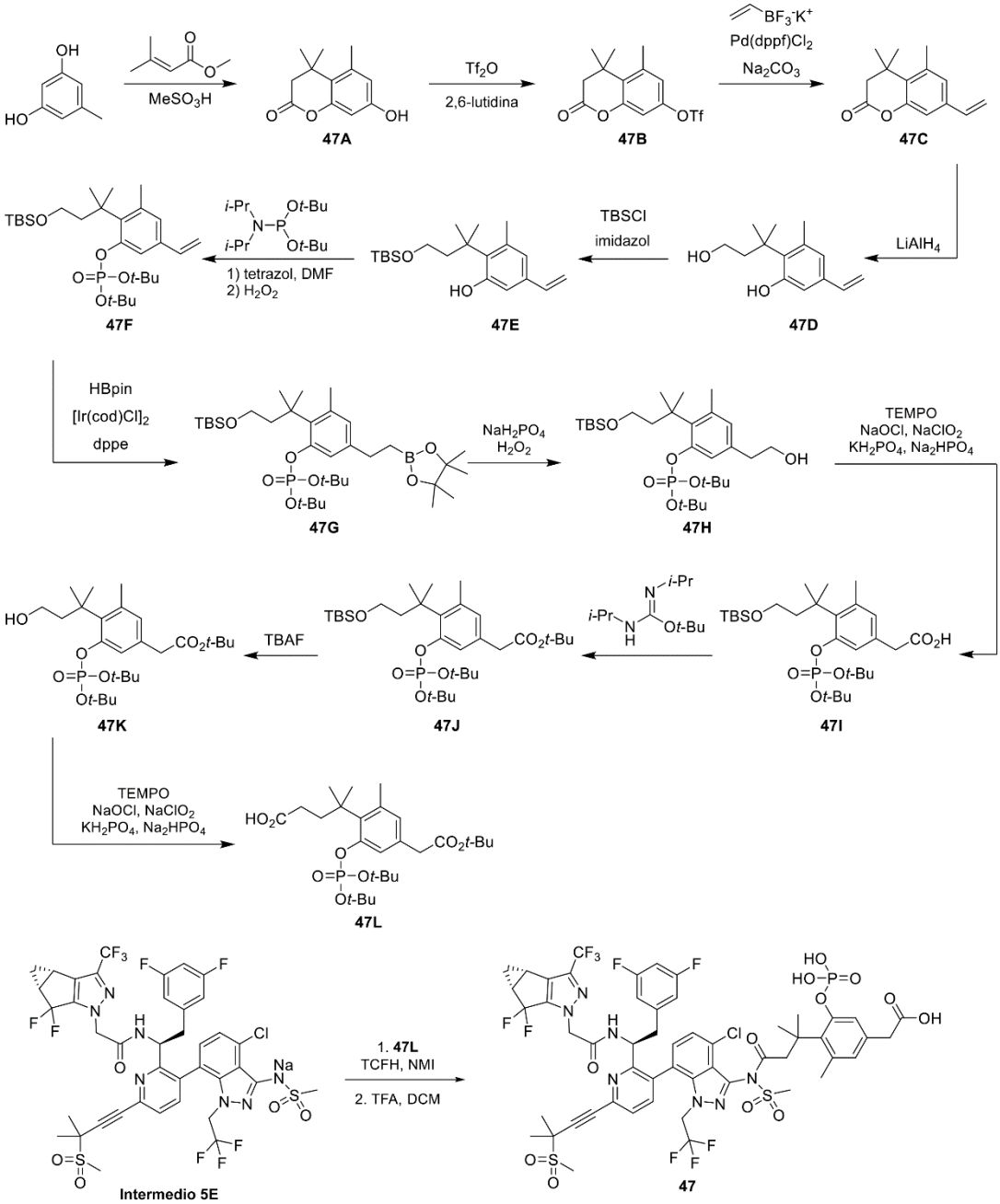
Síntesis de 3-(2-hidroxifenil)-2,2-dimetilpropanoato de bencilo (46B): 46A se disolvió en una mezcla de THF/H_2O (25 ml, 3:1) y se trató con dihidrógeno fosfato de sodio (14 mmol) y solución acuosa de H_2O_2 (3 ml, 50 % en peso). Después de agitar durante 16 h, la mezcla de reacción se trató con solución de tiosulfato de sodio acuosa saturada y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía de gel de sílice (eluyendo con 0 – 100 % de EtOAc en hexanos). Las fracciones que contenían el producto se agruparon y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título **46B**. MS *(m/z):* 285,2 $[M+H]^+$.

Síntesis de 3-(2-((di-terc-butoxifosforil)oxi)fenil)-2,2-dimetilpropanoato de bencilo (46C): A una solución agitada de **46B** (3,5 mmol) en DMF (34 ml) se añadió secuencialmente di-*t*-butil-*N*,*N*-diisopropilfosforamidita (11 mmol) y 1-H-tetrazol (14 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente y se monitoreó mediante TLC y LCMS. Después de 2 horas, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se trató con solución acuosa H_2O_2 (2,5 ml, 30 % en peso). La reacción se calentó gradualmente hasta la temperatura ambiente y se agitó. Después de completarse, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con solución de tiosulfato de sodio acuoso saturado. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron, y se concentraron. La mezcla cruda se purificó mediante cromatografía en columna (0 % a 60 % de EtOAc en hexanos) para obtener el compuesto del título **46C**. MS *(m/z):* 499,3 $[M+Na]^+$.

Síntesis de ácido 3-(2-((di-terc-butoxifosforil)oxi)fenil)-2,2-dimetilpropanoico (46D): 46C (2,3 mmol) se disolvió en EtOAc (12 ml), después se añadió paladio sobre carbono (0,46 mmol). Después de agitar durante 1 h en gas hidrógeno (1 atm), se observó la formación del producto. El compuesto del título **46D** se aisló después de la filtración sobre una almohadilla de Celite® y se usó directamente en la reacción posterior sin purificación. MS *m/z*= 409,2 $[M+Na]^+$.

Síntesis de 2-(3-(N-(4-cloro-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-6-(3-metil-3-(metilsulfonil)but-1-in-1-il)piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-il)metilsulfonamido)-2,2-dimetil-3-oxopropil)fenil dihidrogen fosfato (46): Se preparó una mezcla atropisomérica del compuesto del título de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **41** del Ejemplo 41 usando **46D** en lugar de **41C**. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 9,27 – 9,14 (m), 7,93 – 7,73 (m), 7,39 (d), 7,32 – 6,80 (m), 6,44 – 6,36 (m), 6,34 – 6,26 (m), 4,96 (t), 4,74 (d), 4,69 – 4,55 (m), 4,12 – 3,94 (m), 3,40 (d), 3,27 (d), 2,96 – 2,83 (m), 2,36 – 2,26 (m), 1,75 (s), 1,43 – 1,36 (m), 1,35 – 1,28 (m), 1,21 (s), 1,07 (s), 1,01 (s, 3H), 0,92 – 0,85 (m), 0,80 (s), 0,62 (s). ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO-*d6*) δ -60,98 (d), -69,74 (d), -70,16 (t), -79,73 – -81,25 (m) ppm. MS (*m/z*) 1246,20 $[M+Na]^{+}$.

Ejemplo 47.



Síntesis de 7-hidroxi-4,4,5-trimetilchroman-2-ona (47A): A una solución agitada de 3,5-dihidroxitolueno (483 mmol) en ácido metanosulfónico (62,8 ml) se añadió 3-metilbut-2-enoato de metilo (532 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 3 h y se monitoreó mediante LCMS. Después de completarse, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron, y se concentraron. La mezcla cruda se

purificó mediante cromatografía en columna (0 % a 30 % de EtOAc en hexanos) para obtener el compuesto del título **47A**. MS *(m/z)* 207,1 $[M+H]^+$.

Síntesis de trifluorometanosulfonato de 4,4,5-trimetil-2-oxochroman-7-ilo (47B): A una solución agitada **47A** (249 mmol) en diclorometano (20 ml) a 0 °C se añadió 2,6-lutidina (274 mmol) seguido de anhídrido tríflico (262 mmol, 1,05 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h y se monitoreó mediante LCMS. Después de completarse, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con 1 M de HCl y salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron, y se concentraron. La mezcla cruda se purificó mediante cromatografía en columna (0 % a 10 % de EtOAc en hexanos) para obtener el compuesto del título **47B**. MS *(m/z)* 339,1 $[M+H]^+$.

Síntesis de 4,4,5-trimetil-7-vinilchroman-2-ona (47C): A una solución agitada de **47B** (161 mmol) en dioxano (130 ml) y agua (15 ml) se añadió viniltrifluoroborato de potasio (193 mmol), carbonato de sodio (483 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$ (16,1 mmol). La mezcla se desgasificó y se volvió a llenar con argón (3x) y se calentó a 100 °C durante 2 h y se monitoreó mediante LCMS. Al finalizar, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, y se lavó con soluciones acuosas saturadas de NH_4Cl y salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron, y se concentraron. La mezcla cruda se purificó mediante cromatografía en columna (0 % a 10 % de EtOAc en hexanos) para obtener el compuesto del título **47C**. MS *(m/z)* 217,2 $[M+H]^+$.

Síntesis de 2-(4-hidroxi-2-metilbutan-2-il)-3-metil-5-vinilfenol (47D): 47C (83,2 mmol) se disolvió en THF (121 ml), se enfrió a 0 °C y se trató con $LiAlH_4$ (53 ml, 2 M en THF). Después, la mezcla de reacción se calentó gradualmente a temperatura ambiente durante 16 h. Después de completarse, la mezcla de reacción se inactivó con agua helada, se filtró a través de una almohadilla de Celite® y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron para producir el compuesto del título **47D** que se usó sin purificación.

Síntesis de 2-(4-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-metilbutan-2-il)-3-metil-5-vinilfenol (47E): A una solución de **47D** (20,1 mmol) en DMF (30 ml) se añadió secuencialmente imidazol (50,2 mmol) y TBSCl (26 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas y se monitoreó mediante LCMS. Después de completarse, la mezcla de reacción se diluyó con éter dietílico y se lavó con agua. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron, y se concentraron. La mezcla cruda se purificó mediante cromatografía en columna (0 % a 10 % de EtOAc en hexanos) para obtener el compuesto del título **47E**. MS *(m/z)* 358,1 $[M+Na]^+$.

Síntesis de (2-(4-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-metilbutan-2-il)-3-metil-5-vinilfenil) fosfato de di-terc-butilo (47F): A una solución de **47E** (18,7 mmol) en DMF (200 ml) se añadió secuencialmente di-*t*-butil-*N*,*N*-diisopropilfosforamidita (56,0 mmol) y 1-H-tetrazol (7,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente mientras se monitoreó mediante TLC y LCMS. Después de 6 horas, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se filtró con solución acuosa H_2O_2 (24 ml, 50 % en peso). La reacción se calentó gradualmente hasta la temperatura ambiente y se agitó. Después de completarse, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con solución de tiosulfato de sodio acuoso saturado. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron, y se concentraron. La mezcla cruda se purificó mediante cromatografía en columna para obtener el compuesto del título **47F**. MS *(m/z)* 549,2 $[M+Na]^+$.

Síntesis de (2-(4-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-metilbutan-2-il)-3-metil-5-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil)fenil) fosfato de di-terc-butilo (47G): Una solución de **47F** (2,4 mmol) en diclorometano (25 ml) se desgasificó y se volvió a llenar con argón (3x). Se añadieron dicloruro de bis(1,5-ciclooctadieno)diiridio(I) (0,24 mmol) y bis(difenilfosfino)etano (0,48 mmol) y la mezcla resultante se desgasificó y se volvió a llenar con argón (3x). Después de agitar durante 20 minutos, la mezcla se enfrió a 0 °C y la solución previamente desgasificada de pinacolborano (3,8 mmol) en diclorometano (3,0 ml) se añadió

durante 1 h a través de una bomba de jeringa. La mezcla de reacción se calentó gradualmente a hasta temperatura ambiente durante 16 h. Después de completarse, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con soluciones acuosas saturadas de NH_4Cl y salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron para producir el compuesto del título **47G** que se usó sin purificación adicional. MS *(m/z)* 677,5 $[M+Na]^+$.

Síntesis de (2-(4-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-metilbutan-2-il)-5-(2-hidroxietil)-3-metilfenil) fosfato de di-terc-butilo (47H): 47G (2,4 mmol) se disolvió en una mezcla de THF/H_2O (24 ml, 3:1) y se trató con dihidrógeno fosfato de sodio (5,3 mmol) y solución acuosa H_2O_2 (1,15 ml, 50 % en peso). Después de agitar durante 4 h, la mezcla de reacción se trató con solución de tiosulfato de sodio acuosa saturada y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron para producir el compuesto del título **47H** que se usó sin purificación adicional. MS *(m/z)* 567,4 $[M+Na]^+$.

Síntesis de ácido 2-(4-(4-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-metilbutan-2-il)-3-((di-terc-butoxifosforil)oxi)-5-metilfenil)acético (47I): A una solución agitada de **47H** (2,4 mmol) en MeCN (12 ml) y agua (12 ml) se añadió TEMPO (0,12 mmol), KH_2PO_4 (1,2 mmol), y Na_2HPO_4 (1,2 mmol) después la mezcla se enfrió a 0 °C. Después se añadieron NaClO (2,9 mmol, 8 % en peso) y $NaClO_2$ (3,6 mmol), y la reacción se calentó gradualmente hasta temperatura ambiente. Después de completarse, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con solución de tiosulfato de sodio acuoso saturado. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron para producir el compuesto del título **47I** que se usó sin purificación adicional. MS *(m/z)* 581,4 $[M+Na]^+$.

Síntesis de 2-(4-(4-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-metilbutan-2-il)-3-((di-terc-butoxifosforil)oxi)-5-metilfenil)acetato de terc-butilo (47J): 47I (2,4 mmol) en 3 ml de diclorometano se añadió lentamente 2-*terc*-butil-1,3-diisopropilurea

(12,0 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. Después de completarse, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se filtró. La solución resultante se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna (0 % a 20 % de EtOAc en hexanos) para obtener el compuesto del título **47J**. MS *(m/z)* 637,3 $[M+Na]^+$.

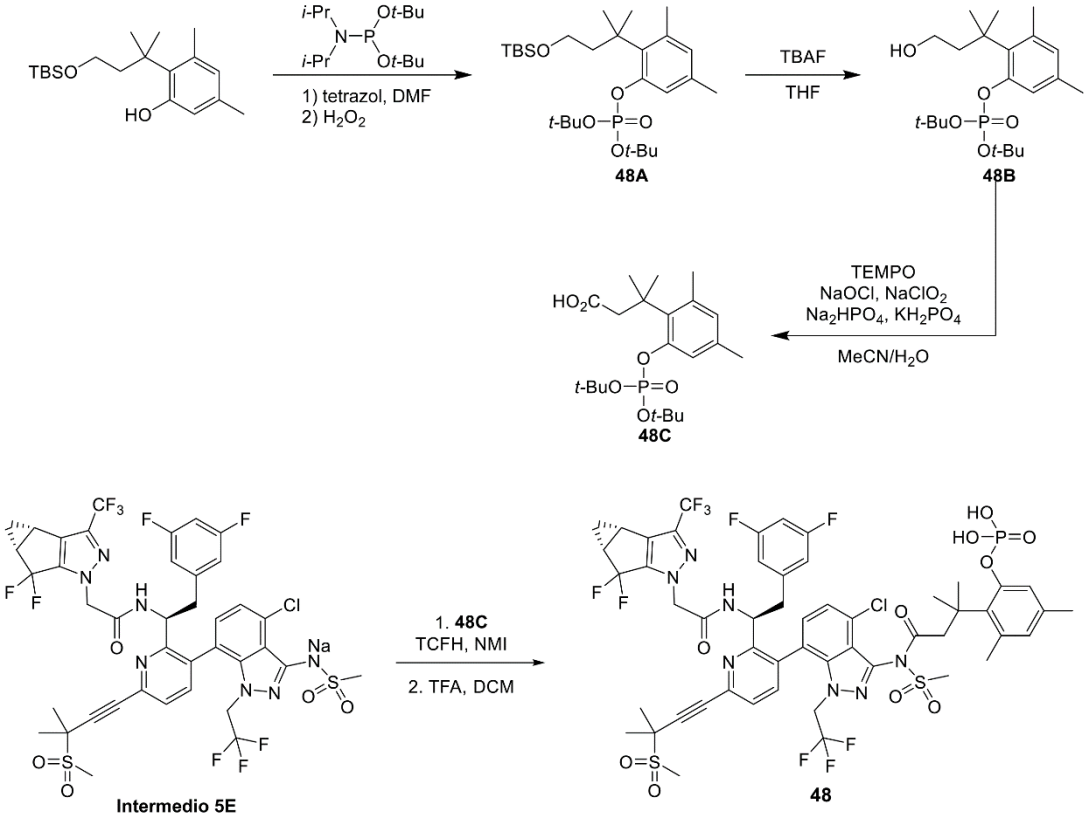
Síntesis de 2-(3-((di-terc-butoxifosforil)oxi)-4-(4-hidroxi-2-metilbutan-2-il)-5-metilfenil)acetato de terc-butilo (47K): A una solución agitada de **47J** (1,4 mmol) en THF (7 ml) a 0 °C se añadió TBAF (0,3 ml, 1 M en THF) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Después de completarse, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con soluciones acuosas saturadas de NH_4Cl y salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron para producir el compuesto del título **47K** que se usó sin purificación adicional. MS *(m/z)* 523,4 $[M+Na]^+$.

Síntesis de ácido 4-(4-(2-(terc-butoxi)-2-oxoetil)-2-((di-terc-butoxifosforil)oxi)-6-metilfenil)-4-metilpentanoico (47L): A una solución agitada **47K** (1,4 mmol) en MeCN (12 ml) y agua (12 ml) se añadió TEMPO (0,07 mmol), KH_2PO_4 (0,7 mmol), y Na_2HPO_4 (0,7 mmol) después la mezcla se enfrió a 0 °C. Después se añadieron NaClO (1,7 mmol, 8 % en peso) y $NaClO_2$ (2,1 mmol), y la reacción se calentó gradualmente hasta temperatura ambiente y se agitó. Después de completarse, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con solución de tiosulfato de sodio acuoso saturado. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron para producir el compuesto del título **47L** que se usó sin purificación adicional. MS *(m/z):* 537,3 $[M+Na]^+$.

Síntesis de ácido 2-(4-(4-(N-(4-cloro-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-6-(3-metil-3-(metilsulfonil)but-1-in-1-il)piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-il)metilsulfonamido)-2-metil-4-oxobutan-2-il)-3-metil-5-

(fosfonooxi)fenil)acético (47): Se preparó una mezcla atropisomérica del compuesto del título de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **41** del Ejemplo 41 usando **47L** en lugar de **41C**. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 9,18 (d), 7,90 (dd), 7,76 (d), 7,46 (dd), 7,17 (s), 7,07 – 6,95 (m), 6,87 (d), 6,69 (dd), 6,53 – 6,46 (m), 6,44 – 6,33 (m), 5,16 – 4,54 (m), 4,27 – 3,97 (m), 3,48 (d), 3,40 (s), 3,28 (d), 3,04 – 2,91 (m), 2,24 (s), 1,75 (dd), 1,54 – 1,33 (m), 1,21 (d), 0,99 (s). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-*d6*) δ -60,91 (d), -69,31 – -70,45 (m), -71,64, -79,20 – -82,23 (m), -102,94 (dd), -110,66 (d). MS (*m/z*): 1297,300 $[M+H]^{+}$.

Ejemplo 48.



Síntesis de (2-(4-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-metilbutan-2-il)-3,5-dimetilfenil) fosfato de di-terc-butilo (48A): A una solución agitada de 1-H-tetrazol (372 mmol) en MeCN (843 ml) y THF (123 ml) se añadió 2-(4-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-2-metilbutan-2-il)-3,5-dimetilfenol (62,0 mmol) y la mezcla se enfrió a 0 °C. Después se añadió di-*t*-butil-*N*,*N*-diisopropilfosforamidita (372 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente mientras se monitoreó mediante TLC y LCMS.

Después de 12 horas, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se trató con solución acuosa H_2O_2 (60 ml, 30 % en peso). La reacción se calentó gradualmente hasta la temperatura ambiente y se agitó. Después de completarse, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con solución de tiosulfato de sodio acuoso saturado. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron, y se concentraron. La mezcla cruda se purificó mediante cromatografía en columna para obtener el compuesto del título **48A**. MS *(m/z)* 537,5 $[M+Na]^+$.

48A también puede prepararse de acuerdo con el siguiente método: A una solución de 2-(4-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-2-metilbutan-2-il)-3,5-dimetilfenol (0,155 mmol) en 0,3 ml de THF a 0 °C se añadieron secuencialmente fosfito de di-*terc*-butilo (0,207 mmol) y bromoformo (0,211 mmol) y finalmente Cs_2CO_3 (0,225 mmol). La suspensión resultante se calentó gradualmente hasta temperatura ambiente, con agitación continua. Después de completarse, la mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4, se concentraron a presión reducida y se purificaron mediante cromatografía en columna (eluyendo con 0 a 60 % de EtOAc en hexanos) para obtener el compuesto del título **48A**. MS *(m/z)* 537,5 $[M+Na]^+$.

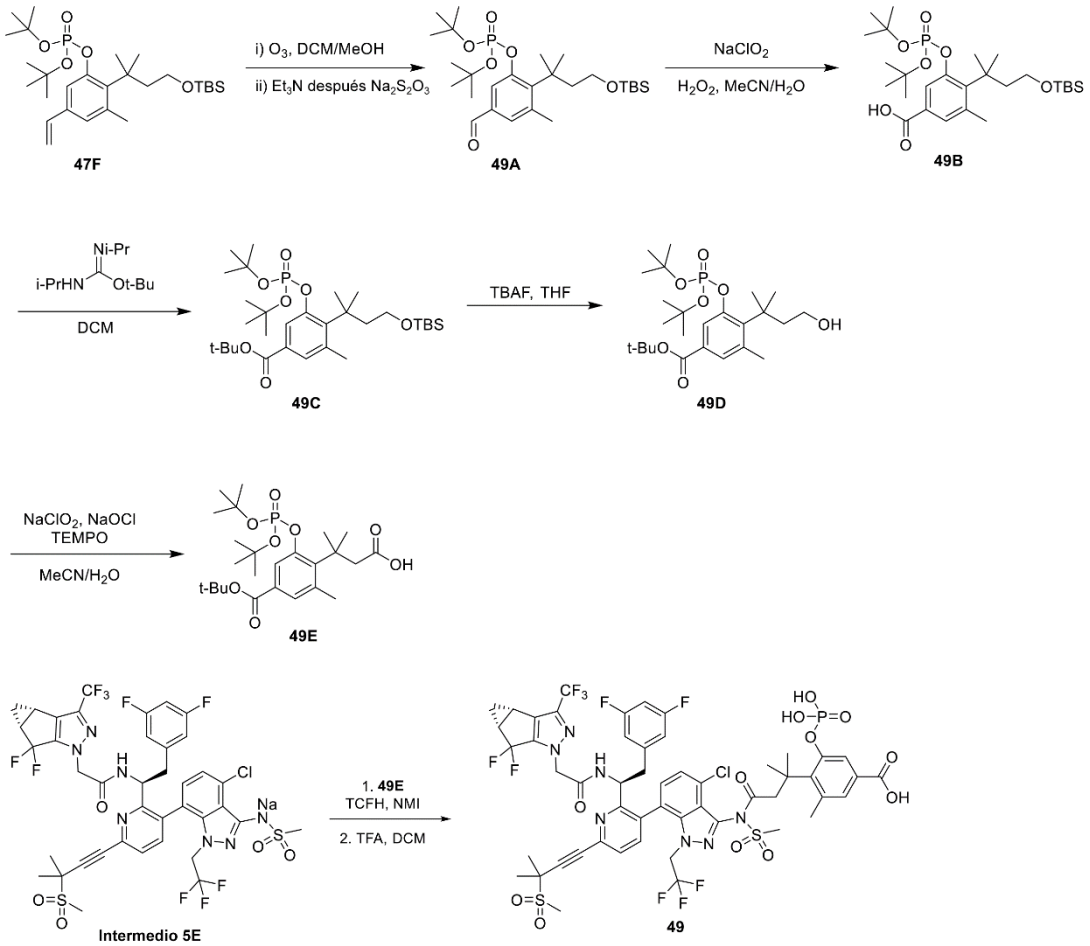
Síntesis de (2-(4-hidroxi-2-metilbutan-2-il)-3,5-dimetilfenil) fosfato de di-terc-butilo (48B): A una solución agitada de **48A** (9,7 mmol) en THF (50 ml) a 0 °C se añadió TBAF (20 ml, 1 M en THF) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Después de completarse, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con soluciones acuosas saturadas de NH_4Cl y salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para producir el compuesto del título **48B**, que se usó directamente en la reacción posterior sin purificación.

Síntesis de ácido 3-(2-((di-terc-butoxifosforil)oxi)-4,6-dimetilfenil)-3-metilbutanoico (48C): A una solución agitada **48B** (7,11 mmol) en MeCN (32 ml) y agua (32 ml) se añadió TEMPO (0,36 mmol), KH_2PO_4 (3,5 mmol), y Na_2HPO_4 (3,5 mmol) después la mezcla se enfrió a 0 °C. Después se añadieron NaClO

(8,6 mmol, 10 % en peso) y $NaClO_2$ (10,6 mmol), y la reacción se calentó gradualmente hasta temperatura ambiente y se agitó. Después de completarse, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con solución de tiosulfato de sodio acuoso saturado. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron, y se concentraron. La mezcla cruda se purificó mediante cromatografía en columna para obtener el compuesto del título **48C**. MS *(m/z)* 415,1 $[M+H]^+$.

Síntesis de 2-(4-(N-(4-cloro-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-6-(3-metil-3-(metilsulfonil)but-1-in-1-il)piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-il)metilsulfonamido)-2-metil-4-oxobutan-2-il)-3,5-dimetilfenil dihidrogen fosfato (48): Se preparó una mezcla atropisomérica del compuesto del título de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **41** del Ejemplo 41 usando **48C** en lugar de **41C**. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,27 – 9,10 (m), 7,96 – 7,65 (m), 7,55 – 7,40 (m), 7,10 – 6,93 (m), 6,88 (d), 6,70 – 6,26 (m), 5,08 – 4,52 (m), 4,12 (ddd), 3,60 – 3,43 (m), 3,28 (d), 3,10 – 2,83 (m), 2,75 – 2,60 (m), 2,47 – 2,34 (m), 2,18 (d), 1,75 (dd), 1,47 (s), 1,46 – 1,32 (m), 1,22 (d), 1,00 (s). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -60,52 – -61,19 (m), -69,46 – -69,68 (m), -70,01 (t), -79,32 – -81,66 (m), -101,21 – -105,14 (m), -109,50 – -112,08 (m). MS (*m/z*) 1253,032 $[M+H]^+$.

Ejemplo 49.



Síntesis de (2-(4-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-metilbutan-2-il)-5-formil-3-metilfenil) fosfato de di-terc-butilo (49A): A una solución de (2-(4-((terc-butildimetilsilil)oxy)-2-metilbutan-2-il)-3-metil-5-vinilfenil) fosfato de di-terc-butilo (26,8 mmol) en 120 ml de una mezcla 1:1 de DCM/MeOH se burbujeó cuidadosamente gas O_3 a -78 °C. Cuando se observó una conversión completa, la reacción se roció con gas de Ar durante 5 minutos, después de lo cual se añadió cuidadosamente Et_3N (10 ml). Después, a la mezcla resultante se añadió 200 ml de $Na_2S_2O_3$ saturado y la reacción se agitó 1 h adicional. Al finalizar este tiempo, los contenidos se transfirieron a un embudo de decantación usando DCM (200 ml) y H_2O (200 ml). La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 100 ml) y las fracciones orgánicas se recolectaron, se secaron sobre Na_2SO_4, se concentraron a presión reducida para producir el compuesto del título **49A** que se usó sin purificación adicional. MS (*m/z)* 551,30 $[M+Na]^+$.

Síntesis de ácido 4-(4-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-metilbutan-2-il)-3-((di-terc-butoxifosforil)oxi)-5-metilbenzoico (49B): A una solución de **49A** (17,9 mmol), KH_2PO_4 (7,15 mmol, 0,4 equiv.), peróxido de hidrógeno (30 % de solución acuosa, 26,8 mmol, 1,5 equiv.) en 75 ml de 1:1 de MeCN/H_2O se añadió una solución de clorita de sodio (35,7 mmol, 2 equiv.) a 0 °C y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos a esta temperatura antes de calentarse lentamente hasta temperatura ambiente. Tras la conversión completa, la reacción se inactivó con solución saturada de sulfito de sodio y los contenidos se transfirieron a un embudo de decantación usando DCM (200 ml) y H_2O (200 ml), en donde el pH se ajustó cuidadosamente a 2 con solución de 1 M HCl. La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 100 ml) y las fracciones orgánicas se recolectaron, se secaron sobre Na_2SO_4, se concentraron a presión reducida para producir el compuesto del título **49B** que se usó sin purificación adicional. MS (*m/z)* 567,3 $[M+Na]^+$.

Síntesis de 4-(4-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-metilbutan-2-il)-3-((di-terc-(butoxifosforil)oxi)-5-metilbenzoato de terc-butilo (49C): A una solución de **49B** (23,3 mmol) en 50 ml de DCM se añadió 2-terc-butil-1,3-diisopropilurea (117 mmol, 5 equiv) a temperatura ambiente y la solución resultante se dejó agitar toda la noche. Al finalizar, la reacción se diluyó con DCM (100 ml), se filtró y la torta de filtración se lavó con DCM adicional (3 x 50 ml). Después, el licor madre se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice. Las fracciones que contenían el producto se agruparon y se liofilizaron para proporcionar el compuesto del título **49C**. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,96 – 7,90 (m, 1H), 7,50 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 3,48 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,38 (dq, J = 18,7, 6,8 Hz, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,14 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 1,57 (s, 16H), 1,51 (s, 18H), 1,46 (s, 8H), 1,21 (d, J = 6,7 Hz, 5H), 0,83 (s, 10H), -0,05 (s, 7H) ppm. MS (*m/z)* 601,4 $[M+H]^+$.

Síntesis de 3-((di-terc-butoxifosforil)oxi)-4-(4-hidroxi-2-metilbutan-2-il)-5-metilbenzoato de terc-butilo (49D): A una solución de **49C** (14,7 mmol) en 50 ml de THF se añadió solución de TBAF (1,0 M en THF, 20 mmol, 1,5 equiv). Cuando se observó una conversión completa, la reacción se concentró a presión reducida y se

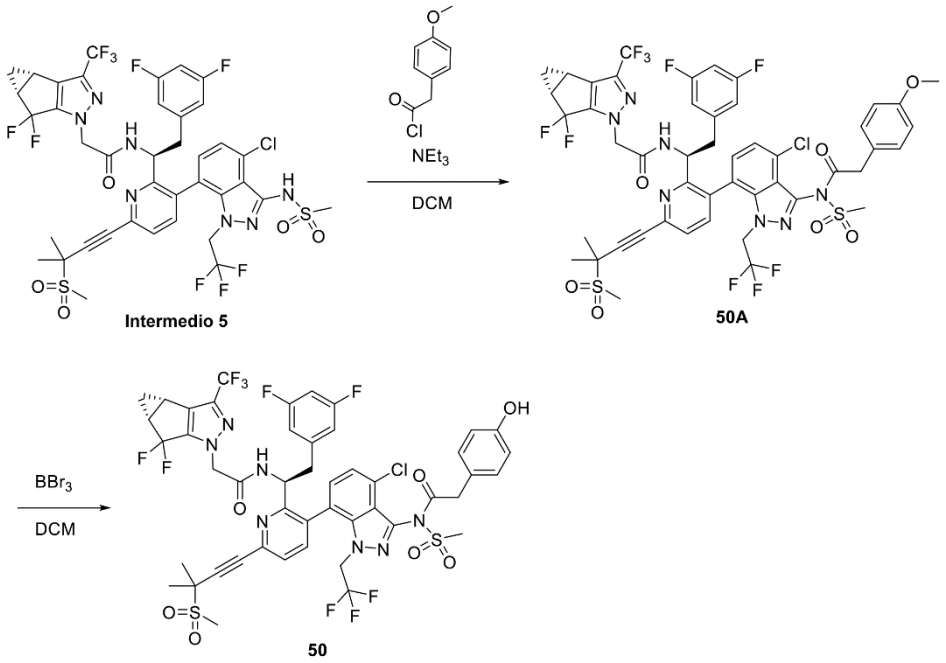
transfirió a un embudo de decantación usando DCM (200 ml) y agua (200 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (4 x 200 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice. Las fracciones que contenían el producto se agruparon y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título **49D**. MS (*m/z)* 486,21 $[M+H]^+$.

Síntesis de ácido 3-(4-(terc-butoxicarbonil)-2-((di-terc-butoxifosforil)oxi)-6-metilfenil)-3-metilbutanoico (49E): A una solución de **49D** (9,68 mmol), TEMPO (0,484 mmol, 0,05 equiv.), $KHPO_4$ (4,84 mmol, 0,5 equiv.) y K_2HPO_4 (4,84 mmol, 0,5 equiv.) en 100 ml de H_2O/MeCN (1:1) a 0 °C se añadieron secuencialmente hipoclorito de sodio (8,25 % de solución acuosa, 11,8 mmol, 1,22 equiv) y clorito de sodio (14,5 mmol, 1,5 equiv). La solución se agitó durante 1 h a 0 °C y después se calentó hasta temperatura ambiente. Cuando se observó una conversión completa, la reacción se inactivó con solución saturada de sulfito de sodio y los contenidos se transfirieron a un embudo de decantación usando DCM (150 ml) y H_2O (150 ml), donde el pH se ajustó cuidadosamente a 2 con solución de 1 M de HCl. La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 100 ml) y las fracciones orgánicas se recolectaron, se secaron sobre Na_2SO_4, se concentraron a presión reducida. El compuesto del título se obtuvo por recristalización de EtOAc/hexanos para producir el compuesto del título **49E**. MS (*m/z)* 523,29 $[M+Na]^+$.

Síntesis de ácido 4-(4-(N-(4-cloro-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-6-(3-metil-3-(metilsulfonil)but-1-in-1-il)piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-il)metilsulfonamido)-2-metil-4-oxobutan-2-il)-3-metil-5-(fosfonooxi)benzoico (49): Se preparó una mezcla atropisomérica del compuesto del título de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **41** del Ejemplo 41 usando **49E** en lugar de **41C**. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,18 (d), 8,02 – 7,73 (m), 7,50 – 7,26 (m), 7,06 – 6,95 (m), 6,99 – 6,86 (m), 6,48 (dd), 6,42 – 6,34 (m), 5,72 (s), 5,01 (d), 4,91 – 4,76 (m), 4,80 – 4,57

(m), 4,21 (dq), 4,03 (dq), 3,56 – 3,44 (m), 3,12 (t), 3,07 – 2,86 (m), 2,76 – 2,64 (m), 2,61 – 2,42 (m), 2,33 (s), 1,75 (dd), 1,50 (s), 1,45 – 1,33 (m), 1,28 (s), 1,18 (s), 1,03 – 0,95 (m) ppm. ^{19}F NMR (375 MHz, DMSO-d_6) δ -60,48 – -61,19 (m), -69,57 (h), -70,05 (t), -75,49, -75,08 – -76,16 (m), -80,03 – -80,64 (m), -80,71 – -81,24 (m), -102,15, -102,70 (d), -110,65 (d) ppm. MS (*m/z)* 1282,30 $[M+H]^+$.

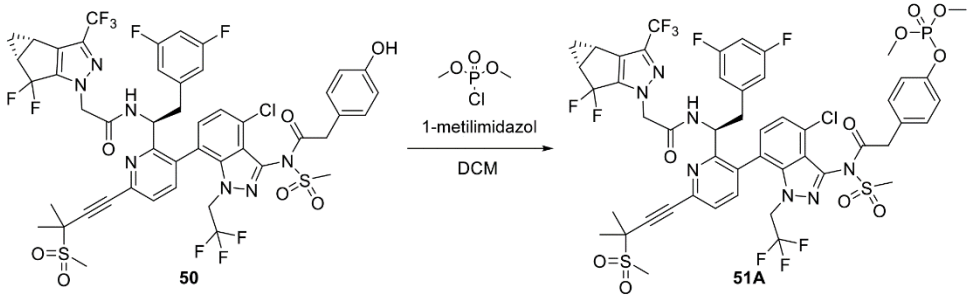
Ejemplo 50.

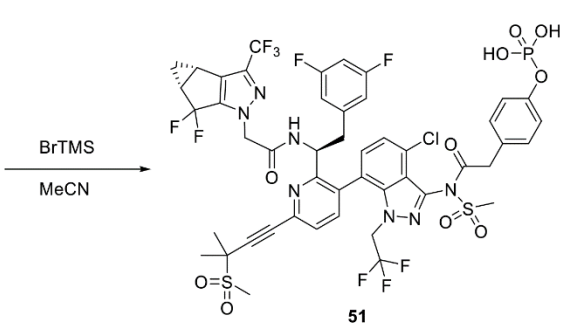


Síntesis de N-(4-cloro-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-6-(3-metil-3-(metilsulfonil)but-1-in-1-il)piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-il)-2-(4-metoxifenil)-N-(metilsulfonil)acetamida (50A): A una solución del **Intermedio 5** (0,103 mmol) en DCM se añadió trietilamina (0,258 mmol) seguido por cloruro de 2-(4-metoxifenil)acetilo (0,134 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, después se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexanos/acetato de etilo) para proporcionar una mezcla atropisomérica del compuesto del título **50A**.

Síntesis de N-(4-cloro-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-6-(3-metil-3-(metilsulfonil)but-1-in-1-il)piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-il)-2-(4-hidroxifenil)-N-(metilsulfonil)acetamida (50): Un matraz que contiene una solución de **50A** (0,103 mmol) en DCM (1,0 ml) se purgó con argón, después se añadió por goteo tribromuro de boro (1 M en DCM, 0,36 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, luego se diluyó con DCM y se inactivó con agua. La capa orgánica se aisló, se secó sobre sulfato de sodio, se aisló por filtración al vacío, se concentró al vacío y se purificó mediante HPLC de fase inversa (eluyente: agua/acetonitrilo que contenía 0,1 % v/v de TFA) para proporcionar el compuesto del título **50** como una mezcla de atropisómeros. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d$_4$) δ 8,86 (d), 8,79 (d), 7,81 – 7,74 (m), 7,73 – 7,66 (m), 7,65 – 7,55 (m), 7,29 – 7,17 (m), 7,17 – 7,07 (m), 6,68 (s), 6,66 (s), 6,64 – 6,59 (m), 6,56 – 6,48 (m), 6,46 – 6,42 (m), 6,32 (s), 6,30 (s), 6,24 – 6,16 (m), 4,67 – 4,49 (m), 3,96 – 3,81 (m), 3,46 – 3,41 (m), 3,40 – 3,37 (m), 3,35 (s), 3,16 – 3,13 (m), 3,10 – 3,05 (m), 3,03 (dt), 2,95 – 2,85 (m), 2,45 – 2,31 (m), 1,73 (s), 1,73 (s), 1,72 (s), 1,71 (s), 1,37 – 1,24 (m), 0,98 (s), 0,95 – 0,87 (m). MS (*m/z)* 1102,5 $[M+H]^+$.

Ejemplo 51.

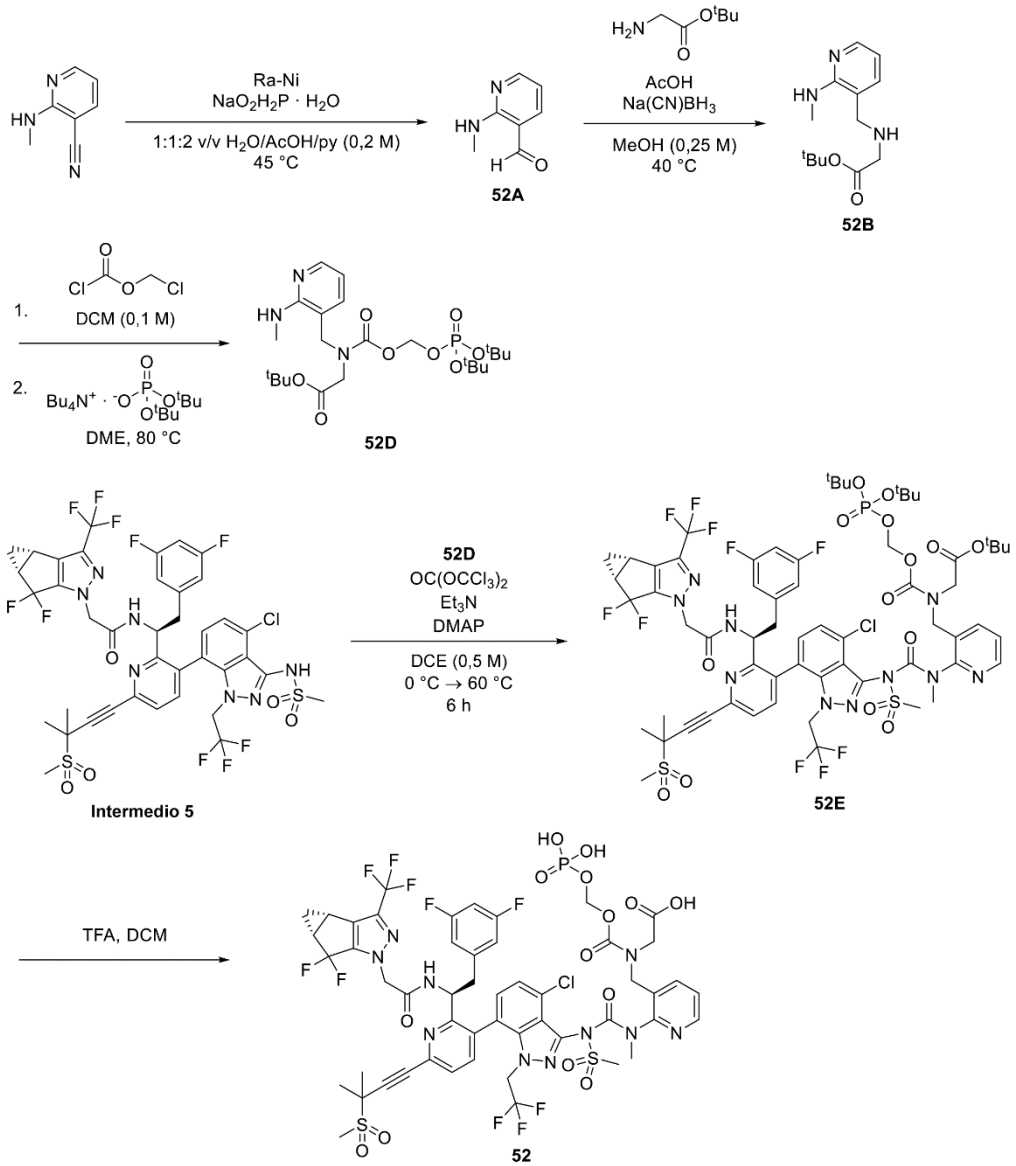




Síntesis de 4-(2-(N-(4-cloro-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-6-(3-metil-3-(metilsulfonil)but-1-in-1-il)piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-il)metilsulfonamido)-2-oxoetil)fenil dimetil fosfato (51A): A una solución de **50** (0,018 mmol) en DCM (0,5 ml) se añadió clorofosfato de dimetilo (0,022 mmol) seguido de 1-metilimidazol (0,031 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, después se concentró y se dividió entre agua y EtOAc. La capa orgánica se aisló, se secó sobre sulfato de sodio, se aisló por filtración al vacío, se concentró al vacío, para obtener una mezcla atropisomérica del compuesto del título **51A**, que se usó sin purificación.

Síntesis de 4-(2-(N-(4-cloro-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-6-(3-metil-3-(metilsulfonil)but-1-in-1-il)piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-il)metilsulfonamido)-2-oxoetil)fenil dihidrogen fosfato (51): A una solución de **51A** (0,066 mmol) en MeCN (8,0 ml) se añadió bromotrimetilsilano (0,99 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, después se concentró al vacío y se purificó mediante HPLC de fase inversa (eluyente: agua/acetonitrilo que contenía 0,1 % v/v de TFA) para proporcionar el compuesto del título **51** como una mezcla de atropisómeros. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 8,97 (d), 7,92 – 7,85 (m), 7,83 (s), 7,81 (s), 7,75 (s), 7,74 (s), 7,72 (s), 7,44 – 7,33 (m), 7,30 – 7,23 (m), 7,13 – 7,03 (m), 7,03 – 6,91 (m), 6,78 – 6,63 (m), 6,59 – 6,54 (m), 6,55 – 6,47 (m), 6,39 – 6,26 (m), 4,71 (s), 4,67 (s), 4,62 – 4,53 (m), 4,05 – 3,92 (m), 3,55 – 3,52 (m), 3,47 (s), 3,46 (s), 3,37 (d), 3,24 (s), 3,24 (d), 3,23 (s), 3,19 – 3,12 (m), 3,00 – 3,00 (m), 2,98 (d), 2,95 (d), 2,55 – 2,38 (m), 1,83 (s), 1,83 (s), 1,82 (s), 1,81 (s), 1,46 – 1,34 (m), 1,12 – 1,06 (m), 1,03 – 0,91 (m). MS (*m/z*) 1182,7 $[M+H]^+$.

Ejemplo 52.



Síntesis de 2-(metilamino)piridina-3-carbaldehído (52A): A una solución de monohidrato de hipofosfito de sodio (360 mmol) y níquel de Raney (180 mmol) en 1:1:2 v/v de H_2O/AcOH/piridina (450 ml) se añadió 2-(metilamino)piridina-3-carbonitrilo (180 mmol). Después, la reacción se selló, se calentó a 35 °C, y se agitó durante 2 horas. Al finalizar, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó secuencialmente con agua (110 ml), NaCl (80 g), y Celite (11 g) y se filtró. La torta se lavó con agua (225 ml) y EtOAc (225 ml). El filtrado se transfirió después a un embudo de decantación y la capa acuosa se extrajo dos veces con EtOAc (225 ml). La fracción orgánica se recolectó, se secó sobre Na_2SO_4, se concentró y se purificó mediante

cromatografía de sílice. Las fracciones que contenían el producto se agruparon y se concentraron a presión reducida para producir el compuesto del título **52A**. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,80 (s, 1H), 8,35 (dd, J = 4,9, 1,9 Hz, 2H), 7,74 (dd, J = 7,5, 1,9 Hz, 1H), 6,64 (dd, J = 7,5, 4,9 Hz, 1H), 3,11 (d, J = 4,9 Hz, 3H) ppm.

Síntesis de 2-[[2-(metilamino)-3-piridil]metilamino]acetato de terc-butilo (52B): A un matraz se añadió secuencialmente **52A** (64 mmol), 2-aminoacetato de terc-butilo (192 mmol), ácido acético (192 mmol), y MeOH (256 ml). Después, la reacción se selló, se calentó a 40 °C, y se agitó durante 30 minutos. Después, la reacción se enfrió hasta 0 °C y se añadió cianoborohidruro de sodio (134 mmol) a la reacción en una porción. Después, la reacción se selló, se llevó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 90 minutos. Al finalizar, la mezcla de reacción se concentró y se disolvió en $NaHCO_3$ saturado (250 ml). La reacción se transfirió a un embudo de decantación y se extrajo tres veces con DCM (125 ml). La fracción orgánica se recolectó, se secó sobre Na_2SO_4, se concentró y se purificó mediante cromatografía de sílice. Las fracciones que contenían el producto se agruparon y se concentraron para producir el compuesto del título **52B**. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,08 (dd, J = 5,1, 1,8 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 7,0, 1,8 Hz, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,45 (dd, J = 7,1, 5,1 Hz, 1H), 3,68 (s, 2H), 3,24 (s, 2H), 3,00 (s, 3H), 1,83 (s, 1H), 1,47 (s, 9H). MS (*m/z*): 252,20 $[M+H]^+$.

Síntesis de N-((clorometoxi)carbonil)-N-((2-(metilamino)piridin-3-il)metil)glicinato de terc-butilo (52C): A una solución enfriada con hielo de **52B** (63 mmol) en DCM (630 ml) se añadió cloroformiato de clorometilo (63 mmol). La reacción se selló, se enfrió sobre hielo, y se agitó durante 15 minutos. Al finalizar, la mezcla de reacción se transfirió a un embudo de decantación y se lavó con $NaHCO_3$ saturado (315 ml). La fracción orgánica se recolectó, se secó sobre Na_2SO_4, y se concentró para producir el compuesto del título **52C**, que se usó sin purificación adicional.

Síntesis de 2-[diterc-butoxifosforiloximetoxicarbonil-[[2-(metilamino)-3-piridil]metil]amino]acetato de terc-butilo (52D): A **52C** (63 mmol) se añadió di-terc-

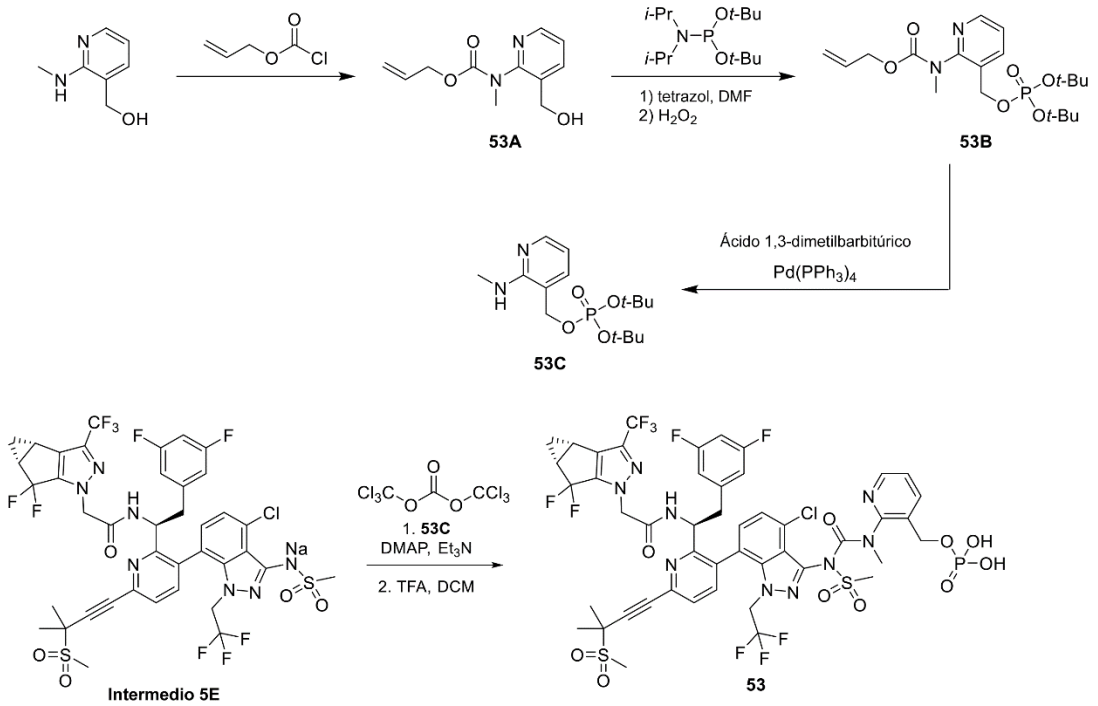
butil fosfato de tetrabutilamonio (95 mmol) y DME (300 ml). Después, la reacción se selló, se calentó a 80 °C, y se agitó durante 1 hora. Al finalizar, la reacción se concentró y se disolvió en 4:1 de EtOAc/hexanos (300 ml). La solución se transfirió a un embudo de decantación y se lavó secuencialmente 2X con salmuera (150 ml), una vez con agua (150 ml), y una vez con salmuera (150 ml). La fracción orgánica se recolectó, se secó sobre Na_2SO_4, y se concentró para producir el compuesto del título **52D**. ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8,13 (d, 1H), 7,16 (d, 1H), 6,47 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 5,64 (d, 2H), 4,45 (s, 2H), 3,78 (s, 2H), 3,00 (s, 3H), 1,47 (s, 18H), 1,39 (s, 9H). MS (*m/z*): 518,30 $[M+H]^+$.

Síntesis de N-((2-(3-(4-cloro-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-6-(3-metil-3-(metilsulfonil)but-1-in-1-il)piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-il)-1-metil-3-(metilsulfonil)ureido)piridin-3-il)metil)-N-((((di-terc-butoxifosforil)oxi)metoxi)carbonil)glicinato de terc-butilo (52E): A una solución enfriada con hielo de **52D** (14,8 mmol), y trifosgeno (4,9 mmol) en DCE (30 ml) se añadió trietilamina (32,6 mmol). La reacción se selló, se llevó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. Al matraz se añadió secuencialmente **Intermedio 5** (22,3 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (3,7 mmol). La reacción se selló, se calentó a 60 °C, y se agitó durante 6 horas. Al finalizar, la reacción se llevó hasta temperatura ambiente y se diluyó con DCM (240 ml). La reacción se transfirió a un embudo de decantación y se lavó una vez con NH4Cl acuoso saturado (150 ml). La fracción orgánica se recolectó, se secó sobre Na_2SO_4, se concentró, y se purificó mediante cromatografía de sílice. Las fracciones que contenían el producto se agruparon y se concentraron para producir el compuesto del título **52E**. MS (*m/z*): 1455,40 $[M-tBu+2H]^+$.

Síntesis de N-((2-(3-(4-cloro-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-6-(3-metil-3-(metilsulfonil)but-1-in-1-

il)piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-il)-1-metil-3-(metilsulfonil)ureido)piridin-3-il)metil)-N-(((fosfonooxi)metoxi)carbonil)glicina (52): A un matraz se añadió **52E** (3,52 mmol) y 4:6 de TFA/DCM (31,5 ml). La reacción se selló y se agitó durante 1 hora. Al finalizar, la mezcla de reacción se concentró, se diluyó en DMF, se filtró, y se purificó mediante HPLC de fase inversa. Las fracciones que contenían el producto se agruparon y se liofilizaron para producir el compuesto del título **52** como una mezcla de atropisómeros. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 7,97 (s), 7,75 – 7,61 (m), 7,39 – 6,99 (m), 6,77 (s), 6,35 (s), 5,61 – 5,45 (m), 4,87 – 4,46 (m), 4,15 – 3,94 (m), 3,36 (s), 3,19 – 3,09 (m), 2,94 (s), 2,83 (d), 2,53 – 2,43 (m), 1,78 (s), 1,38 (q), 1,03 (h). ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3CN) δ -62,61, -71,01, -77,34, -81,72 (dd), -105,05 (d), -111,92 (d). MS (*m/z*): 1343,30 $[M+H]^+$.

Ejemplo 53.



Síntesis de (3-(hidroximetil)piridin-2-il)(metil)carbamato de alilo (53A): A una suspensión agitada de [2-(metilamino)-3-piridil]metanol (151 mmol) en EtOAc (100 ml) y una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (100 ml) se añadió cloroformiato de alilo (181 mmol) después la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después de completarse, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. Las capas orgánicas

combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron, y se concentraron. La mezcla cruda se purificó mediante cromatografía en columna (0 % a 100 % de EtOAc en hexanos) para obtener el compuesto del título **53A**. MS *(m/z)*: 223,1 $[M+H]^+$.

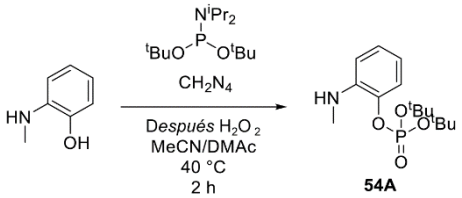
Síntesis de (3-(((di-terc-butoxifosforil)oxi)metil)piridin-2-il)(metil)carbamato de alilo (53B): A una solución de **53A** (13,0 mmol) en DMF (100 ml) se añadió secuencialmente di-*t*-butil-*N,N*-diisopropilfosforamidita (39,0 mmol) y 1-H-tetrazol (52,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente mientras se monitoreó mediante TLC y LCMS. Después de 4 horas, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se trató con solución acuosa H_2O_2 (4,8 ml, 50 % en peso). La reacción se calentó gradualmente hasta la temperatura ambiente y se agitó. Después de finalizar, la mezcla de reacción se diluyó con éter etílico y se lavó con solución de tiosulfato de sodio acuosa saturada. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron, y se concentraron. La mezcla cruda se purificó mediante cromatografía en columna (0 % a 100 % de EtOAc en hexanos) para obtener el compuesto del título **53B**. MS *(m/z)*: 437,2 $[M+Na]^+$.

Síntesis de ((2-(metilamino)piridin-3-il)metil) fosfato de di-terc-butilo (53C): A una solución de **53B** (6,5 mmol) en una mezcla de acetato de etilo y diclorometano (38 ml, 1:1) se añadió ácido 1,3-dimetilbarbitúrico (8,4 mmol) seguido de tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,32 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente mientras se monitoreó mediante LCMS. Al finalizar, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron, y se concentraron. La mezcla cruda se purificó mediante cromatografía en columna (0 % a 5 % de MeOH en CH_2Cl_2) para proporcionar el compuesto del título **53C**. MS *(m/z)*: 331,2 $[M+H]^+$.

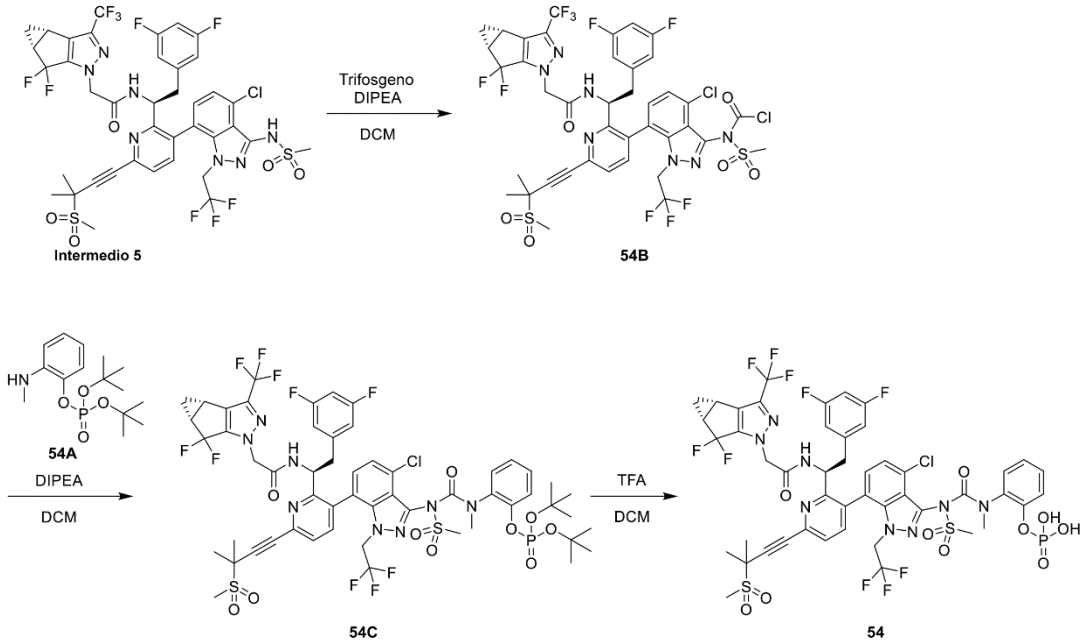
Síntesis de (2-(3-(4-cloro-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-6-(3-metil-3-(metilsulfonil)but-1-in-1-il)piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-il)-1-metil-3-(metilsulfonil)ureido)piridin-3-

il)metil dihidrogen fosfato (53): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **52** del Ejemplo 52 usando **53C** en lugar de **52D**. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 9,63 – 8,75 (m), 8,13 – 7,49 (m), 7,36 – 6,26 (m), 5,35 – 4,49 (m), 4,40 – 3,96 (m), 3,27 (s), 3,10 (s), 1,96 – 1,53 (m), 1,55 – 1,25 (m), 1,16 – 0,72 (m). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ -58,88 – -62,88 (m), -69,36, -80,10 (d), -103,77 (dd), -110,75. MS *(m/z)* 1213,200 $[M+H]^+$.

Ejemplo 54.



Síntesis de [2-(metilamino)fenil] fosfato de diterc-butilo (54A): A una solución de 2-(metilamino)fenol (8,12 mmol), 0,45 M 1H-tetrazol en MeCN (20,3 mmol), y N,N-dimetilacetamida (16 ml) se añadió N,N-diisopropilfosforamidita de di-terc-butilo (16,2 mmol). La reacción se selló, se calentó a 40 °C, y se agitó durante 1 hora. Después 50 % de H_2O_2 (40,6 mmol) se añadió a la reacción. La reacción se selló, se calentó a 40 °C, y se agitó durante 1 hora. Al finalizar, la reacción se diluyó con agua (120 ml) y se inactivó con Na_2SO_3 saturado (16 ml). La solución se transfirió a un embudo de decantación y se extrajo tres veces con 1:1 de EtOAc/hexanos (90 ml). La fracción orgánica se recolectó, se lavó con 0,1 M de HCl (120 ml), 5 % de LiCl (120 ml), NaCl (60 ml) sat., se secó sobre Na_2SO_4, se concentró, y se purificó con cromatografía de sílice. Las fracciones que contenían el producto se agruparon y se concentraron para producir el compuesto del título **54A**. MS (*m/z*): 316,20 $[M+H]^+$.



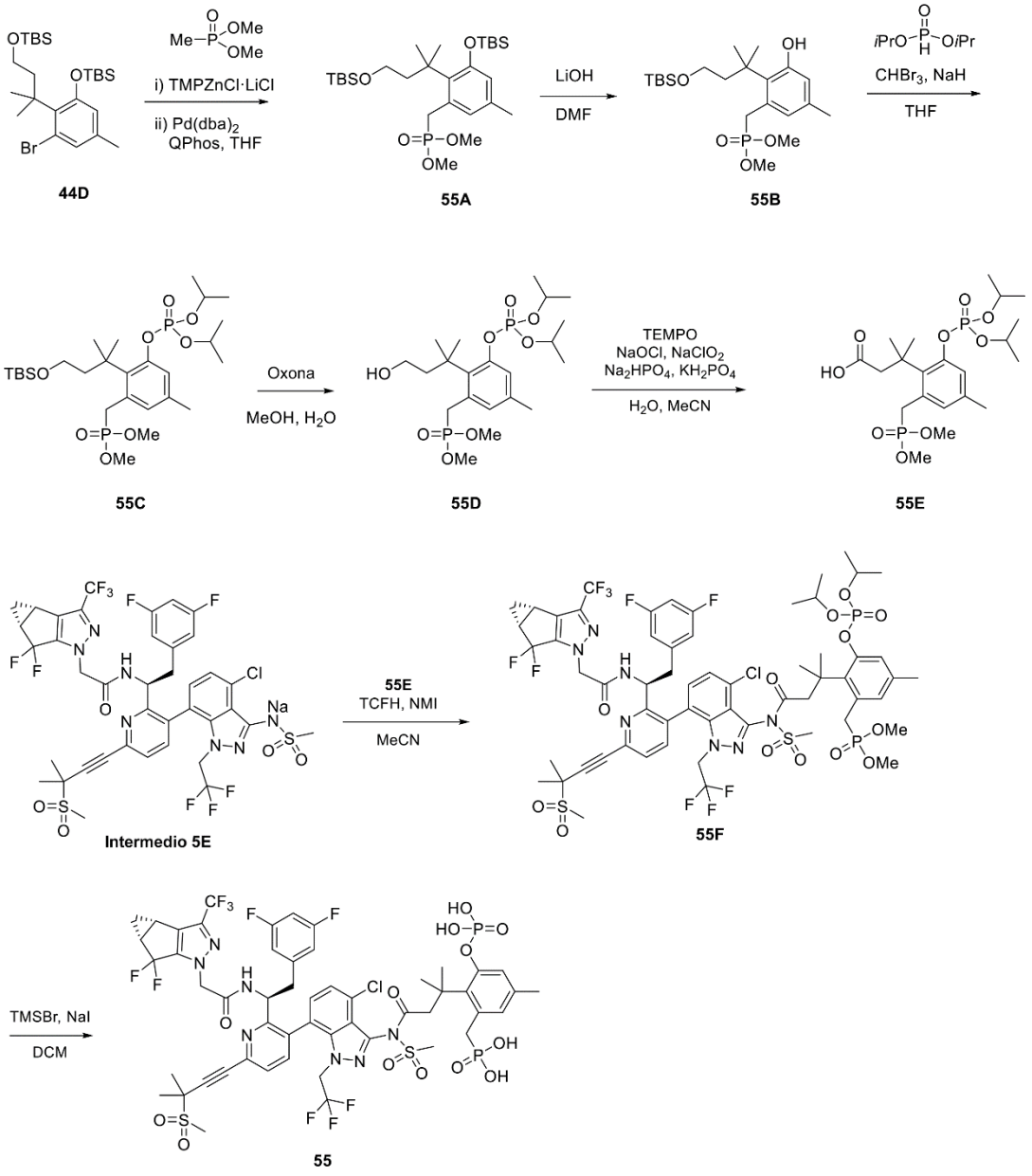
Síntesis de cloruro (4-cloro-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-6-(3-metil-3-(metilsulfonil)but-1-in-1-il)piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-il)(metilsulfonil)carbámico 54B: A un vial que contiene **Intermedio 5** (0,103 mmol) y trifosgeno (0,309 mmol) se añadió DCM (2 ml) y la solución se enfrió hasta 0 °C en un baño de hielo. Después, a la mezcla se añadió DIPEA (0,309 mmol) y la reacción se agitó durante 15 minutos. Al finalizar, la reacción se concentró a presión reducida para producir una mezcla atropisomérica del compuesto del título **54B** que se usó sin purificación adicional. MS (*m/z*) 1030,81 $[M+H]^+$.

Síntesis de (2-(3-(4-cloro-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-6-(3-metil-3-(metilsulfonil)but-1-in-1-il)piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-il)-1-metil-3-(metilsulfonil)ureido)fenil) fosfato de di-terc-butilo (54C): A una solución de **54C** (0,6 mmol) en DCM (3 ml) a 0 °C se añadieron **54A** (1,80 mmol, 3 equiv) y DIPEA (0,72 mmol, 1,2 equiv). Al finalizar, la reacción se dividió entre DCM y agua, y la fracción orgánica se recolectó, se secó sobre Na_2SO_4, y se

concentró a presión reducida para producir una mezcla atropisomérica del compuesto del título **54**C, que se usó sin purificación. MS (*m/z*) 1331,30 $[M+Na]^+$.

Síntesis de 2-(3-(4-cloro-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-6-(3-metil-3-(metilsulfonil)but-1-in-1-il)piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-il)-1-metil-3-(metilsulfonil)ureido)fenil dihidrogen fosfato (54): A **54C** se añadió una solución de TFA en DCM (5,15 ml de una solución al 10 % v/v). Cuando la reacción finalizó, los volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa. Las fracciones que contenían el producto se agruparon y se liofilizaron para producir el compuesto del título **54** como una mezcla de atropisómeros. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9,09 (d), 8,82 (s), 7,98 (s), 7,71 (s), 7,61 (s), 7,36 (d), 6,89 (q), 6,75 (s), 6,61 (s), 6,41 (d), 6,16 (s), 4,70 (s), 4,45 (q), 3,99 (q), 3,40 (s), 3,23 (s), 3,16 (s), 2,99 (s), 2,86 (s), 2,49 (s), 1,94 (s), 1,82 (s), 1,42 (q), 1,01 (s). ^{19}F NMR (377 MHz, MeOD) δ -63,61, -71,75, -78,17, -82,42 (dd), -105,79 (d), -112,18 (d). MS (*m/z*): 1197,20 $[M+H]^+$.

Ejemplo 55.



Síntesis de (3-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-2-(4-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-2-metilbutan-2-il)-5-metilbencil)fosfonato de dimetilo (55A): Un matraz se cargó con metilfosfonato de dimetilo (4,78 mmol) y THF (4,8 ml) bajo nitrógeno. Se añadió TMPZnCl•LiCl (5,98 mmol, 1,0 M en THF) y la reacción se monitoreó mediante ^{31}P NMR. Al finalizar, se añadió 1,42 ml (0,598 mmol) del reactivo de organozinc resultante en solución bajo nitrógeno a un matraz que contenía **44D** (0,498 mmol), $Pd(dba)_2$ (0,05 mmol), QPhos (0,05 mmol) y THF (2,5 ml). La reacción se calentó a 50 °C durante 3 horas, y se inactivó con NH_4Cl (ac) saturado y se extrajo con EtOAc

(3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para obtener el compuesto del título **55A**. MS (*m/z*) 544,93 $[M+H]^+$.

Síntesis de (2-(4-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-2-metilbutan-2-il)-3-hidroxi-5-metilbencil)fosfonato de dimetilo (55B): Se cargó un matraz con **55A** (0,158 mmol), LiOH anhidro (0,474 mmol) y DMF (0,8 ml). La mezcla se calentó a 60 °C durante 3 horas. La reacción se diluyó con agua y NH_4Cl (ac) saturado, después se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 5 % de $LiCl_{(ac)}$ (2x), se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para obtener el compuesto del título **55B**. MS (*m/z*) 430,99 $[M+H]^+$.

Síntesis de 2-(4-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-2-metilbutan-2-il)-3-((dimetoxifosforil)metil)-5-metilfenil diisopropil fosfato (55C): Un matraz cargado con **55B** (1,31 mmol) y THF (6,0 ml) bajo nitrógeno se enfrió hasta 0 °C. Se añadieron fosfito de diisopropilo (1,52 mmol) y bromoformo (1,52 mmol). La solución se agitó durante 5 minutos, se añadió hidruro de sodio (60 % de dispersión en aceite mineral, 1,52 mmol) en una porción y la mezcla se calentó gradualmente hasta temperatura ambiente. Al finalizar, la reacción se inactivó con agua y se extrajo en EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para obtener el compuesto del título **55C**. MS (*m/z*) 594,77 $[M+H]^+$.

Síntesis de 3-((dimetoxifosforil)metil)-2-(4-hidroxi-2-metilbutan-2-il)-5-metilfenil diisopropil fosfato (55D): Un matraz cargado con **55C** (0,193 mmol), MeOH (1,0 ml) y agua (1,0 ml) se enfrió hasta 0 °C. Se añadió Oxone® (0,387 mmol), el baño helado se eliminó y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se inactivó con sulfito de sodio (ac) saturado, se concentró, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3x). Las capas

orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para obtener el compuesto del título **55D**. MS (*m/z*) 480,93 $[M+H]^+$.

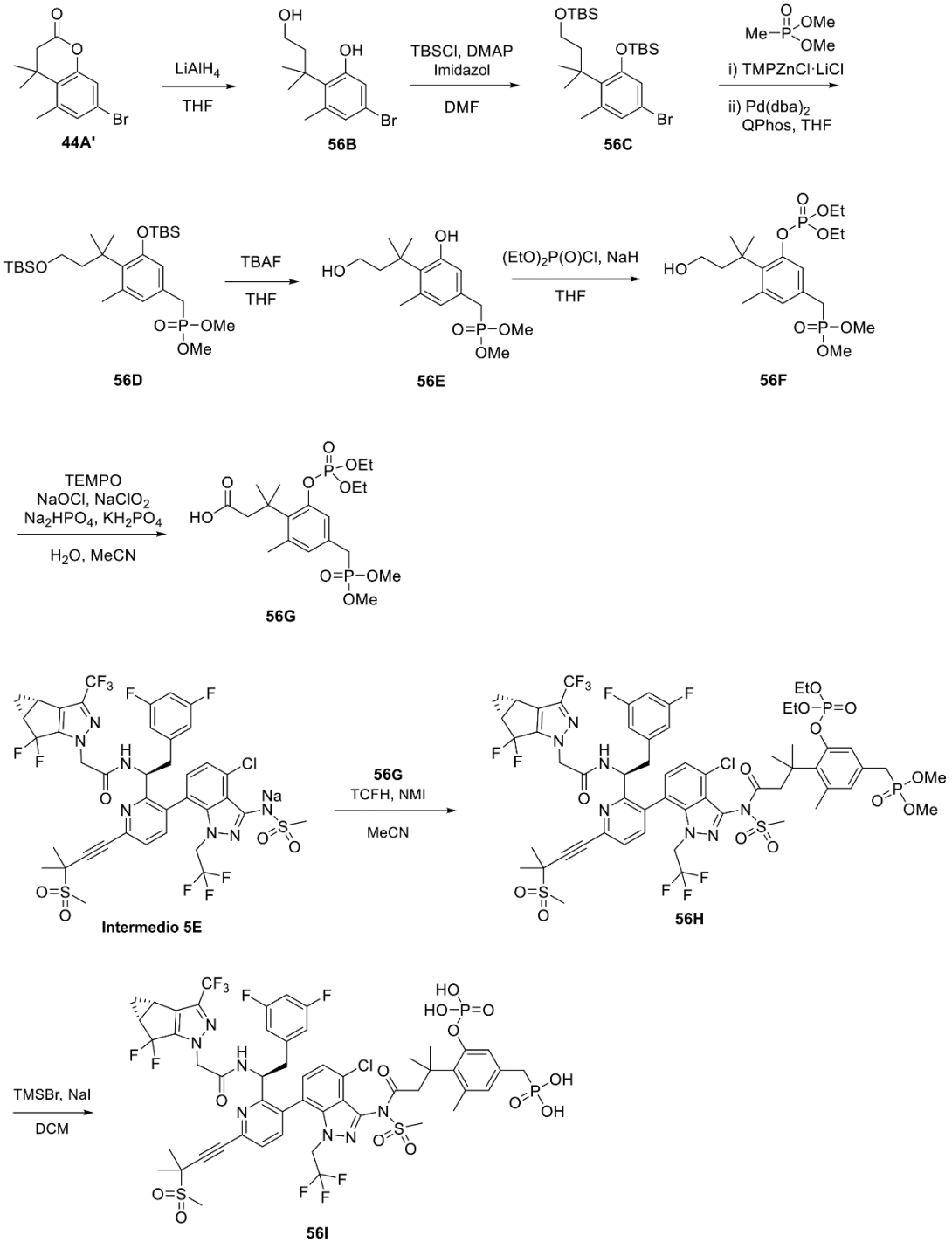
Síntesis de ácido 3-(2-((diisopropoxifosforil)oxi)-6-((dimetoxifosforil)metil)-4-metilfenil)-3-metilbutanoico (55E): A una solución de **55D** (2,84 mmol) en ACN/agua (1:1, 30,0 ml) se añadió TEMPO (0,142 mmol), dihidrógeno fosfato de potasio (1,42 mmol) e hidrógeno fosfato de disodio (1,42 mmol). La solución se enfrió hasta 0 °C. Se añadió clorito de sodio (4,26 mmol), seguido de hipoclorito de sodio (8,25 % de NaOCl(ac), 3,47 mmol). El baño helado se eliminó y la reacción se agitó durante 2 horas. La reacción se diluyó con agua, se inactivó con sulfito de $sodio_{(ac)}$ saturado y acidificado con 1 N de HCl (ac) hasta pH 2. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el compuesto del título **55E** que se usó sin purificación adicional. MS (*m/z*) 493,39 $[M–H]^-$.

Síntesis de 2-(4-(*N*-(4-cloro-7-(2-((*S*)-1-(2-((3b*S*,4a*R*)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-6-(3-metil-3-(metilsulfonil)but-1-in-1-il)piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-il)metilsulfonamido)-2-metil-4-oxobutan-2-il)-3-((dimetoxifosforil)metil)-5-metilfenil diisopropil fosfato (55F): A una solución de crudo **55E** (2,84 mmol) en ACN (20,0 ml) se añadió *N*-metilimidazol (9,95 mmol), **Intermedio 5E** (2,84 mmol) y TCFH (2,84 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se inactivó con NH_4Cl (ac) saturado y se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía de fase inversa HPLC. Las fracciones que

contenían el compuesto del título se agruparon y se concentraron para obtener una mezcla atropisomérica del compuesto del título **55F**. MS (*m/z*) 1443,62 $[M+H]^+$.

Síntesis de ácido (2-(4-(*N*-(4-cloro-7-(2-((*S*)-1-(2-((3b*S*,4a*R*)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-6-(3-metil-3-(metilsulfonil)but-1-in-1-il)piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-il)metilsulfonamido)-2-metil-4-oxobutan-2-il)-5-metil-3-(fosfonooxi)bencil)fosfónico (55): Un matraz cargado con **55F** (2,35 mmol), yoduro de sodio (0,471 mmol) y bromotrimetilsilano (18,8 mmol) en DCM (15,0 ml) se calentó bajo nitrógeno a 45 °C durante 6 horas. La reacción se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc (3x) y las capas orgánicas combinadas se concentraron. El material crudo se purificó mediante cromatografía de RP (50-100 % de ACN/agua con 0,1 % de TFA). Las fracciones que contenían el producto se agruparon y se liofilizaron para proporcionar una mezcla atropisomérica del compuesto del título **55**. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,18 (dd), 9,01 (d), 8,94 (d), 8,00 (d), 7,94 (d), 7,88 (d), 7,83 – 7,71 (m), 7,43 (d), 7,39 – 7,23 (m), 7,11 (s), 7,08 – 6,96 (m), 6,96 – 6,88 (m), 6,77 (d), 6,59 (d), 6,50 (td), 4,95 – 4,58 (m), 4,30 – 4,13 (m), 4,08 – 3,95 (m), 3,70 – 3,33 (m), 3,26 (d), 3,24 – 2,91 (m), 2,81 – 2,45 (m), 2,16 (s), 1,74 (d), 1,64 – 1,26 (m), 0,99 (d). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -60,80 (d), -60,86, -60,89, -69,34 (t), -69,51 (t), -69,58 (t), -69,77 (t), -79,80 (d), -80,07 – -80,30 (m), -80,48 (d), -80,75 – -80,96 (m), -102,01 (bs), -102,38 – -103,00 (m), -103,11 (d), -103,25 (d), -103,43 – -103,61 (m), -103,79 (d), -103,93 (d), -110,53 (t), -110,62 (t), -110,74 (t), -110,90 (t) ppm. +^{31}P NMR (162 MHz, DMSO-d_6) δ 21,71 – 21,44 (m), -6,99, -7,09. MS (*m/z*) 1331,94 $[M+H]^+$.

Ejemplo 56.



44A' 56B 56C 56D 56E 56F 56G Intermedio 5E 56H 56I

Síntesis de 5-bromo-2-(4-hidroxi-2-metilbutan-2-il)-3-metilfenol (56B): Un matraz se cargó con una solución de LAH (2,0 M en THF, 11,1 mmol) y THF (12 ml). La solución se enfrió a 0 °C. Una solución de **44A'** (9,29 mmol) en THF (15 ml) se añadió por goteo. El baño helado se eliminó y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La reacción se enfrió a 5 °C. Se añadió lentamente agua

(423 µl), seguido de 15 % de NaOH (ac) (423 µl), después agua nuevamente (1269 µl). La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se diluyó con EtOAc, se añadió $MgSO_4$ y la mezcla se filtró. La torta de filtración se enjuagó con EtOAc. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para obtener el compuesto del título **56B**. MS (*m/z*) 271,39 / 273,23 $[M–H]^-$.

Síntesis de (3-(4-bromo-2-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-6-metilfenil)-3-metilbutoxi) *terc* -butil)dimetilsilano (56C): Se cargó un matraz con **56B** (9,23 mmol), DMF (25,0 ml), imidazol (46,1 mmol) y DMAP (0,923 mmol) bajo nitrógeno. La solución se calentó a 65 °C durante 18 horas. La reacción se diluyó con agua (75 ml), se extrajo con 25 % de EtOAc/hexanos (3x), se lavó con un 5 % de LiCl (ac), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para obtener el compuesto del título **56C**.

Síntesis de (3-((*terc* -butildimetilsilil)oxi)-4-(4-((*terc* -butildimetilsilil)oxi)-2-metilbutan-2-il)-5-metilbencil)fosfonato de dimetilo (56D): Un matraz se cargó con metilfosfonato de dimetilo (13,8 mmol) y THF (15,0 ml) bajo nitrógeno. Se añadió TMPZnCl•LiCl (20,8 mmol, 1,0 M en THF) y la reacción se monitoreó mediante ^{31}P NMR. Al finalizar, se añadió el organozinc resultante en solución bajo nitrógeno a un matraz que contenía **56C** (9,22 mmol), $Pd(dba)_2$ (0,461 mmol), QPhos (0,461 mmol) y THF (9,0 ml). La reacción se calentó a 45 °C durante 4 horas, y se inactivó con $NH_4Cl_{(ac)}$ saturado y se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para obtener el compuesto del título **56D**. MS (*m/z*) 567,38 $[M+Na]^+$.

Síntesis de (3-hidroxi-4-(4-hidroxi-2-metilbutan-2-il)-5-metilbencil)fosfonato de dimetilo (56E): Una solución de **56D** (2,31 mmol) en THF (10,0 ml) se enfrió hasta 0 °C. Se añadió TBAF (1,0 M en THF, 5,78 mmol) y la reacción se agitó durante 3 horas temperatura ambiente. La reacción se diluyó con agua y se extrajo

en EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, después se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para producir el compuesto del título **56E**. MS (*m/z*) 315,29 $[M–H]^-$.

Síntesis de 5-((dimetoxifosforil)metil)-2-(4-hidroxi-2-metilbutan-2-il)-3-metilfenil dietil fosfato (56F): A una solución de **56E** (2,02 mmol) en THF (10,0 ml) a 0 °C se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite mineral, 2,63 mmol) en una porción. La mezcla se agitó durante 15 minutos. Se añadió clorofosfato de dietilo (2,02 mmol) y la mezcla se agitó vigorosamente a temperatura hasta que se observó el consumo de material de partida. La reacción se diluyó con $NaHCO_3$ (ac) saturado y se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para obtener el compuesto del título **56F**. MS (*m/z*) 452,96 $[M+H]^+$.

Síntesis de ácido 3-(2-((dietoxifosforil)oxi)-4-((dimetoxifosforil)metil)-6-metilfenil)-3-metilbutanoico (56G): A una solución de **56F** (1,89 mmol) en ACN/agua (1:1, 10,0 ml) se añadió TEMPO (0,095 mmol), dihidrógeno fosfato de potasio (0,947 mmol) e hidrógeno fosfato de disodio (0,947 mmol). La solución se enfrió hasta 0 °C. Se añadió clorito de sodio (2,84 mmol), seguido de hipoclorito de sodio (8,25 % de $NaOCl_{(ac)}$, 2,31 mmol). El baño helado se eliminó y la reacción se agitó durante 3 horas. La reacción se diluyó con agua, se inactivó con sulfito de sodio (ac) saturado y acidificado con 1 N de HCl (ac) hasta pH 2. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el compuesto del título **56G** que se usó sin purificación adicional. MS (*m/z*) 466,84 $[M+H]^+$.

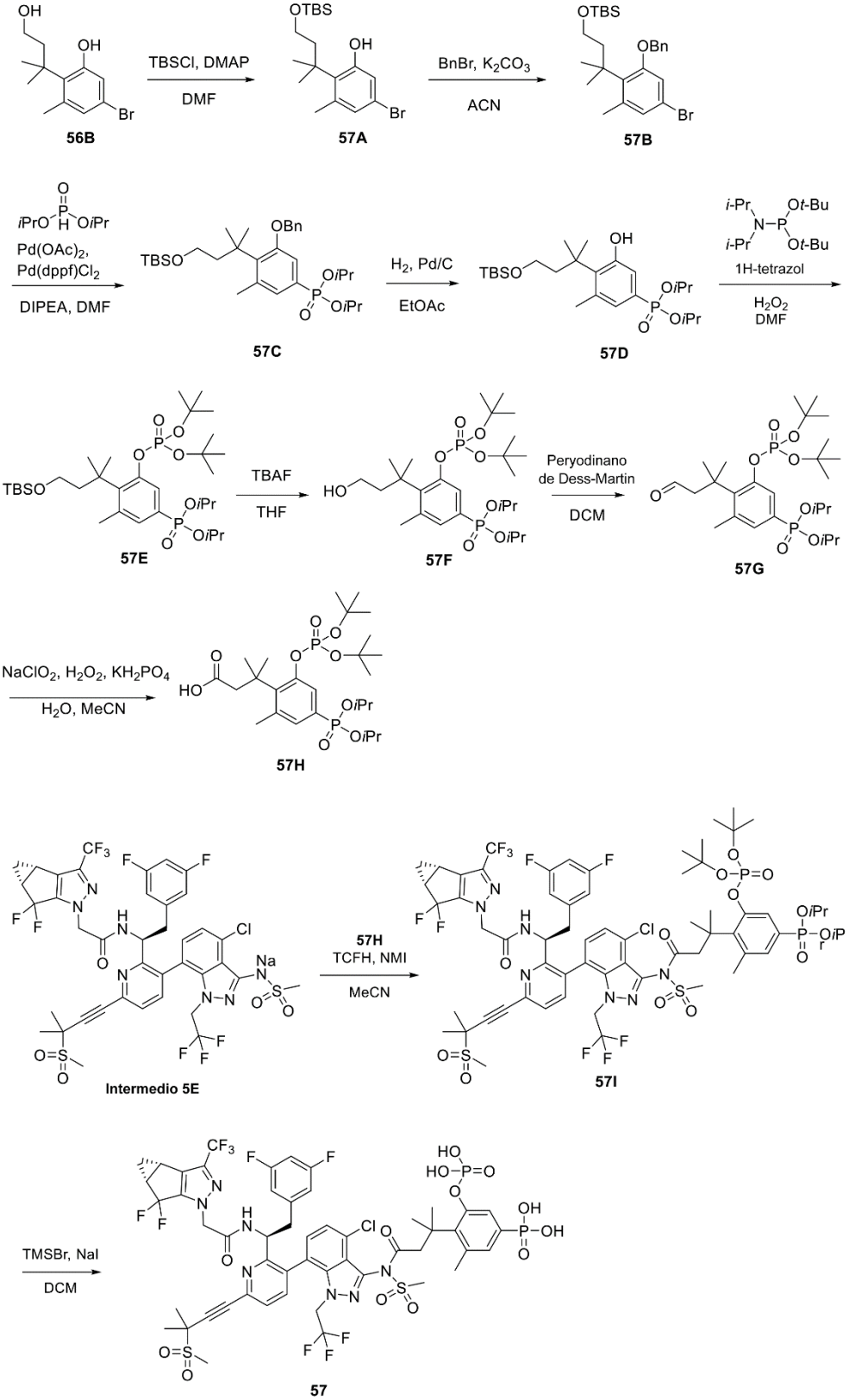
Síntesis de 2-(4-(N-(4-cloro-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-6-(3-metil-3-

(metilsulfonil)but-1-in-1-il)piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-il)metilsulfonamido)-2-metil-4-oxobutan-2-il)-5-((dimetoxifosforil)metil)-3-metilfenil dietil fosfato (56H): A una solución de crudo **56G** (0,828 mmol) en ACN (10,0 ml) se añadió *N*-metilimidazol (2,90 mmol), **Intermedio 5E** (0,786 mmol) y TCFH (0,828 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se inactivó con NH_4Cl (ac) saturado y se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía de fase inversa HPLC. Las fracciones que contenían el compuesto del título se agruparon y se concentraron para obtener una mezcla atropisomérica del compuesto del título **56H**. MS (*m/z*) 1416,40 $[M+H]^+$.

Síntesis de ácido (4-(4-(N-(4-cloro-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-6-(3-metil-3-(metilsulfonil)but-1-in-1-il)piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-il)metilsulfonamido)-2-metil-4-oxobutan-2-il)-3-metil-5-(fosfonooxi)bencil)fosfónico (56): Un matraz cargado con **56H** (0,882 mmol), yoduro de sodio (0,088 mmol) y bromotrimetilsilano (0,011 mmol) en DCM (5,0 ml) se calentó bajo nitrógeno a 45 °C durante 8 horas, después se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc (3x) y las capas orgánicas combinadas se concentraron. El material crudo se purificó mediante cromatografía de RP (50-100 % de ACN/agua con 0,1 % de TFA). Las fracciones que contenían el producto se agruparon y se liofilizaron para proporcionar una mezcla atropisomérica del compuesto del título **56**. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,17 (d), 9,01 (d), 8,79 (d), 7,98 (t), 7,94 – 7,84 (m), 7,84 – 7,78 (m), 7,75 (d), 7,49 – 7,40 (m), 7,40 – 7,32 (m), 7,29 (d), 7,15 (s), 7,06 – 6,80 (m), 6,77 – 6,65 (m), 6,65 – 6,54 (m), 6,48 (d), 6,39 (d), 4,99 (d), 4,91 – 4,54 (m), 4,53 – 4,30 (m), 4,29 – 4,11 (m), 4,11 – 3,93 (m), 3,52 (d), 3,47 (d), 3,27 (d), 3,17 – 2,30 (m), 2,23 (s), 1,75 (bs), 1,52 – 1,31 (m), 1,30 – 1,06 (m), 0,99 (bs). ^{19}F

NMR (377 MHz, DMSO-d_6) δ -60,76, -60,81, -60,85, -60,97, -69,45 – -69,62 (m), -70,07 (t), -79,80 (d), -80,13 – -80,36 (dd), -80,47 (d), -80,82 – -81,03 (dd), -81,13 (d), -101,83 (bs), -102,50 (bs), -103,13 (d), -103,24 (d), -103,80 (d), -103,91 (d), -110,54 – -110,77 (m), -110,80 – -110,95 (m). ^{31}P NMR (162 MHz, DMSO-d_6) δ 20,87, 20,81, 20,75, -6,98, -7,01, -7,08. MS (*m/z*) 1330,90 $[M–H]^-$.

Ejemplo 57.



Síntesis de 5-bromo-2-(4-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-2-metilbutan-2-il)-3-metilfenol (57A): A una solución de **56B** (36,6 mmol) en DCM (150 ml) se añadió

DMAP (58,5 mmol) y una solución de TBSCl (43,9 mmol) en DCM (50,0 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 horas. La reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para producir el compuesto del título **57A**. ^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) *δ* 6,80 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,77 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,57 (s, 1H), 3,62 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,13 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 1,54 (s, 6H), 0,89 (s, 9H), 0,05 (s, 6H).

Síntesis de (3-(2-(benciloxi)-4-bromo-6-metilfenil)-3-metilbutoxi)(*terc*-butil)dimetilsilano (57B): A una solución de **57A** (43,8 mmol) en ACN (300 ml) se añadió K_2CO_3 (87,7 mmol) y bromuro de bencilo (46,0 mmol). La mezcla se agitó a 40 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (200 ml × 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (200 ml × 3), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título **57B**, que se usó sin purificación adicional. ^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) *δ* 7,47 - 7,37 (m, 5H), 6,96 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 6,89 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 5,02 (s, 2H), 3,47 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,12 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 1,51 (s, 6H), 0,84 (s, 9H), -0,05 (s, 6H).

Síntesis de (3-(benciloxi)-4-(4-((*terc* -butildimetilsilil)oxi)-2-metilbutan-2-il)-5-metilfenil)fosfonato de diisopropilo (57C): A un vial se añadió **57B** (1,25 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (1,25 mmol), y $Pd(OAc)_2$ (1,25 mmol). El vial se volvió a llenar con N_2 3 veces, seguido de la adición de fosfito de diisopropilo (15,0 mmol), DIPEA (16,3 mmol) y DMF (15,0 ml). El vial se calentó a 110 °C durante 4 horas. La reacción se filtró, se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía de RP para obtener el compuesto del título **57C**. ^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) *δ* 7,47 - 7,32 (m, 5H), 7,18 (dd, *J* = 14,3, 19,3 Hz, 2H), 5,09 (s, 2H), 4,65 (qd, *J* = 6,2, 14,1 Hz, 2H), 3,49 - 3,40 (m, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,20 - 2,12 (m, 2H), 1,54 (s, 6H), 1,36 (d, *J* = 6,1 Hz, 6H), 1,21 (d, *J* = 6,1 Hz, 6H), 0,82 (s, 9H), -0,08 (s, 6H).

Síntesis de (4-(4-((*terc* -butildimetilsilil)oxi)-2-metilbutan-2-il)-3-hidroxi-5-metilfenil)fosfonato de diisopropilo (57D): A una solución de Pd/C (0,551 mmol,

10 % en peso de carga) en EtOAc (60,0 ml) se añadió **57C** (5,51 mmol) bajo N_2. La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas bajo H_2 (15 psi). La reacción se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título **57D**. ^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 9,24 (s, 1H), 7,60 (br d, *J* = 15,1 Hz, 1H), 6,86 (br d, *J* = 13,3 Hz, 1H), 4,73 - 4,60 (m, 2H), 3,50 (br t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,22 (br t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 1,56 (s, 6H), 1,37 (d, *J* = 6,1 Hz, 6H), 1,22 (d, *J* = 6,1 Hz, 6H), 0,83 (s, 9H), -0,05 (s, 6H).

Síntesis de (2-(4-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-2-metilbutan-2-il)-5-(diisopropoxifosforil)-3-metilfenil) fosfato de di-*terc*-butilo (57E): A una solución de **57D** (2,75 mmol) en DMF (15,0 ml) se añadió diisopropilfosforamidita de di-*terc*-butilo (8,26 mmol) seguido de 1H-tetrazol (9,63 mmol). La solución se calentó a 50 °C durante 2 horas. H_2O_2 (11,0 mmol, 30 % en peso en agua) se añadió a 0 °C, y la reacción se agitó durante 1 hora a 0 °C. La reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 10 ml de 5 % de LiCl (ac), luego con 10 ml de tiosulfato de sodio sat. (ac), se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de RP para producir el compuesto del título **57E**. ^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,73 (d, *J* = 14,4 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 4,75 - 4,64 (m, 2H), 3,47 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,14 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 1,57 (s, 6H), 1,50 (s, 18H), 1,36 (d, *J* = 6,1 Hz, 6H), 1,27 - 1,25 (m, 6H), 0,83 (s, 9H), -0,06 (s, 6H).

Síntesis de (5-(diisopropoxifosforil)-2-(4-hidroxi-2-metilbutan-2-il)-3-metilfenil) fosfato de di-*terc*-butilo (57F): A una solución de **57E** (1,81 mmol) en THF (15,0 ml) se añadió TBAF (3,61 mmol, 1,0 M en THF) a 0 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 12 horas. La reacción se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de RP para producir el compuesto del título **57F**. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 7,71 (d, *J* = 14,3 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 13,9 Hz, 1H), 4,73 - 4,61 (m, 2H), 3,44 - 3,36 (m, 2H), 2,64 (s, 3H),

2,23 - 2,15 (m, 2H), 1,61 (s, 6H), 1,53 (s, 18H), 1,36 (d, *J* = 6,2 Hz, 6H), 1,27 (d, *J* = 6,2 Hz, 6H).

Síntesis de (5-(diisopropoxifosforil)-3-metil-2-(2-metil-4-oxobutan-2-il)fenil) fosfato de di-*terc*-butilo (57G): A una solución de **57F** (0,234 mmol) en DCM (5,0 ml) a 0 °C se añadió peryodinano de Dess-Martin (0,351 mmol). La reacción se calentó gradualmente a temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. La reacción se inactivó con solución saturada de tiosulfato de sodio (ac) y se extrajo con DCM (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el compuesto del título **57G** que se usó sin purificación adicional. MS (*m/z*) 570,96 $[M+Na]^+$.

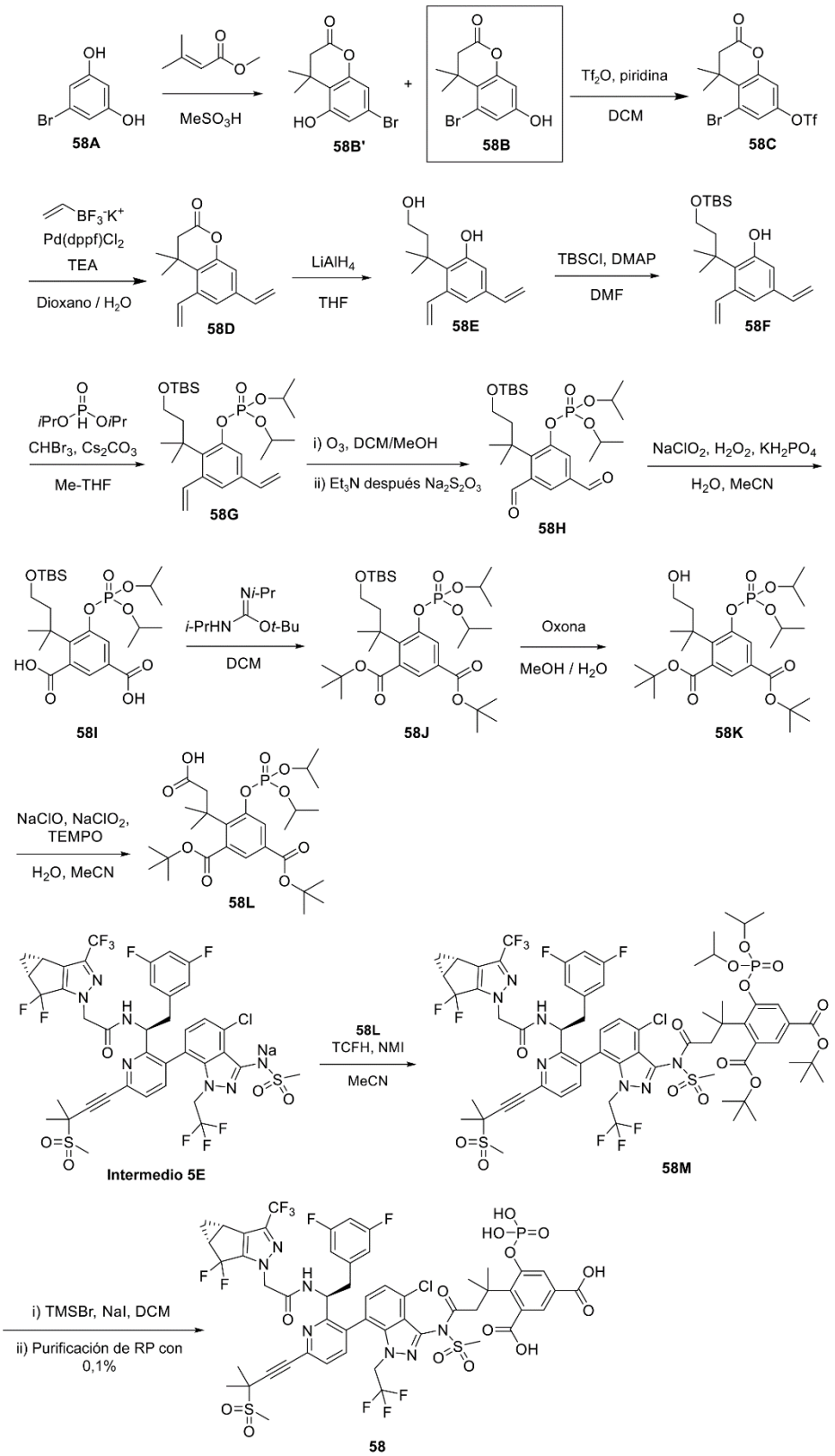
Síntesis de ácido 3-(2-((di-*terc*-butoxifosforil)oxi)-4-(diisopropoxifosforil)-6-metilfenil)-3-metilbutanoico (57H): A una solución de **57G** (0,089 mmol), dihidrógeno fosfato de potasio (0,071 mmol) y peróxido de hidrógeno (0,267 mmol, 30 % en peso en agua) en ACN/agua (1:1, 5,0 ml) a 0 °C se añadió clorito de sodio (0,356 mmol). La reacción se calentó gradualmente a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La reacción se inactivó con sulfito de sodio (ac) saturado y se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el compuesto del título **57H** que se usó sin purificación adicional. MS (*m/z*) 563,06 $[M–H]^-$.

Síntesis de (2-(4-(N-(4-cloro-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-6-(3-metil-3-(metilsulfonil)but-1-in-1-il)piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-il)metilsulfonamido)-2-metil-4-oxobutan-2-il)-5-(diisopropoxifosforil)-3-metilfenil) fosfato de di-*terc*-butilo (57I): A una solución de crudo **57H** (0,257 mmol) en ACN (3,0 ml) se añadió *N*-metilimidazol (0,899 mmol), **Intermedio 5E** (0,295 mmol) y TCFH (0,257 mmol). La reacción se agitó a temperatura

ambiente durante 18 horas. La reacción se inactivó con NH_4Cl (ac) saturado y se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice. Las fracciones que contenían el compuesto del título se agruparon y se concentraron para obtener una mezcla atropisomérica del compuesto del título **57l**. MS (*m/z*) 1512,27 $[M–H]^-$.

Síntesis de ácido (4-(4-(N-(4-cloro-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-6-(3-metil-3-(metilsulfonil)but-1-in-1-il)piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-il)metilsulfonamido)-2-metil-4-oxobutan-2-il)-3-metil-5-(fosfonooxi)fenil)fosfónico (57): Un matraz cargado con **57l** (0,212 mmol), yoduro de sodio (0,021 mmol) y bromotrimetilsilano (0,170 mmol) en DCM (5,0 ml) se calentó bajo nitrógeno a 45 °C durante 5 horas. La reacción se concentró y el producto crudo se purificó mediante cromatografía de RP (40-100 % de ACN/agua con 0,1 % de TFA). Las fracciones que contenían el producto se agruparon y se liofilizaron para proporcionar una mezcla atropisomérica del compuesto del título **57**. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,18 (d), 9,01 (d), 8,77 (d), 8,01 – 7,95 (m), 7,92 (d), 7,87 (d), 7,84 – 7,78 (m), 7,75 (d), 7,62 (d), 7,46 (d), 7,40 – 6,34 (dd), 7,31 – 7,27 (dd), 7,14 – 6,95 (m), 6,89 (d), 6,62 (d), 6,51 – 6,44 (m), 6,42 – 6,35 (m), 5,00 (d), 4,90 – 4,56 (m), 4,27 – 4,16 (m), 4,08 – 3,94 (m), 3,52 (d), 3,47 (d), 3,27 (d), 3,17 – 3,07 (m), 3,07 – 2,71 (m), 2,70 – 2,40 (m), 2,30 (s), 1,74 (dd), 1,52 – 1,32 (m), 1,30 – 1,07 (m), 0,98 (bs). ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO-d_6) δ -60,75, -60,81, -60,86, -60,97, -69,50 – -69,65 (m), -70,08 (t), -79,80 (d), -80,36 – -80,53, -80,88 (d), -80,99 (d), -81,10 (d), -101,96 (bs), -102,64 (bs), -103,24 (d), -103,81 (d), -103,92 (d), -110,56 – -110,76 (m), -110,80 – -110,95 (m). ^{31}P NMR (162 MHz, DMSO-d_6) δ 12,14, 12,06, 11,98, -7,05, -7,08, -7,14. MS (*m/z*) 1316,41 $[M–H]^-$.

Ejemplo 58.



Síntesis de 5-bromo-7-hidroxi-4,4-dimetilchroman-2-ona (58B): Una mezcla de 5-bromobenceno-1,3-diol (5,29 mmol), 3-metilbut-2-enoato de metilo

(5,80 mmol) y MsOH (11,1 mmol) se agitó a 80 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se vertió en $NaHCO_3$ (ac) saturado (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron, y concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para producir 7-bromo-5-hidroxi-4,4-dimetil-croman-2-ona **(58B')** y el compuesto del título **58B. 58B':** ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,30 (s, 1H), 6,78 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 6,73 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 2,68 (s, 2H), 1,34 (s, 6H). **58B:** ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,14 (s, 1H), 6,84 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 6,47 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 2,74 (s, 2H), 1,43 (s, 6H).

Síntesis de 5-bromo-4,4-dimetil-2-oxochroman-7-il trifluorometanosulfonato (58C): A una solución de **58B** (2,58 mmol) en DCM (10,0 ml) se añadió piridina (5,16 mmol) y Tf_2O (2,58 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a TA durante 12 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (10 ml) y se extrajo con DCM (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para producir el compuesto del título **58C**. ^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,35 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 7,00 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 2,70 (s, 2H), 1,61 (s, 6H).

Síntesis de 4,4-dimetil-5,7-divinilchroman-2-ona (58D): A una mezcla de **58C** (37,2 mmol), trifluoro(vinil)borato de potasio (112 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$ (3,72 mmol) se añadió 1,4-dioxano (200 ml), n-BuOH (100 ml) y TEA (112 mmol) bajo N_2. La mezcla se agitó a 80 °C durante 12 horas bajo N_2. La reacción se concentró a presión reducida, se diluyó con agua (300 ml) y se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (300 ml × 2), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron, y concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para producir el compuesto del título **58D**. ^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,15 - 7,05 (m, 3H), 6,66 (dd, *J* = 10,9, 17,6 Hz, 1H), 5,80 - 5,73 (m, 1H), 5,50 (dd, *J* = 1,4, 17,2 Hz, 1H), 5,37 - 5,29 (m, 2H), 2,60 (s, 2H), 1,45 (s, 6H).

Síntesis de 2-(4-Hydroxi-2-metilbutan-2-il)-3,5-divinilfenol (58E): A una solución de LAH (43,8 mmol) en THF (30,0 ml) se añadió una solución de **58D** (21,9 mmol) en THF (20,0 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 horas. Se añadieron a la mezcla solución acuosa de $MgSO_4$ (1,7 ml) y $MgSO_4$ (3 g). La mezcla de reacción se filtró y la torta de filtración se lavó con THF (50 ml × 3). El filtrado se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para producir el compuesto del título **58E**. ^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ = 7,22 (dd, *J* = 10,8, 17,1 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,68 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 6,56 (dd, *J* = 10,9, 17,6 Hz, 1H), 6,36 (bs, 1H), 5,66 (d, *J* = 17,5 Hz, 1H), 5,30 - 5,14 (m, 3H), 3,61 (br t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,24 (br t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,53 (s, 6H).

Síntesis de 2-(4-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-2-metilbutan-2-il)-3,5-divinilfenol (58F): A una solución de **58E** (7,75 mmol) en DCM (20,0 ml) se añadió DMAP (12,4 mmol) y una solución de TBSCl (9,30 mmol) en DCM (10,0 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 horas. La reacción se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para producir el compuesto del título **58F**. ^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) *δ* 7,18 (dd, *J* = 10,8, 17,1 Hz, 1H), 6,83 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 6,76 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 6,59 (dd, *J* = 10,8, 17,6 Hz, 1H), 6,14 (s, 1H), 5,69 (d, *J* = 17,5 Hz, 1H), 5,33 - 5,13 (m, 3H), 3,62 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,12 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 1,54 (s, 6H), 0,88 (s, 9H), 0,03 (s, 6H). MS (ESI): *m*/*z* = 345,3 $[M-H]^-$.

Síntesis de 2-(4-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-2-metilbutan-2-il)-3,5-divinilfenil diisopropil fosfato (58G): Un frasco cargado con **58F** (0,271 mmol) y 2-MeTHF (1,0 ml) bajo nitrógeno se enfrió hasta 0 °C. Se añadieron fosfito de diisopropilo (0,363 mmol) y bromoformo (0,369 mmol). La solución se agitó durante 5 minutos, se añadió carbonato de cesio (0,393 mmol) en una porción y el vial se cerró herméticamente. La mezcla se calentó a 60 °C durante 20 horas. La reacción se inactivó con NH_4Cl (ac) saturado y se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se

concentraron. El material crudo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para obtener el compuesto del título **58G**. MS (*m/z*) 510,90 $[M+H]^+$.

Síntesis de 2-(4-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-2-metilbutan-2-il)-3,5-diformilfenil diisopropil fosfato (58H): A una solución de **58G** (0,564 mmol) en DCM/MeOH (3:1, 20,0 ml) se burbujeó cuidadosamente O_3 (g) a -78 °C. Cuando se observó una conversión completa, la reacción se roció con O_2 (g) durante 5 minutos, después de lo cual se añadió cuidadosamente Et_3N (4,51 ml). La mezcla resultante se calentó hasta TA, después se añadió 1,0 ml de $Na_2S_2O_3$ (ac) La reacción se diluyó con agua y se extrajo en DCM (2x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para producir el compuesto del título **58H**. MS (*m/z)* 514,97 $[M+H]^+$.

Síntesis de ácido 4-(4-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-2-metilbutan-2-il)-5-((diisopropoxifosforil)oxi)isoftálico (58I): A una solución de **58H** (0,563 mmol), dihidrógeno fosfato de potasio (0,451 mmol) y peróxido de hidrógeno (1,69 mmol, 30 % en peso en agua) en ACN/agua (1:1, 6,0 ml) a 0 °C se añadió clorito de sodio (2,25 mmol). La reacción se calentó gradualmente a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La reacción se inactivó con sulfito de sodio (ac) saturado, se ajustó a pH 2 con 1 N HCl (ac) y se extrajo con DCM (2x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el compuesto del título **58I** que se usó sin purificación adicional. MS (*m/z*) 545,29 $[M–H]^-$.

Síntesis de 4-(4-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-2-metilbutan-2-il)-5-((diisopropoxifosforil)oxi)isoftalato de di-*terc*-butilo (58J): A una solución de **58I** (0,527 mmol) en DCM (6,0 ml) se añadió lentamente 2-*terc*-butil-1,3-diisopropilurea (5,27 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se filtró sobre Celite®. El filtrado

se concentró y se usó sin purificación adicional para producir el compuesto del título **58J**. MS *(m/z)* 602,98 [(M– *t*Bu) + 2H]$^+$.

Síntesis de 5-((diisopropoxifosforil)oxi)-4-(4-hidroxi-2-metilbutan-2-il)isoftalato de di-*terc*-butilo (58K): Un matraz cargado **58J** (0,527 mmol), MeOH (2,5 ml) y agua (2,5 ml) se enfrió hasta 0 °C. Oxone® (0,527 mmol), el baño helado se eliminó y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se inactivó con sulfito de sodio (ac) saturado, se concentró, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para obtener el compuesto del título **58K**. MS (*m/z*) 567,03 [M+Na]$^+$.

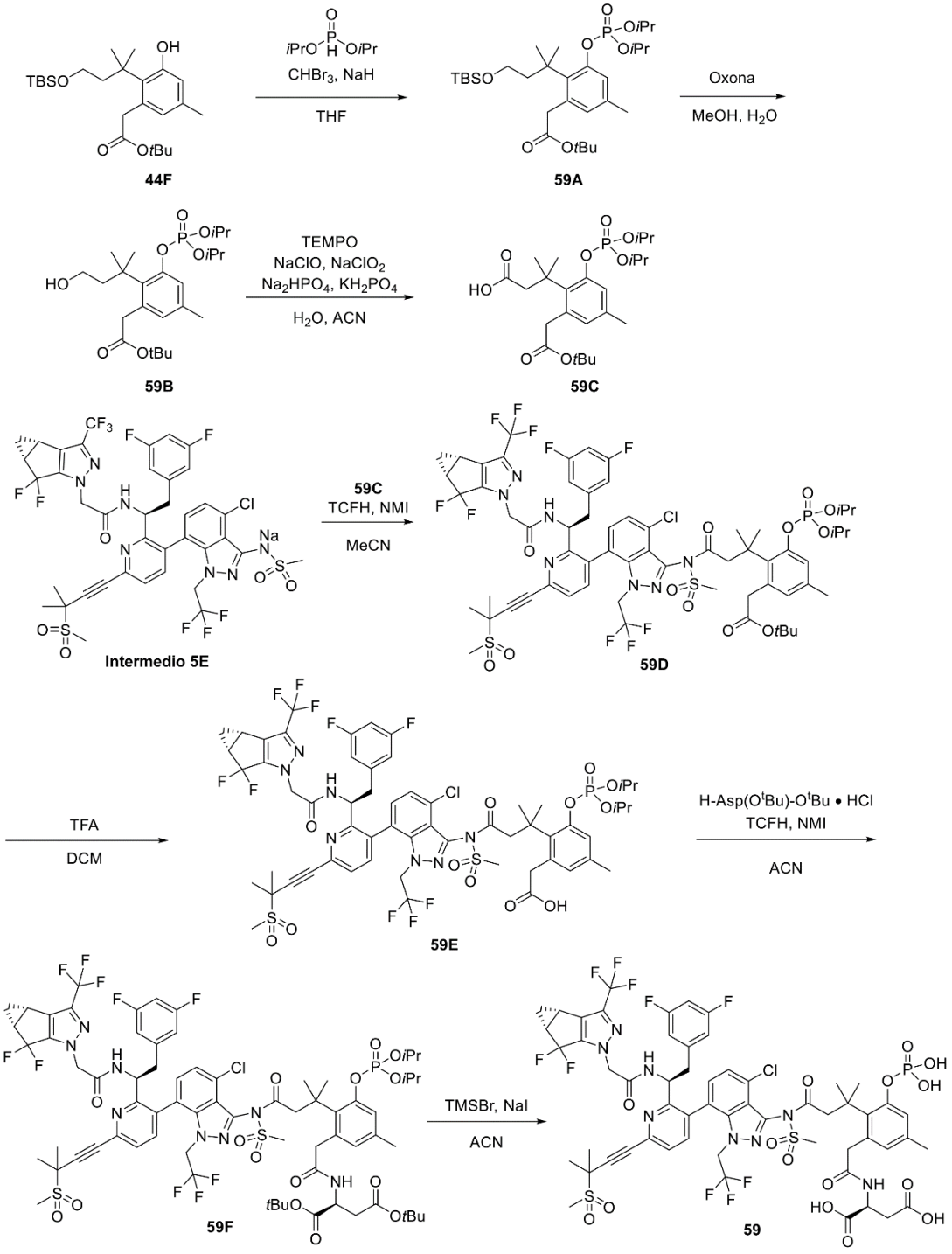
Síntesis de ácido 3-(2,4-bis(*terc*-butoxicarbonil)-6-((diisopropoxifosforil)oxi)fenil)-3-metilbutanoico (58L): A una solución de **58K** (0,465 mmol) en ACN/agua (1:1, 8,0 ml) se añadió TEMPO (0,023 mmol), dihidrógeno fosfato de potasio (0,232 mmol) e hidrógeno fosfato de disodio (0,232 mmol). La solución se enfrió hasta 0 °C. Se añadió clorito de sodio (0,697 mmol), seguido de hipoclorito de sodio (8,25 % de NaOCl(ac), 0,567 mmol). El baño helado se eliminó y la reacción se agitó durante 1 hora. La reacción se diluyó con agua y se inactivó con sulfito de sodio (ac) saturado y se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el compuesto del título **58L** que se usó sin purificación adicional. MS (*m/z*) 580,92 [M+Na]$^+$.

Síntesis de 4-(4-(N-(4-cloro-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-6-(3-metil-3-(metilsulfonil)but-1-in-1-il)piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-il)metil (sulfonamido)-2-metil-4-oxobutan-2-il)-5-((diisopropoxifosforil)oxi)isoftalato de di-*terc*-butilo (58M): A una solución de crudo **58L** (0,325 mmol) en ACN (10,0 ml) se añadió *N*-metilimidazol

(1,14 mmol), **Intermedio 5E** (0,260 mmol) y TCFH (0,325 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se inactivó con NH_4Cl (ac) saturado y se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice. Las fracciones que contenían el compuesto del título se agruparon y se concentraron para obtener una mezcla atropisomérica del compuesto del título **58M**. MS (*m/z*) 1506,31 $[M–H]^-$.

Síntesis de ácido 4-(4-(N-(4-cloro-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-6-(3-metil-3-(metilsulfonil)but-1-in-1-il)piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-il)metilsulfonamido)-2-metil-4-oxobutan-2-il)-5-(fosfonooxi)isoftálico (58): Un matraz cargado con **58M** (0,325 mmol), yoduro de sodio (0,033 mmol) y bromotrimetilsilano (1,95 mmol) en DCM (20,0 ml) se calentó bajo nitrógeno a 45 °C durante 8 horas. La reacción se concentró y el producto crudo se purificó dos veces mediante cromatografía de RP (40-100 % de ACN/agua con 0,1 % de TFA). La desprotección de fosfato de *t*Bu se observó durante la concentración de la fracción a presión reducida. Después de la segunda purificación, las fracciones que contenían el producto deseado se agruparon y se liofilizaron para obtener una mezcla atropisomérica del compuesto del título **58**. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,05 (bs), 9,18 (t), 9,00 (d), 8,83 (d), 8,01 (d), 7,96 (d), 7,85 (d), 7,82 – 7,71 (m), 7,47 – 7,39 (m), 7,39 – 7,32 (m), 7,31 – 7,25 (m), 7,06 – 6,96 (m), 6,62 (d), 6,55 (d), 6,52 – 6,43 (m), 4,95 (d), 4,88 – 4,47 (m), 4,29 – 4,14 (m), 4,09 – 3,92 (m), 3,51 (d), 3,46 (d), 3,27 (d), 3,15 – 2,87 (m), 2,63 – 2,46 (m), 1,77 – 1,70 (m), 1,54 – 1,32 (m), 1,32 – 1,06 (m), 1,06 – 0,90 (m). ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO-d_6) δ -60,77, -60,81, -60,86, -60,96, -69,43 (t), -69,50 (t), -69,57 (t), -69,88 (t), -79,81 (d), -80,19 (d), -80,37 (bs), -80,49 (d), -80,87 (d), -81,07 (bs), -101,78 (bs), -102,19 – -102,79 (m), -103,12 (d), -103,26 (d), -103,39 (d), -103,79 (d), -103,96 (d), -110,51 (t), -110,62 (t), -110,71 (t), -110,88 (t). ^{31}P NMR (162 MHz, DMSO-d_6) δ -6,75, -6,80, -6,93. MS (*m/z*) 1310,83 $[M–H]^-$.

Ejemplo 59.



Síntesis de 2-(2-(4-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-2-metilbutan-2-il)-3-((diisopropoxifosforil)oxi)-5-metilfenil)acetato de di-*terc*-butilo (59A): En un matraz de dos cuellos en argón y enfriado en un baño de hielo se añadió **44F** (1,01 mmol), THF (50,0 ml), fosfito de diisopropilo (1,36 mmol) y bromoformo (1,36 mmol). Se añadió hidruro de sodio (60 % de dispersión en aceite mineral,

1,31 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente. Al finalizar, la mezcla de reacción se diluyó con DCM (150 ml), se lavó con agua (1 x 50 ml), salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se concentró y se purificó mediante cromatografía de gel de sílice. Las fracciones que contenían el producto se agruparon y se concentraron para producir el compuesto del título **59A**. MS (*m/z*) 587,40 $[M+H]^+$.

Síntesis de 2-(3-((diisopropoxifosforil)oxi)-2-(4-hidroxi-2-metilbutan-2-il)-5-metilfenil)acetato de *terc*-butilo (59B): A una solución enfriada con hielo de **59A** (0,256 mmol) en MeOH/H_2O (1:1, 1,3 ml) se añadió Oxone® (0,511 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente. Al finalizar, la mezcla de reacción se inactivó con Na_2SO_3 (ac) saturado (1 ml) y se agitó durante 15 minutos. La reacción se filtró y el filtrado se concentró. La solución acuosa restante se extrajo con EtOAc (5 x 10 ml). La fracción orgánica se recolectó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se concentró y se purificó mediante cromatografía de gel de sílice. Las fracciones que contenían el producto se agruparon y se concentraron para producir el compuesto del título **59B**. MS (*m/z*) 473,30 $[M+H]^+$.

Síntesis de ácido 3-(2-(2-(*terc*-butoxi)-2-oxoetil)-6-((diisopropoxifosforil)oxi)-4-metilfenil)-3-metilbutanoico (59C): A una solución enfriada con hielo de **59B** (0,635 mmol), hidrógeno fosfato potásico (0,317 mmol), dihidrógeno fosfato potásico (0,317 mmol) y TEMPO (0,032 mmol) en MeCN/H_2O (1:1, 5,0 ml) se añadió hipoclorito de sodio (8,25 % $NaOCl_{(ac)}$, 0,775 mmol) y clorito de sodio (0,952 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente. Al finalizar, la reacción se diluyó con agua (10 ml), se inactivó con Na_2SO_3 (ac) saturado (1 ml), se acidificó a pH 2 con 1 N de HCl y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). La fracción orgánica se recolectó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se concentró y se purificó mediante cromatografía de gel de sílice. Las fracciones que contenían el producto se agruparon y se concentraron para producir el compuesto del título **59C** que se usó sin purificación adicional. MS (*m/z*) 509,20 $[M+Na]^+$.

Síntesis de 2-(2-(4-(N-(4-cloro-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-6-(3-metil-3-(metilsulfonil)but-1-in-1-il)piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-il)metilsulfonamido)-2-metil-4-oxobutan-2-il)-3-((diisopropoxifosforil)oxi)-5-metilfenil)acetato de *terc*-butilo (XAD): A un matraz se añadió **59C** (0,674 mmol), **Intermedio 5E** (0,640 mmol), MeCN (7,0 ml), 1-metil-1H-imidazol (2,36 mmol) y TCFH (0,674 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente. Al finalizar, la reacción se diluyó con NH_4Cl (ac) saturado (7 ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). La fracción orgánica se recolectó, se secó sobre Na_2SO_4, se concentró y se purificó mediante cromatografía de gel de sílice. Las fracciones que contenían el producto se agruparon y se concentraron para producir el compuesto del título **59D** que se usó sin purificación adicional. MS (*m/z*) 1436,30 $[M+H]^+$.

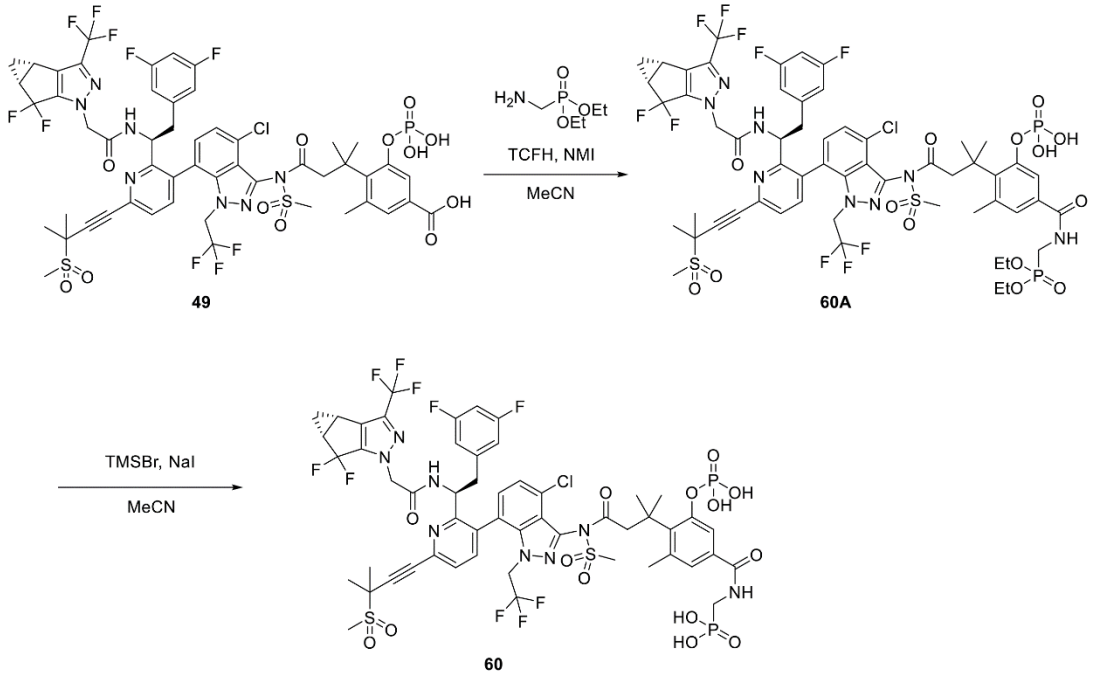
Síntesis de ácido 2-(2-(4-(N-(4-cloro-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-6-(3-metil-3-(metilsulfonil)but-1-in-1-il)piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-il)metilsulfonamido)-2-metil-4-oxobutan-2-il)-3-((diisopropoxifosforil)oxi)-5-metilfenil)acético (59E): A un matraz se añadió **59D** (0,007 mmol), DCM (0,35 ml) y TFA (6,96 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Una vez completada, la reacción se concentró a presión reducida, se reconstituyó con acetonitrilo, se congeló en un baño de hielo a -78 °C, y liofilizado para producir el compuesto del título **59E**. MS (*m/z*) 1380,30 $[M+H]^+$.

Síntesis de (2-(2-(4-(N-(4-cloro-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-6-(3-metil-3-(metilsulfonil)but-1-in-1-il)piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-il)metilsulfonamido)-2-metil-4-oxobutan-2-il)-3-((diisopropoxifosforil)oxi)-5-metilfenil)acetil)-L-aspartato de di-terc-butilo (59F): A un matraz se añadió **59E**

(0,072 mmol), clorhidrato de L-aspartato de di-*terc*-butilo (0,109 mmol), MeCN (0,362 ml), NMI (0,362 mmol), y TCFH (0,087 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Al finalizar, la reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con 0,1 N de HCl. La fracción orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se concentró y se purificó mediante cromatografía de gel de sílice Las fracciones que contenían el producto se agruparon y se concentraron para producir el Intermedio **59F**. MS (*m/z*) 1605,45 $[M–H]^-$.

Síntesis de ácido (2-(2-(4-(N-(4-cloro-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-6-(3-metil-3-(metilsulfonil)but-1-in-1-il)piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-il)metilsulfonamido)-2-metil-4-oxobutan-2-il)-5-metil-3-(fosfonooxi)fenil)acetil)-L-aspártico (59): Un matraz cargado con **59F** (1,40 mmol), yoduro de sodio (2,80 mmol), MeCN (14,0 ml), y bromotrimetilsilano (14,0 mmol) se agitó a 40 °C durante 2 horas. Al finalizar, la reacción se llevó a temperatura ambiente y se inactivó con unas pocas gotas de agua. La solución se purificó directamente mediante HPLC de fase inversa. Las fracciones que contenían el producto se agruparon y se liofilizaron para producir el compuesto del título **59** como una mezcla de atropisómeros. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,29 (bs), 9,16 (d), 9,01 (d), 8,92 (d), 8,32 – 8,10 (m), 7,99 (d), 7,93 (d), 7,87 (d), 7,84 – 7,70 (m), 7,43 (d), 7,39 – 7,31 (m), 7,31 – 7,24 (m), 7,12 (s), 7,07 – 6,96 (m), 6,92 (t), 6,69 (d), 6,65 (s), 6,57 – 6,41 (m), 5,30 – 4,97 (m), 4,95 – 4,58 (m), 4,58 – 4,46 (m), 4,46 – 4,38 (m), 4,37 – 4,28 (m), 4,28 – 3,94 (m), 3,93 – 2,86 (m), 2,81 – 2,39 (m), 2,16 (s), 1,74 (s), 1,47 – 1,28 (m), 1,22 (s), 1,06 – 0,93 (m) ppm. ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -60,79, -60,80, -60,85, -60,92, -69,34 (t), -69,45 – -69,68 (m), -69,85 (t), -79,81 (d), -79,96 – -80,27 (m), -80,48 (d), -80,65 – -80,92 (m), -102,29 (bs), -102,75 – -103,18 (m), -103,27 (d), -103,79 (d), -103,94 (d), -110,53 (t), -110,61 (t), -110,75 (t), -110,88 (t) ppm. ^{31}P NMR (162 MHz, DMSO-d_6) δ -6,97, -6,99, -7,06, -7,27. MS (*m/z*) 1411,30 $[M+H]^+$.

Ejemplo 60.



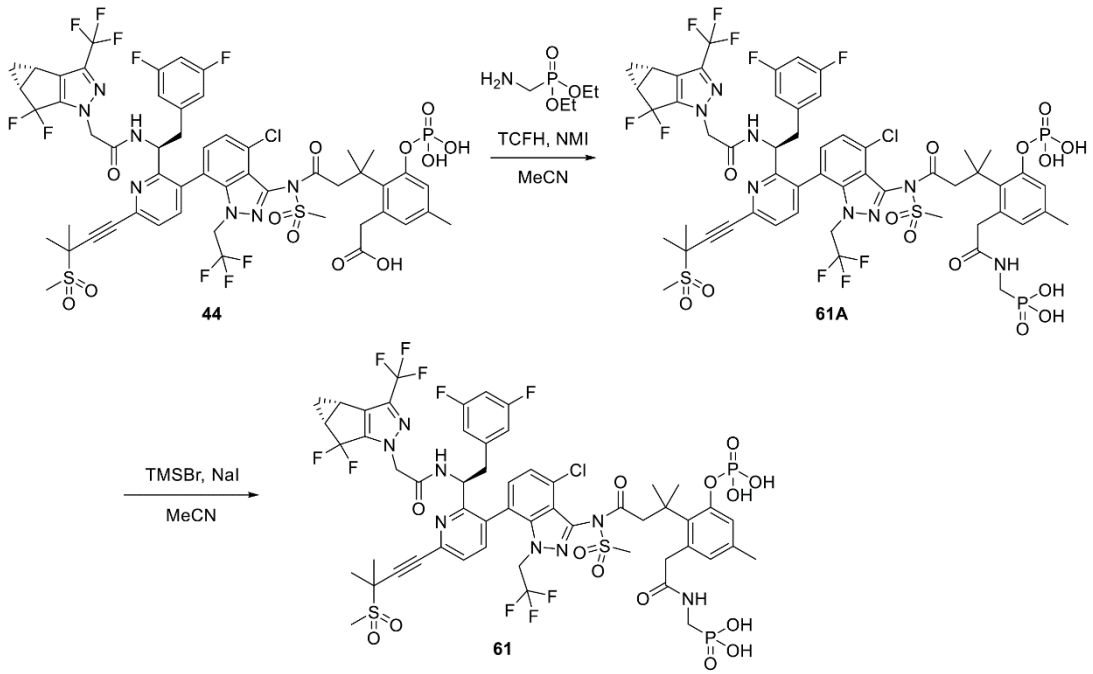
49 60A 60

Síntesis de 2-(4-(N-(4-cloro-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-6-(3-metil-3-(metilsulfonil)but-1-in-1-il)piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-il)metilsulfonamido)-2-metil-4-oxobutan-2-il)-5-(((dietoxifosforil)metil)carbamoil)-3-metilfenil dihidrogen fosfato (60A): A un vial se añadió **49** (0,078 mmol), (aminometil)fosfonato de dietilo (0,156 mmol), MeCN (780 µl), NMI (0,195 mmol), y TCFH (0,094 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Al finalizar, la solución se purificó directamente mediante HPLC de fase inversa. Las fracciones que contenían el producto se agruparon y se liofilizaron para producir el compuesto del título **60A** como una mezcla de atropisómeros. MS (*m/z*) 1431,30 $[M+H]^+$.

Síntesis de ácido ((4-(4-(N-(4-cloro-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-6-(3-metil-3-(metilsulfonil)but-1-in-1-il)piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-il)metilsulfonamido)-2-metil-4-oxobutan-2-il)-3-metil-5-(fosfonooxi)benzamido)metil)fosfónico (60): A un vial se añadió **60A**

(0,045 mmol), yoduro de sodio (0,067 mmol), MeCN (450 µl) y bromotrimetilsilano (0,447 mmol). La reacción se agitó a 40 °C durante 2 horas. Al finalizar, la reacción se llevó a temperatura ambiente y se inactivó con unas pocas gotas de agua. La solución se purificó directamente mediante HPLC de fase inversa. Las fracciones que contenían el producto se agruparon y se liofilizaron para producir el compuesto del título **60** como una mezcla de atropisómeros. ^{1}H NMR (400 MHz, CD3CN) δ 7,82 (d), 7,68 (d), 7,39 – 7,27 (m), 6,74 (t), 6,65 (d), 6,32 (d), 4,96 – 4,66 (m), 4,11 – 4,00 (m), 3,73 (s), 3,37 (s), 3,17 (d), 3,07 (s), 2,58 (s), 2,49 (s), 2,12 – 2,08 (m), 1,81 – 1,75 (m), 1,36 (dd), 1,09 (s), 1,04 (s). ^{19}F NMR (376 MHz, CD3CN) δ -62,51, -62,64, -71,27, -71,59 (t), -81,60, -82,28, -103,83, -104,52, -111,62, -112,06. MS (*m/z*) 1375,30 $[M+H]^+$.

Ejemplo 61.

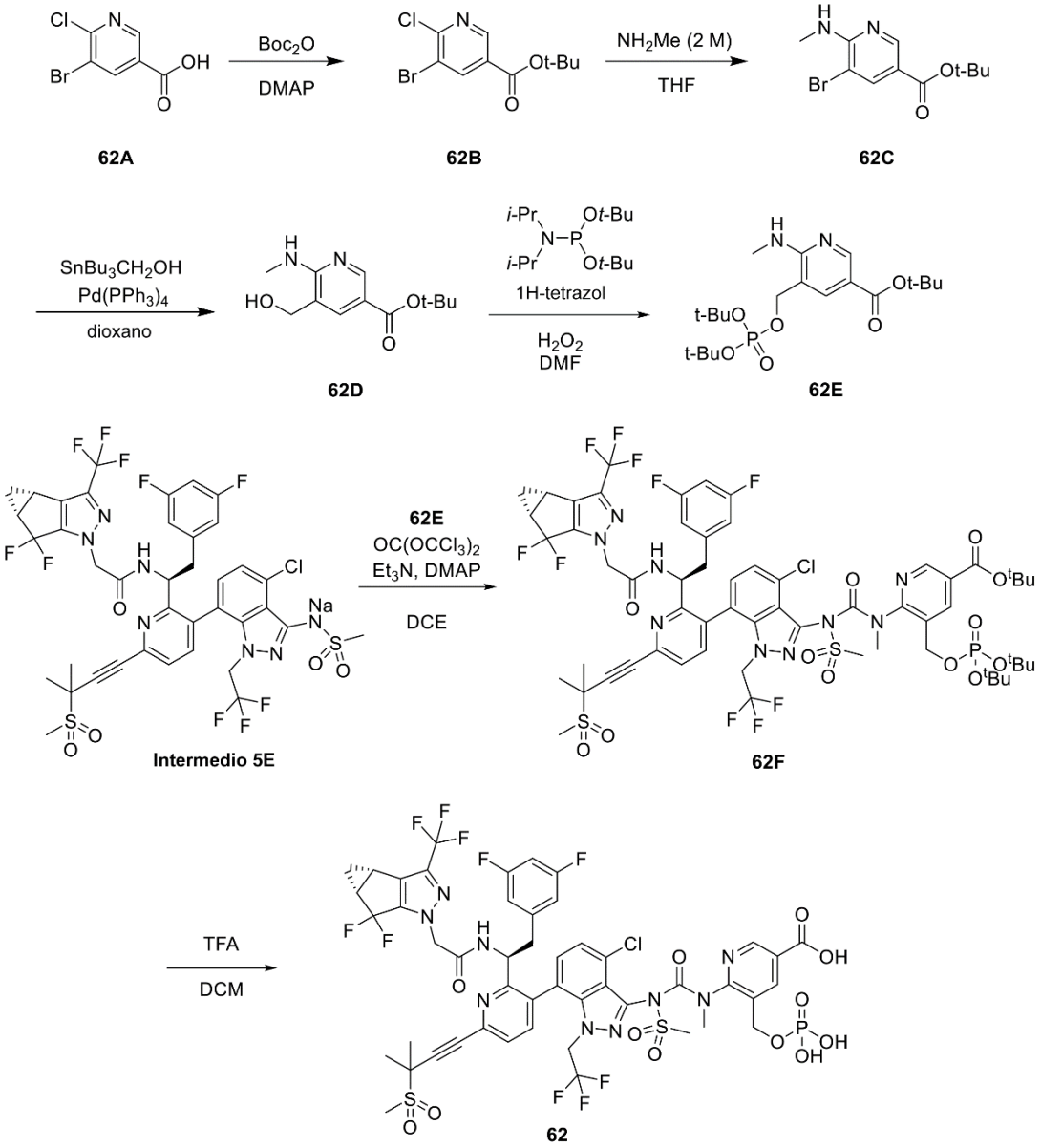


Síntesis de ácido ((2-(2-(4-(N-(4-cloro-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-6-(3-metil-3-(metilsulfonil)but-1-in-1-il)piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-il)metilsulfonamido)-2-metil-4-oxobutan-2-il)-5-metil-3-(fosfonooxi)fenil)acetamido)metil)fosfónico (61A): A un vial se añadió **44** (0,066 mmol), (aminometil)fosfonato de dietilo (0,131 mmol), MeCN

(360 µl), NMI (0,165 mmol), y TCFH (0,079 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Al finalizar, la solución se purificó directamente mediante HPLC de fase inversa. Las fracciones que contenían el producto se agruparon y liofilizaron para producir el compuesto del título **61A** como una mezcla de atropisómeros. MS (*m/z*) 1445,30 $[M+H]^+$.

Síntesis de ácido ((2-(2-(4-(N-(4-cloro-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-6-(3-metil-3-(metilsulfonil)but-1-in-1-il)piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-il)metilsulfonamido)-2-metil-4-oxobutan-2-il)-5-metil-3-(fosfonooxi)fenil)acetamido)metil)fosfónico (61): A un vial se añadió **61A** (0,031 mmol), yoduro de sodio (0,031 mmol), MeCN (500 µl) y bromotrimetilsilano (0,311 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Al finalizar, la reacción se llevó a temperatura ambiente y se inactivó con unas pocas gotas de agua. La solución se purificó directamente mediante HPLC de fase inversa. Las fracciones que contenían el producto se agruparon y se liofilizaron para producir el compuesto del título **61** como una mezcla de atropisómeros. ^{1}H NMR (400 MHz, CD3CN) δ 7,80 (d), 7,67 (d), 7,41 – 7,20 (m), 7,12 (s), 7,08 (s), 7,01 (d), 6,73 (d), 6,64 – 6,47 (m), 6,32 (t), 4,97 – 4,73 (m), 4,71 (s), 4,57 (s), 4,03 (dt), 3,76 (d), 3,63 – 3,28 (m), 3,19 – 3,13 (m), 3,03 – 2,89 (m), 2,73 (s), 2,50 (s), 2,14 (d), 1,88 (s), 1,78 (d), 1,47 – 1,26 (m), 1,11 (s), 1,04 (s). ^{19}F NMR (376 MHz, CD3CN) δ -62,38 – -62,70 (m), -70,36 – -72,10 (m), -81,90 (d), -103,54 – -105,83 (m), -110,97 – -112,50 (m). MS (*m/z*) 1389,30 $[M+H]^+$.

Ejemplo 62.



Síntesis de 5-bromo-6-cloronicotinato de *terc*-butilo (62B): A una solución de ácido 5-bromo-6-cloronicotínico (84,6 mmol) en THF (300 ml) se añadió Boc_2O (254 mmol) y DMAP (8,46 mmol). La mezcla se agitó a 70 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 ml). Las fase orgánica combinada se lavó con salmuera (3 x 200 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para producir el compuesto del título **62B**. ^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 8,86 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,44 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 1,61 (s, 9H).

Síntesis de 5-bromo-6-(metilamino)nicotinato de *terc*-butilo (62C): Una solución de **62B** (69,0 mmol) en metilamina (2 M, 393 mmol) se agitó a 30 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron, y concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para producir el compuesto del título **62C**. ^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) *δ* 8,73 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,15 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 3,12 (d, *J* = 4,9 Hz, 3H), 1,60 (s, 9H).

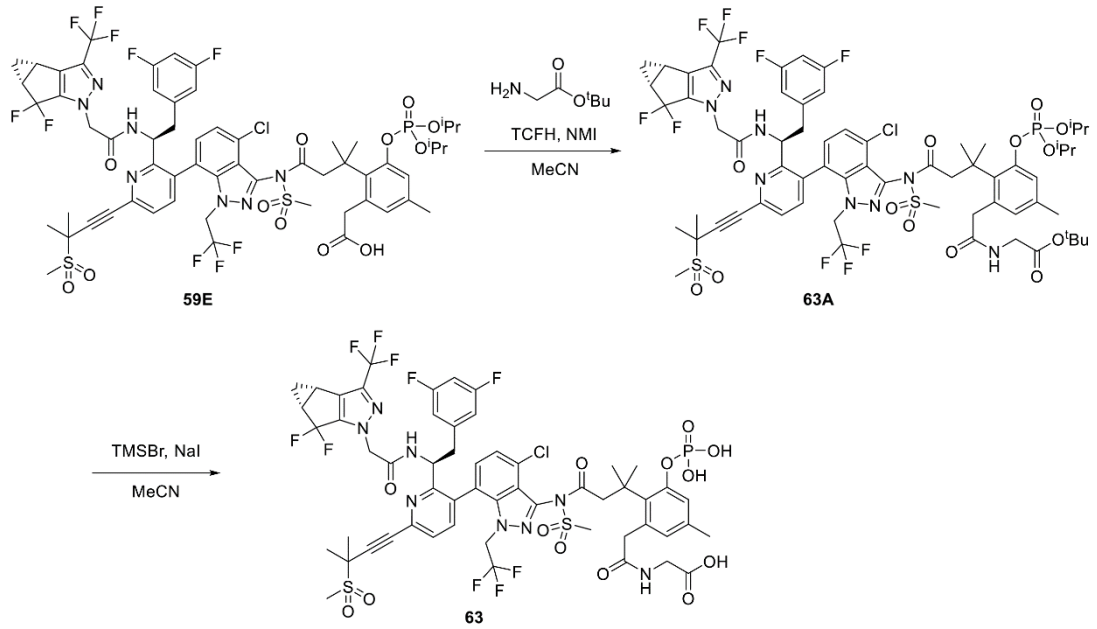
Síntesis de 5-(hidroximetil)-6-(metilamino)nicotinato de *terc*-butilo (62D): A una solución de **62C** (38,3 mmol) en dioxano (200 ml) se añadió tributilestannilmetanol (76,6 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (3,83 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 12 horas bajo N_2. La mezcla de reacción se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las fase orgánica combinada se lavó con salmuera (3 x 100 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para producir el compuesto del título **62D**. ^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) *δ* 8,65 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 5,95 (br d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,06 (d, *J* = 4,9 Hz, 3H), 1,56 (s, 9H).

Síntesis de 5-(((di-*terc*-butoxifosforil)oxi)metil)-6-(metilamino)nicotinato de *terc*-butilo (62E): A una solución de **62D** (14,6 mmol) en DMF (70,0 ml) se añadió *N,N*-diisopropilfosforamidita de di-*terc*-butilo (44,0 mmol) seguido de 1H-tetrazol (51,4 mmol). La solución se calentó a 50 °C durante 2 horas. Después, 30 % de H_2O_2 (ac) (58,7 mmol) se añadió a 0 °C y la reacción se agitó durante 1 hora a 20 °C. La mezcla de reacción se vertió en Na_2SO_3 (ac) saturado (100 ml) para inactivar el exceso de H_2O_2 y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 100 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron, y concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de RP para producir el compuesto del título **62E**. MS (*m/z*) 431,2 $[M+H]^+$.

Síntesis de 6-(3-(4-cloro-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-6-(3-metil-3-(metilsulfonil)but-1-in-1-il)piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-il)-1-metil-3-(metilsulfonil)ureido)-5-(((di-*terc*-butoxifosforil)oxi)metil)nicotinato de *terc*-butilo (62F): A una solución enfriada con hielo de **62E** (0,232 mmol) y trifosgeno (0,232 mmol) en DCE (460 µl) se añadió TEA (0,232 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos. Al finalizar, la reacción se concentró hasta secarse. A la reacción se añadió el **Intermedio 5E** (0,348 mmol), DCE (920 µl), TEA (0,488 mmol) y DMAP (0,058 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Al finalizar, la reacción se diluyó con DCM (5 ml), se lavó con NH_4Cl (ac) saturado, se lavó con agua, se secó sobre Na_2SO_4, se concentró y se purificó mediante cromatografía de gel de sílice. Las fracciones que contenían el producto se agruparon y se concentraron para producir el compuesto del título **62F**. MS (*m/z*) 1446,40 $[M+Na]^+$.

Síntesis de ácido 6-(3-(4-cloro-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-6-(3-metil-3-(metilsulfonil)but-1-in-1-il)piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-il)-1-metil-3-(metilsulfonil)ureido)-5-((fosfonooxi)metil)nicotinic (62): A un vial se añadió **62F** (0,133 mmol), DCM (600 µl) y TFA (13,3 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Al finalizar, la reacción se concentró y se purificó mediante HPLC de fase inversa. Las fracciones que contenían el producto se agruparon y se liofilizaron para producir el compuesto del título **62** como una mezcla de atropisómeros. ^{1}H NMR (400 MHz, CD3CN) δ 8,71 (s), 8,31 (s), 8,23 – 8,18 (m), 7,74 (s), 7,71 – 7,65 (m), 7,16 (s), 7,00 (s), 6,75 (tt), 6,42 (s), 6,31 (s), 6,09 (s), 5,03 (d), 4,67 (s), 4,42 (s), 4,03 (s), 3,38 (s), 3,17 (s), 3,02 (dd), 2,90 (dd), 2,46 (tt), 1,78 (s), 1,37 (tdd), 1,02 (s). ^{19}F NMR (376 MHz, CD3CN) δ -62,63, -70,85, -81,80 (d), -105,04 (d), -112,03. ^{31}P NMR (162 MHz, CD3CN) δ -0,07 (t). MS (*m/z*) 1256,20 $[M+H]^+$.

Ejemplo 63.

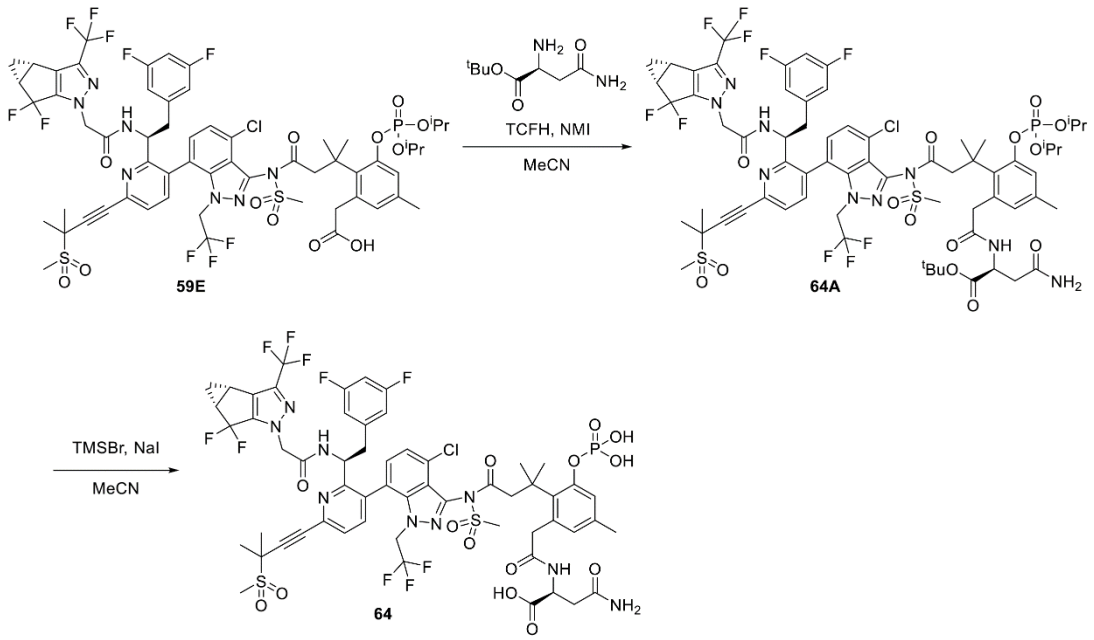


Síntesis de (2-(2-(4-(N-(4-cloro-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-6-(3-metil-3-(metilsulfonil)but-1-in-1-il)piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-il)metilsulfonamido)-2-metil-4-oxobutan-2-il)-3-((diisopropoxifosforil)oxi)-5-metilfenil)acetil)glicinato de *terc*-butilo (63A): A un vial se añadió **59E** (0,072 mmol), glicinato de *terc*-butilo (0,145 mmol), MeCN (500 µl), NMI (0,362 mmol) y TCFH (0,087 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Al finalizar, la mezcla de reacción se concentró y se purifico mediante cromatografía de gel de sílice. Las fracciones que contenían el producto se agruparon y se concentraron para producir el compuesto del título **63A**. MS (*m/z*) 1493,50 $[M+H]^+$.

Síntesis de (2-(2-(4-(N-(4-cloro-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-6-(3-metil-3-(metilsulfonil)but-1-in-1-il)piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-il)metilsulfonamido)-2-metil-4-oxobutan-2-il)-5-metil-3-(fosfonooxi)fenil)acetil)glicina (63): A un vial se añadió **63A** (0,069 mmol), yoduro de sodio (0,069 mmol), MeCN (700 µl) y bromotrimetilsilano (0,690 mmol). La

reacción se agitó a 40 °C durante 2 horas. Al finalizar, la reacción se llevó a temperatura ambiente y se inactivó con unas pocas gotas de agua. La solución se purificó directamente mediante HPLC de fase inversa. Las fracciones que contenían el producto se agruparon y liofilizaron para producir el compuesto del título **63B** como una mezcla de atropisómeros. ^{1}H NMR (400 MHz, CD3CN) δ 7,82 (d), 7,73 (d), 7,68 (d), 7,63 (t), 7,36 (d), 7,31 (dd), 7,24 (d), 7,17 (s), 6,81 – 6,71 (m), 6,67 (d), 6,63 (t), 6,32 (d), 4,90 (dd), 4,82 (s), 4,78 – 4,65 (m), 4,60 – 4,39 (m), 4,31 – 4,16 (m), 4,05 (dt), 3,96 (s), 3,92 (s), 3,89 – 3,75 (m), 3,38 (s), 3,17 (s), 3,02 (s), 2,62 (d), 2,52 (ddd), 2,20 (d), 2,15 – 2,10 (m), 1,78 (dd), 1,45 – 1,37 (m), 1,29 (d). ^{19}F NMR (376 MHz, CD3CN) δ -62,52, -71,54 (t), -81,95 (dd), -104,24 (dd), -111,64 (t). ^{31}P NMR (162 MHz, CD3CN) δ -7,66. MS (*m/z*) 1353,30 $[M+H]^{+}$.

Ejemplo 64.

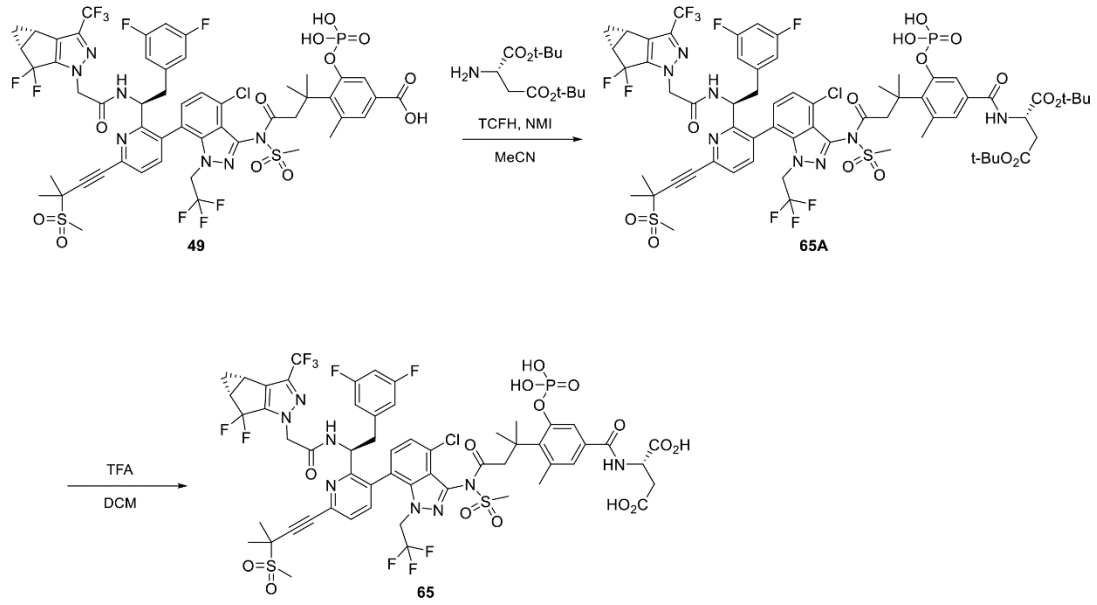


Síntesis de (2-(2-(4-(N-(4-cloro-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-6-(3-metil-3-(metilsulfonil)but-1-in-1-il)piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-il)metilsulfonamido)-2-metil-4-oxobutan-2-il)-3-((diisopropoxifosforil)oxi)-5-metilfenil)acetil)-L-asparaginato de *terc*-butilo (64A): A un vial que contiene **59E** (0,054 mmol) se añadió L-asparaginato de *terc*-butilo (0,109 mmol), MeCN (500 µl), NMI (0,272 mmol) y TCFH (0,065 mmol).

La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Al finalizar, la mezcla de reacción se concentró y se purifico mediante cromatografía de gel de sílice. Las fracciones que contenían el producto se agruparon y se concentraron para producir el compuesto del título **64A**. MS (*m/z*) 1494,40 $[M-^{t}Bu+2H]^{+}$.

Síntesis de (2-(2-(4-(N-(4-cloro-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-6-(3-metil-3-(metilsulfonil)but-1-in-1-il)piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-il)metilsulfonamido)-2-metil-4-oxobutan-2-il)-5-metil-3-(fosfonooxi)fenil)acetil)-L-asparagina (64): A un vial se añadió **64A** (0,039 mmol), yoduro de sodio (0,077 mmol), MeCN (700 µl) y bromotrimetilsilano (0,309 mmol). La reacción se agitó a 40 °C durante 2 horas. Al finalizar, la reacción se llevó a temperatura ambiente y se inactivó con unas pocas gotas de agua. La solución se purificó directamente mediante HPLC de fase inversa. Las fracciones que contenían el producto se agruparon y se liofilizaron para producir el compuesto del título **64** como una mezcla de atropisómeros. ^{1}H NMR (400 MHz, CD3CN) δ 7,81 (d), 7,79 – 7,73 (m), 7,68 (d), 7,64 (dd), 7,43 – 7,22 (m), 7,15 (d), 6,83 – 6,70 (m), 6,63 (d), 6,57 (s), 6,36 – 6,25 (m), 5,00 – 4,84 (m), 4,81 (d), 4,79 – 4,69 (m), 4,65 – 4,48 (m), 4,29 – 4,19 (m), 4,04 (dt), 3,95 (d), 3,79 (d), 3,40 (d), 3,37 (s), 3,16 (d), 2,91 (s), 2,52 (ddd), 2,19 (d), 1,78 (dd), 1,43 (t), 1,31 (d), 1,14 (s), 1,04 (s). ^{19}F NMR (376 MHz, CD3CN) δ -62,51, -62,61 (d), -70,62 – -71,27 (m), -71,55 (t), -81,87 (dd), -104,23 (dd), -111,66 (t), -112,10 (t). ^{31}P NMR (162 MHz, CD3CN) δ -7,27. MS (*m/z*) 1410,30 $[M+H]^{+}$.

Ejemplo 65.

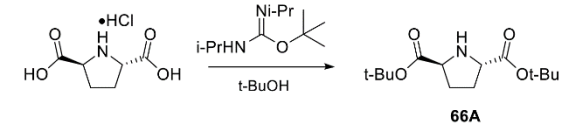


Síntesis de (4-(4-(N-(4-cloro-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-6-(3-metil-3-(metilsulfonil)but-1-in-1-il)piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-il)metilsulfonamido)-2-metil-4-oxobutan-2-il)-3-metil-5-(fosfonooxi)benzoil)-L-aspartato de di-*terc*-butilo (65A): A una solución agitada de di-*terc*-butil éster de ácido L-aspártico (0,192 mmol) y 1-metilimidazol (0,234 mmol) en MeCN (1 ml) se añadieron secuencialmente **49** (0,094 mmol) y TCFH (0,112 mmol). Cuando la reacción finalizó, los volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa. Las fracciones que contenían el producto se agruparon y se liofilizaron para producir el compuesto del título **65A** como una mezcla de atropisómeros. MS (*m/z*) 1453,40 $[M\text{-t-Bu}+2H]^+$.

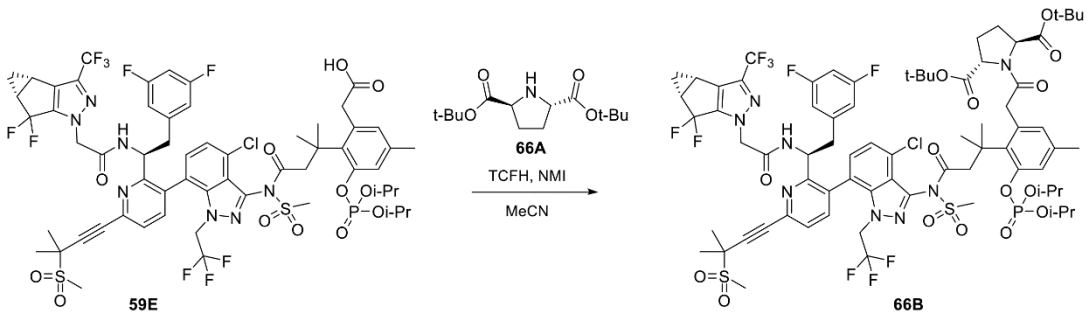
Síntesis de ácido (4-(4-(N-(4-cloro-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-6-(3-metil-3-(metilsulfonil)but-1-in-1-il)piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-il)metilsulfonamido)-2-metil-4-oxobutan-2-il)-3-metil-5-(fosfonooxi)benzoil)-L-aspártico (65): A una solución de **65A** (0,940 mmol) en DCM (1,0 ml) se añadió

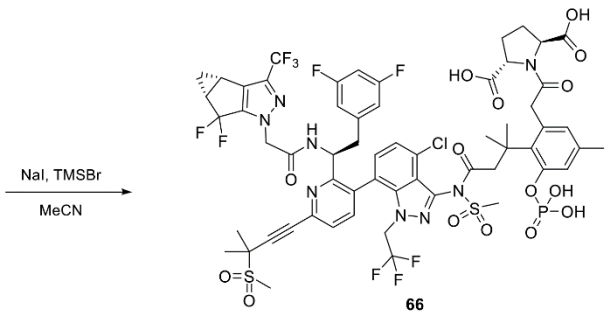
ácido trifluoroacético (39,2 mmol). Cuando la reacción finalizó, los volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa. Las fracciones que contenían el producto se agruparon y liofilizaron para producir el compuesto del título **65** como una mezcla de atropisómeros. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 9,22 – 9,15 (m), 8,65 – 8,55 (m), 8,01 – 7,77 (m), 7,80 – 7,73 (m), 7,72 (s), 7,50 – 7,38 (m), 7,36 – 7,27 (m), 7,07 – 6,96 (m), 6,93 – 6,86 (m), 6,64 (s), 6,52 – 6,45 (m), 6,43 – 6,35 (m), 5,05 – 4,96 (m), 4,91 – 4,76 (m), 4,79 – 4,71 (m), 4,73 – 4,58 (m), 4,08 – 3,97 (m), 3,55 – 3,44 (m), 3,31 – 3,25 (m), 3,11 (s), 3,03 – 2,91 (m), 2,90 – 2,79 (m), 2,75 – 2,67 (m), 2,33 (s), 1,78 – 1,72 (m), 1,50 (s), 1,44 – 1,34 (m), 1,29 – 1,18 (m), 1,20 – 1,13 (m), 1,00 (s), 0,90 – 0,82 (m) ppm. ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ -60,64 – -61,07 (m), -69,45 – -69,70 (m), -69,97 – -70,22 (m), -74,99, -76,34, -80,36 – -80,60 (m), -81,18, -102,61, -110,52 – -110,97 (m) ppm. MS (*m/z*) 1397,30 $[M+H]^+$.

Ejemplo 66.



66A





66

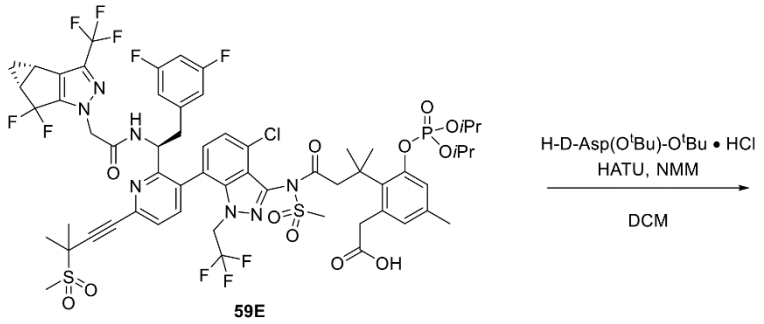
Síntesis de (2S,5S)-pirrolidina-2,5-dicarboxilato de di-*terc*-butilo (66A): A una suspensión agitada de clorhidrato de ácido (2S,5S)-pirrolidina-2,5-dicarboxílico (0,943 mmol) en *terc*-butanol (4,3 ml) se añadió *O*-*terc*-butil-*N*,*N*'-diisopropilisourea (13,3 mmol). Cuando la reacción finalizó, los volátiles se eliminaron a presión reducida, se filtraron, y la torta de filtración se lavó usando DCM (3 x 20 ml). Después, el licor madre se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice. Las fracciones que contenían el producto se agruparon y se liofilizaron para proporcionar el compuesto del título **66A**. ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 3,93 – 3,77 (m, 2H), 2,71 (s, 1H), 2,19 – 2,05 (m, 2H), 1,96 – 1,76 (m, 2H), 1,46 (s, 18H) ppm. MS (*m/z*) 272,30 $[M+H]^+$.

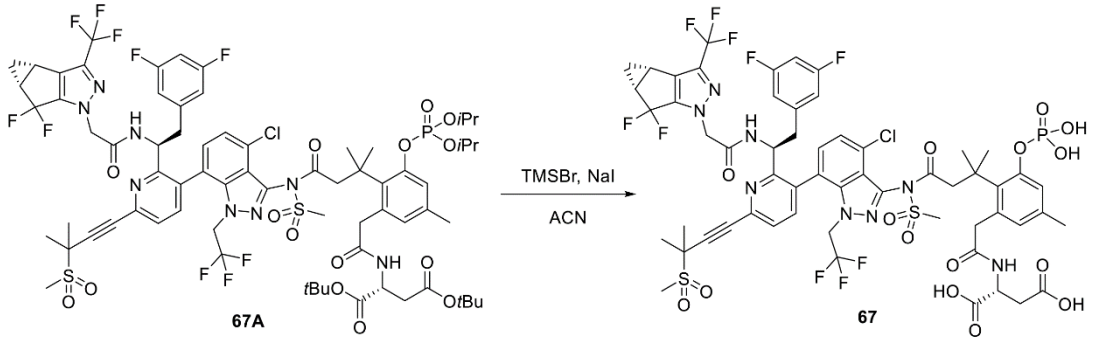
Síntesis de (2S,5S)-1-(2-(2-(4-(N-(4-cloro-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-6-(3-metil-3-(metilsulfonil)but-1-in-1-il)piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-il)metilsulfonamido)-2-metil-4-oxobutan-2-il)-3-((diisopropoxifosforil)oxi)-5-metilfenil)acetil)pirrolidina-2,5-dicarboxilato de di-*terc*-butilo (66B): A una solución del compuesto **59E** (0,087 mmol), **66A** (0,130 mmol) y 1-metilimidazol (0,217 mmol) en MeCN (1,4 ml) se añadió TCFH (0,104 mmol). Cuando la reacción finalizó, los volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa. Las fracciones que contenían el producto se agruparon y se liofilizaron para producir el compuesto del título **66B** como una mezcla de atropisómeros. MS (*m/z*) 1581,30 $[M-t\text{-}Bu+2H]^+$.

Síntesis de ácido (2S,5S)-1-(2-(2-(4-(N-(4-cloro-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-6-(3-metil-3-(metilsulfonil)but-1-in-1-il)piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-il)metilsulfonamido)-2-metil-4-oxobutan-2-il)-3-((diisopropoxifosforil)oxi)-5-metilfenil)acetil)pirrolidina-2,5-dicarboxílico

(66): A una solución de **66B** (0,031 mmol) en MeCN (1,0 ml) se añadieron NaI (0,153 mmol) y TMSBr (0,612 mmol) en tres porciones durante un periodo de seis horas. Cuando la reacción finalizó, el exceso de reactivos se templó con agua, y la mezcla resultante se filtró y se purificó directamente mediante HPLC de fase inversa. Las fracciones que contenían el producto se agruparon y se liofilizaron para producir el compuesto del título **66** como una mezcla de atropisómeros. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,20 – 9,13 (m), 7,91 – 7,84 (m), 7,84 – 7,71 (m), 7,48 – 7,33 (m), 7,21 (s), 7,17 – 6,96 (m), 6,96 (s), 6,83 – 6,76 (m), 6,68 (s), 6,59 – 6,45 (m), 4,91 – 4,72 (m), 4,71 – 4,58 (m), 4,33 – 4,24 (m), 3,54 – 3,48 (m), 3,29 – 3,24 (m), 2,19 – 2,05 (m), 1,96 – 1,88 (m), 1,78 – 1,72 (m), 1,38 (s), 1,33 – 1,22 (m), 1,04 – 0,94 (m), 0,86 (s) ppm. ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO-d_6) δ -60,75 – -60,91 (m), -69,49 – -69,65 (m), -69,70 – -69,86 (m), -75,11, -79,76 – -79,90 (m), -80,52, -103,30, -103,97, -110,53 – -110,69 (m) ppm. ^{31}P NMR (162 MHz, DMSO-d_6) δ -6,95 – -7,23 (m) ppm. MS (*m/z*) 1427,30 $[M+H]^+$.

Ejemplo 67.



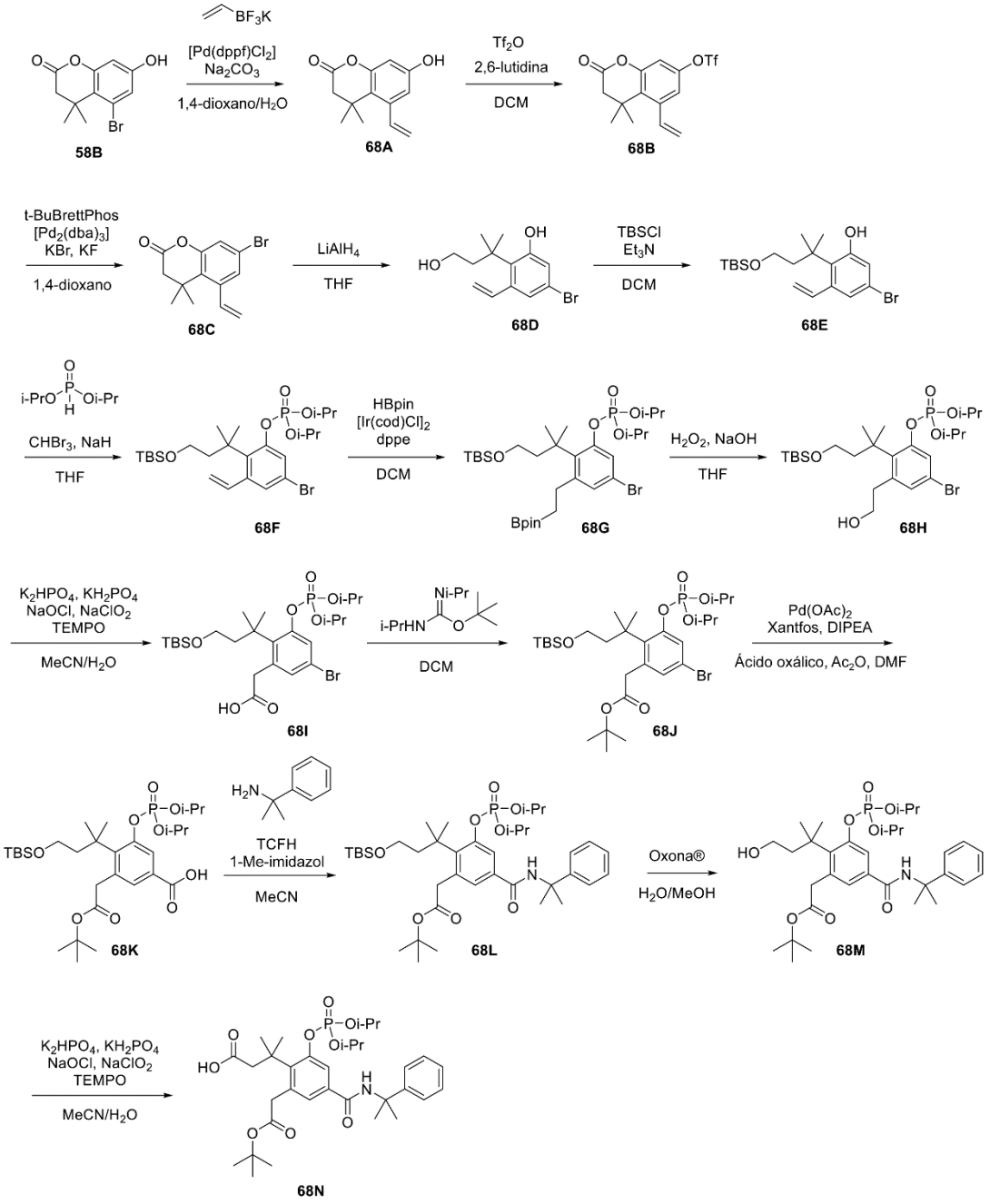


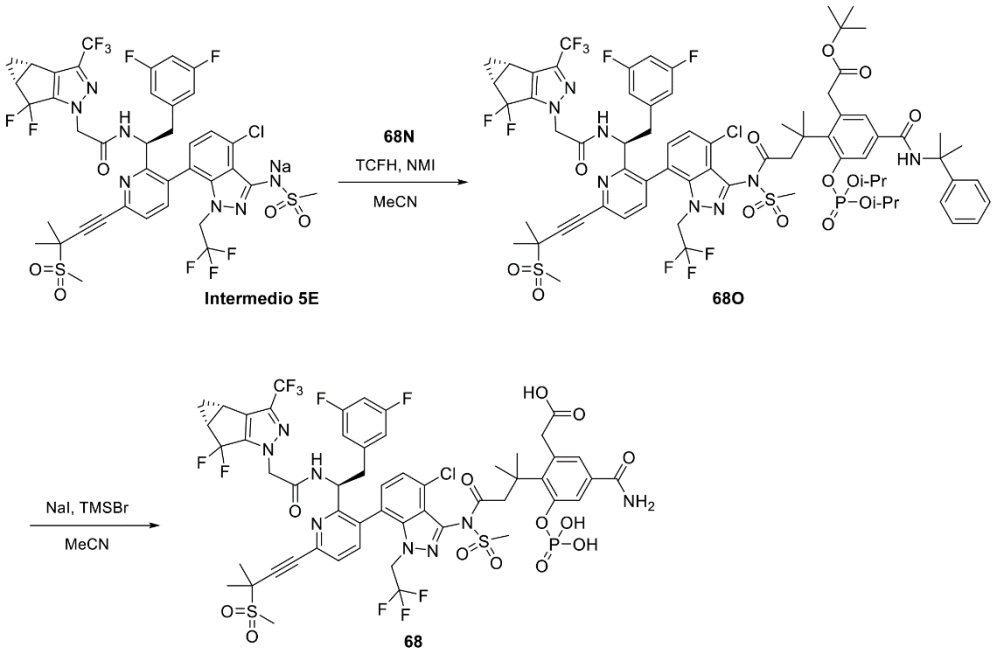
Síntesis de (2-(2-(4-(N-(4-cloro-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-6-(3-metil-3-(metilsulfonil)but-1-in-1-

il)piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-il)metilsulfonamido)-2-metil-4-oxobutan-2-il)-3-((diisopropoxifosforil)oxi)-5-metilfenil)acetil)-D-aspartato (67A): A un vial se añadió **59E** (0,0398 mmol), clorhidrato de D-aspartato de di-*terc*-butilo (0,0558 mmol), DCM (0,330 ml) y HATU (0,0598 mmol). Después se añadió NMM (0,240 mmol) por goteo. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4,5 horas. Al finalizar, la reacción se diluyó con DCM y se lavó con 0,1 N de HCl. La fracción acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. La fracción orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se concentró y se purificó mediante cromatografía de gel de sílice Las fracciones que contenían el producto se agruparon y se concentraron para producir el compuesto del título **67A**. MS (*m/z*) 1607,81 $[M+H]^+$.

Síntesis de ácido (2-(2-(4-(N-(4-cloro-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-6-(3-metil-3-(metilsulfonil)but-1-in-1-il)piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-il)metilsulfonamido)-2-metil-4-oxobutan-2-il)-5-metil-3-(fosfonooxi)fenil)acetil)-D-aspártico (67): Un matraz cargado con **67A** (0,0404 mmol), yoduro de sodio (0,0808 mmol), MeCN (0,391 ml), y bromotrimetilsilano (0,808 mmol) se agitó a 40 °C durante 18 horas. Al finalizar, la reacción se llevó a temperatura ambiente y se inactivó con agua. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo en tres tiempos con EtOAc. La capa orgánica se concentró hasta secarse con ACN tres veces para eliminar el exceso de TMSBr. El residuo se purificó usando HPLC de fase inversa, y las fracciones que contenían el producto se agruparon y se liofilizaron para producir el compuesto del título **67** como una mezcla de atropisómeros. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,16 (d), 9,01 (d), 8,15 (m), 8,01 – 7,68 (m), 7,44 (d), 7,40 – 7,24 (m), 7,13 (s), 7,07 – 6,88 (m), 6,73 – 6,62 (m), 6,49 (d), 4,96 – 4,60 (m), 4,54 (dq), 3,27 (d), 3,14 (d), 2,99 (m), 2,75 – 2,67 (m), 2,66 – 2,55 (m), 2,40 (s), 2,17 (d), 1,83 (d), 1,74 (d), 1,44 (d), 1,39 (d), 1,33 (s), 1,24 (s), 1,00 (d). ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO-d_6) δ -60,70 – -61,02 (m), -69,24 – -69,69 (m), -69,83, -74,91, -103,26, -103,94, -110,41 – -111,00 (m). ^{31}P NMR (162 MHz, DMSO-d_6) δ -6,98. MS (*m/z*) 1411,30 $[M+H]^+$.

Ejemplo 68.


BF3K
[Pd(dppf)Cl2]
Na2CO3
1,4-dioxano/H2O
Tf2O
2,6-lutidina
DCM
58B
68A
68B
t-BuBrettPhos
[Pd2(dba)3]
KBr, KF
1,4-dioxano
LiAlH4
THF
TBSCl
Et3N
DCM
68C
68D
68E
CHBr3, NaH
THF
HBpin
[Ir(cod)Cl]2
dppe
DCM
H2O2, NaOH
THF
68F
68G
68H
K2HPO4, KH2PO4
NaOCl, NaClO2
TEMPO
MeCN/H2O
DCM
Pd(OAc)2
Xantfos, DIPEA
Ácido oxálico, Ac2O, DMF
68I
68J
TCFH
1-Me-imidazol
MeCN
Oxona®
H2O/MeOH
68K
68L
68M
68N



Síntesis de 7-hidroxi-4,4-dimetil-5-vinilcroman-2-ona (68A): A una suspensión agitada de **58B** (3,69 mmol), Na_2GC_3 (11,1 mmol), viniltrifluoroborato de potasio (4,43 mmol), y [Pd(dppf)Cl_2] (0,37 mmol) se añadió 1,4-dioxano (12,5 ml) y agua (2 ml). La mezcla se evacuó y se rellenó con Ar 3 x, después se calentó a 75 °C. Cuando la reacción se completó, la mezcla se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó con soluciones ac. sat. de NH_4Cl (20 ml) y salmuera (20 ml). La fracción orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, se concentró, a presión reducida y se purificó mediante cromatografía de gel de sílice. Las fracciones que contenían el producto se agruparon y se concentraron para proporcionar el compuesto del título **68A**. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,08 (dd, J = 17,2, 10,8 Hz, 1H), 6,63 (dd, J = 19,2, 2,7 Hz, 2H), 5,56 (s, 1H), 5,47 (dd, J = 17,2, 1,4 Hz, 1H), 5,32 (dd, J = 10,9, 1,4 Hz, 1H), 2,60 (s, 2H), 1,44 (s, 6H) ppm. MS (*m/z*) 219,1 $[M+H]^+$.

Síntesis de trifluorometanosulfonato de 4,4-dimetil-2-oxo-5-vinilchroman-7-ilo (68B): 68A (0,78 mmol) se diluyó con DCM (5 ml), se enfrió a 0 °C y se añadieron en secuencia C y anhídrido trifluorometanosulfónico (0,93 mmol) y 2,6-lutidina (1,71 mmol). Al finalizar, la reacción se inactivó con 10 ml de agua y se transfirió a un embudo de decantación con DCM adicional (20 ml) y 1 M de HCl (5 ml). La fracción orgánica se recolectó, se secó sobre Na_2SO_4, se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía de gel de sílice. Las fracciones que contenían el

producto se agruparon y se concentraron para proporcionar el compuesto del título **68B**. MS (*m/z*) 351,1 $[M+H]^+$.

Síntesis de 7-bromo-4.4-dimetil-5-vinilcroman-2-ona (68C): 68B (1,43 mmol), KBr (2,85 mmol), y KF (0,71 mmol) se combinaron en un matraz seco con 1,4-dioxano (10 ml) y se evacuó cuidadosamente y se rellenó con Ar 3x. En un matraz seco separado, $[Pd_2(dba)_3]$ (0,09 mmol) y t-BuBrettPhos (0,26 mmol) se diluyeron con 1,4-dioxano (20 ml), después se evacuó y se rellenó 3x con Ar antes de calentar a 120 °C durante 10 minutos. El contenido del matraz que contiene catalizador se enfrió de nuevo a ta, después se canuló cuidadosamente en el segundo matraz bajo presión positiva de Ar y la mezcla resultante se agitó a 130 °C bajo Ar. Al finalizar, la mezcla se enfrió a ta, después se filtró sobre una almohadilla de celite, se enjuagó con EtOAc y el licor madre resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice. Las fracciones que contenían el producto se agruparon y se concentraron para proporcionar el compuesto del título **68C**. MS (*m/z*) 281,0 $[M+H]^+$.

Síntesis de 5-bromo-2-(4-hidroxi-2-metilbutan-2-il)-3-vinilfenol (68D): A una solución de **68C** (5,7 mmol) en THF (240 ml) se añadió $LiAlH_4$ (3,41 ml de solución de THF 2 M) por goteo durante 1 hora a 0 °C después se calentó a temperatura ambiente. Al finalizar, la reacción se diluyó con 100 ml de Et_2O después se apagó con la adición secuencial de 0,26 ml de H_2O, 0,26 ml de NaOH 1 M, y 0,75 ml H_2O. La suspensión resultante se agitó durante 1 hora con MgSO4 y celite antes de filtrarla. El filtrado orgánico se recolectó, se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía de gel de sílice. Las fracciones que contenían el producto se agruparon y se concentraron para proporcionar el compuesto del título **68D**. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,16 (dd, J = 17,1, 10,8 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,30 – 5,13 (m, 2H), 3,62 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,26 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 1,51 (s, 6H) ppm. MS (*m/z*) 285,1 $[M+H]^+$.

Síntesis de 5-bromo-2-(4-hidroxi-2-metilbutan-2-il)-3-vilnilfenol (68B): A una solución de **68D** (1,5 mmol) en 1,2-DCE (7 ml) se añadió TBSCl (1,9 mmol) seguido de Et_3N (3,1 mmol). Al finalizar, la reacción se transfirió a un embudo de decantación con DCM (100 ml) y 0,5 M de HCL (20 ml). La fracción orgánica se recolectó, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de gel de sílice. Las fracciones que contenían el producto se agruparon y se concentraron para proporcionar el compuesto del título **68E**. MS (*m/z*) 401,1 $[M+H]^+$.

Síntesis de 5-bromo-2-(4-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-metilbutan-2-il)-3-vinilfenil diisopropil fosfato (68F): A una solución de **68E** (0,88 mmol) en THF (5,2 ml) se añadieron secuencialmente $CHBr_3$ (0,1 ml), fosfito de diisopropilo (1,14 mmol) y la mezcla resultante se enfrió a 0 °C. Después se añadió NaH (1,18 mmol, 60 % de dispersión en aceite mineral) como una sola porción con agitación rápida. Al finalizar, la reacción se apagó con agua (1 ml), después se transfirió a un embudo de decantación usando EtOAc (100 ml) y agua (20 ml). La fracción orgánica se recolectó, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice. Las fracciones que contenían el producto se agruparon y se concentraron para proporcionar el compuesto del título **68F**. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,50 (dd, J = 2,3, 1,0 Hz, 1H), 7,26 (dd, J = 17,1, 10,9 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 5,39 – 5,18 (m, 2H), 4,70 (dh, J = 7,2, 6,1 Hz, 2H), 3,42 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,03 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 1,46 (s, 6H), 1,28 (dd, J = 18,8, 6,2 Hz, 12H), 0,79 (s, 9H), -0,08 (s, 6H) ppm. MS (*m/z*) 565,2 $[M+H]^+$.

Síntesis de 5-bromo-2-(4-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-metilbutan-2-il)-3-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil)fenil) fosfato diisopropil fosfato (68G): Una solución de **68F** (0,09 mmol) en THF (1 ml) se evacuó y se rellenó con Ar 3x antes de añadir rápidamente $[Ir(cod)Cl]_2$ (0,009 mmol) y dppe (0,018 mmol) con una segunda ronda de evacuación y rellenado usando Ar (3x). La mezcla resultante se agitó durante 3 minutos, después, se añadió por goteo el HBpin (0,27 mmol) a ta bajo Ar. Al finalizar, la reacción se inactivó con 1 ml de

H_2O, después se transfirió a un embudo de decantación con 20 ml de EtOAc y 10 ml de agua. La fracción orgánica se recolectó, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice. Las fracciones que contenían el producto se agruparon y se concentraron para proporcionar el compuesto del título **68G**. MS (*m/z*) 693,4 $[M+H]^+$.

Síntesis de 5-bromo-2-(4-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-metilbutan-2-il)-3-(2-hidroxietil)fenil diisopropil fosfato (68H): A una solución helada de **68G** (0,035 mmol) y NaOH (0,17 mmol) en THF (1 ml) se añadió peróxido de hidrógeno (0,17 mmol, 50 % de solución acuosa). Al finalizar, la solución se transfirió a un embudo de decantación con EtOAc (10 ml) y se lavó con $Na_2S_2O_3$ acuoso saturado La fracción orgánica se recolectó, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida para producir el compuesto del título **68H** que se usó sin purificación adicional. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,55 (dd, J = 2,3, 1,2 Hz, 1H), 7,15 (dd, J = 2,3, 0,6 Hz, 1H), 4,79 (dp, J = 7,1, 6,2 Hz, 2H), 3,86 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 3,53 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,20 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 2,13 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 1,81 (s, 2H), 1,58 (s, 6H), 1,42 – 1,26 (m, 14H), 0,85 (s, 9H) ppm. MS (*m/z*) 605,2 $[M+Na]^+$.

Síntesis de ácido 2-(5-bromo-2-(4-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-metilbutan-2-il)-3-((diisopropoxifosforil)oxi)fenil)acetic (68I): A una mezcla enfriada con hielo de **68H** (0,38 mmol), kH_2PO_4 (0,19 mmol), k_2HPO_4(0,19 mmol) y TEMPO (0,02 mmol) en agua (3 ml) y MeCN (3 ml) se añadieron secuencialmente NaOCl (0,47 mmol, 8,25 % solución) y después $NaClO_2$ (0,57 mmol) y la reacción se calentó lentamente hasta ta. Al finalizar, la mezcla se dividió entre agua y EtOAc (50 ml) y el pH se ajustó cuidadosamente a 1 con 1 M de HCl. La fracción orgánica se agitó después con tiosulfato sódico saturado$_{(ac)}$, que posteriormente se ajustó a un pH de 1 con 1 M de HCl con agitación adicional. La fracción orgánica se recolectó, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida para producir el compuesto del título **68I** que se usó sin purificación adicional. MS (*m/z*) 597,3 $[M+H]^+$.

Síntesis de 2-(5-bromo-2-(4-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-metilbutan-2-il)-3-((diisopropoxifosforil)oxi)fenil)acetato de di-*terc*-butilo (68J): A una solución de **68I** (0,47 mmol) en DCM (2 ml) se añadió 2-*terc*-butil-1,3-diisopropilurea (4,67 mmol) a ta. Al finalizar, la reacción se filtró. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía de gel de sílice. Las fracciones que contenían el producto se agruparon y se concentraron para proporcionar el compuesto del título **68J**. MS (*m/z*) 653,3 $[M+H]^+$.

Síntesis de ácido 3-(2-(*terc*-butoxi)-2-oxoetil)-4-(4-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-2-metilbutan-2-il)-5-((diisopropoxifosforil)oxi)benzoico (68K): Una suspensión de **68J** (0,24 mmol), DIPEA (0,27 mmol), ácido oxálico dihidrato (0,29 mmol), y anhídrido acético (0,27 mmol) en DMF (2 ml) se evacuó y se volvió a llenar con Ar 3x. Después, a esta mezcla se añadió rápidamente $Pd(OAc)_2$ (0,049 mmol) y Xantphos (0,049 mmol), y la mezcla resultante se evacuó, después se rellenó con Ar 3 x antes de sellar y calentar a 100 °C. Al finalizar, la reacción se dividió entre DCM (20 ml) y 0,5 M de HCl (10 ml). La fracción orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró a presión reducida para producir el compuesto del título **68K** que se usó sin purificación adicional. MS (*m/z*) 653,3 $[M+H]^+$.

Síntesis de 2-(2-(4-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-2-metilbutan-2-il)-3-((diisopropoxifosforil)oxi)-5-((2-fenilpropan-2-il)carbamoil)fenil)acetato de *terc*-butilo (68L): A una solución de **68K** (0,24 mmol), 1-metilimidazol (1,22 mmol) y cumilamina (0,292 mmol) en MeCN (1,6 ml) se añadió TCFH (0,29 mmol). Al finalizar, la mezcla se repartió entre 0,5 M de HCl (10 ml) y DCM (25 ml). La fracción acuosa se extrajo con DCM (25 ml) y los compuestos orgánicos combinados se recolectaron, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener el compuesto del título **68L**, que se usó sin purificación adicional. MS (*m/z*) 734,4 $[M+H]^+$.

Síntesis de 2-(3-((diisopropoxifosforil)oxi)-2-(4-hidroxi-2-metilbutan-2-il)-5-((2-fenilpropan-2-il)carbamoil)fenil)acetato de terc-butilo (68M): A una mezcla enfriada con hielo de **68L** (0,12 mmol), hidrogenosulfato de tetrabutilamonio

(0,024 mmol) y agua/MeOH 1:1 (2 ml) y MeCN (1 ml) se añadió Oxone® sólido (0,25 mmol). Al finalizar la mezcla se repartió entre salmuera (10 ml) y DCM (10 ml). La fracción orgánica se lavó por segunda vez con salmuera (10 ml), después se recolectó, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía de gel de sílice. Las fracciones que contenían el producto se agruparon y se concentraron para proporcionar el compuesto del título **68M**. MS (*m/z*) 620,4 $[M+H]^+$.

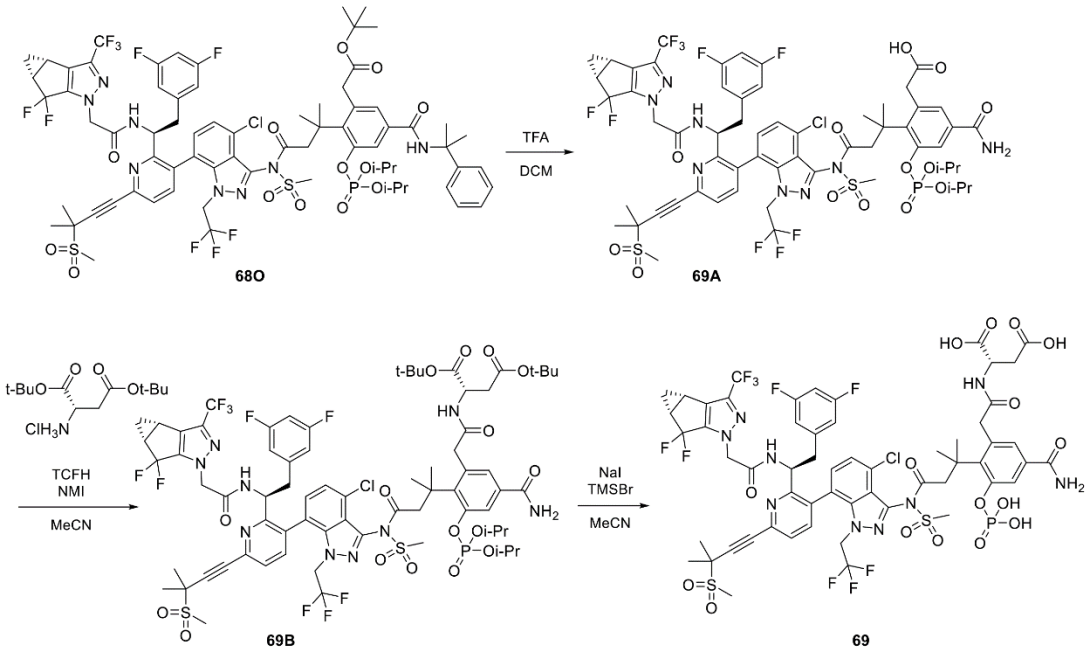
Síntesis de ácido 3-(2-(2-(*terc*-butoxi)-2-oxoetil)-6-((diisopropoxifosforil)oxi)-4-((2-fenilpropan-2-il)carbamoil)fenil)-3-metilbutanoico (68N): A una mezcla helada de **68M** (0,12 mmol), KH_2PO_4 (0,06 mmol), Na_2HPO_4(0,06 mmol), y TEMPO (0,006 mmol) en agua (0,5 ml) y MeCN (0,5 ml) se añadieron secuencialmente NaOCl (0,15 mmol, 8,25 % de solución) después $NaClO_2$ (0,16 mmol) y la reacción se calentó lentamente a ta. Al finalizar, la mezcla se dividió entre agua y DCM (25 ml) y el pH se ajustó cuidadosamente a 1 con 1 M de HCl. La fracción orgánica se agitó después con tiosulfato sódico saturado (ac), que se ajustó posteriormente a un pH de 1 con 1 M de HCl con agitación adicional. La fracción orgánica se recolectó, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida para producir el compuesto del título **68N** que se usó sin purificación adicional. MS (*m/z*) 656,3 $[M+Na]^+$.

Síntesis de 2-(2-(4-(N-(4-cloro-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-6-(3-metil-3-(metilsulfonil)but-1-in-1-il)piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-il)metilsulfonamido)-2-metil-4-oxobutan-2-il)-3-((diisopropoxifosforil)oxi)-5-((2-fenilpropan-2-il)carbamoil)fenil)acetato de *terc*-butilo (68O): A una solución de **68N** (0,052 mmol), **Intermedio 5E** (0,065 mmol) y 1-metilimidazol (0,18 mmol) en MeCN (1 ml) se añadió TCFH (0,062 mmol). Al finalizar, la mezcla se repartió entre 0,5 M de HCl (10 ml) y DCM (25 ml). La fracción acuosa se extrajo con DCM (25 ml) y los compuestos orgánicos combinados se recolectaron, se secaron sobre Na_2SO_4, se

filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener el compuesto del título **68O**, que se usó sin purificación adicional. MS (*m/z*) 1465,4 $[M-C_9H_{12}+H]^+$ (la masa primaria detectada dio como resultado la fragmentación con pérdida de grupo cumilo).

Síntesis de ácido 2-(5-carbamoil-2-(4-(N-(4-cloro-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-6-(3-metil-3-(metilsulfonil)but-1-in-1-il)piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-il)metilsulfonamido)-2-metil-4-oxobutan-2-il)-3-(fosfonooxi)fenil)acético (68): A una solución de **68O** (0,025 mmol) en MeCN (0,6 mL) se añadieron secuencialmente NaI (0,051 mmol) y TMSBr (0,253 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 45 °C. Se añadieron NaI adicional (0,253 mmol) y TMSBr (1,012 mmol) en cuatro porciones. Al finalizar, la reacción se concentró a presión reducida, se diluyó con DMF (3 ml), se filtró, y se purificó por RP-HPLC. Las fracciones que contenían el producto se agruparon y se concentraron para proporcionar una mezcla atropisomérica del compuesto del título **68**. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,38 (s, 2H), 9,23 – 9,13 (m, 2H), 7,90 – 7,81 (m, 2H), 7,84 – 7,72 (m, 6H), 7,48 – 7,41 (m, 1H), 7,41 – 7,29 (m, 5H), 7,08 – 6,96 (m, 3H), 6,65 – 6,58 (m, 1H), 6,53 – 6,43 (m, 4H), 5,01 – 4,92 (m, 1H), 4,89 – 4,58 (m, 5H), 4,30 – 4,18 (m, 1H), 4,07 – 3,90 (m, 3H), 3,86 – 3,77 (m, 1H), 3,73 – 3,64 (m, 1H), 3,55 – 3,44 (m, 6H), 3,12 – 2,91 (m, 3H), 1,78 – 1,72 (m, 12H), 1,47 (s, 3H), 1,44 – 1,37 (m, 1H), 1,37 (s, 3H), 1,31 (s, 3H), 1,24 (s, 1H), 1,19 (s, 3H), 1,06 – 0,95 (m, 2H) ppm. ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO-d_6) δ -60,17 – -63,22 (m), -69,15 – -70,19 (m), -79,52 – -81,62 (m), -102,84 – -104,57 (m), -110,02 – -111,03 (m) ppm. ^{31}P NMR (162 MHz, DMSO-d_6) δ -6,95 – -7,10 (m) ppm. MS (*m/z*) 1325,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 69.



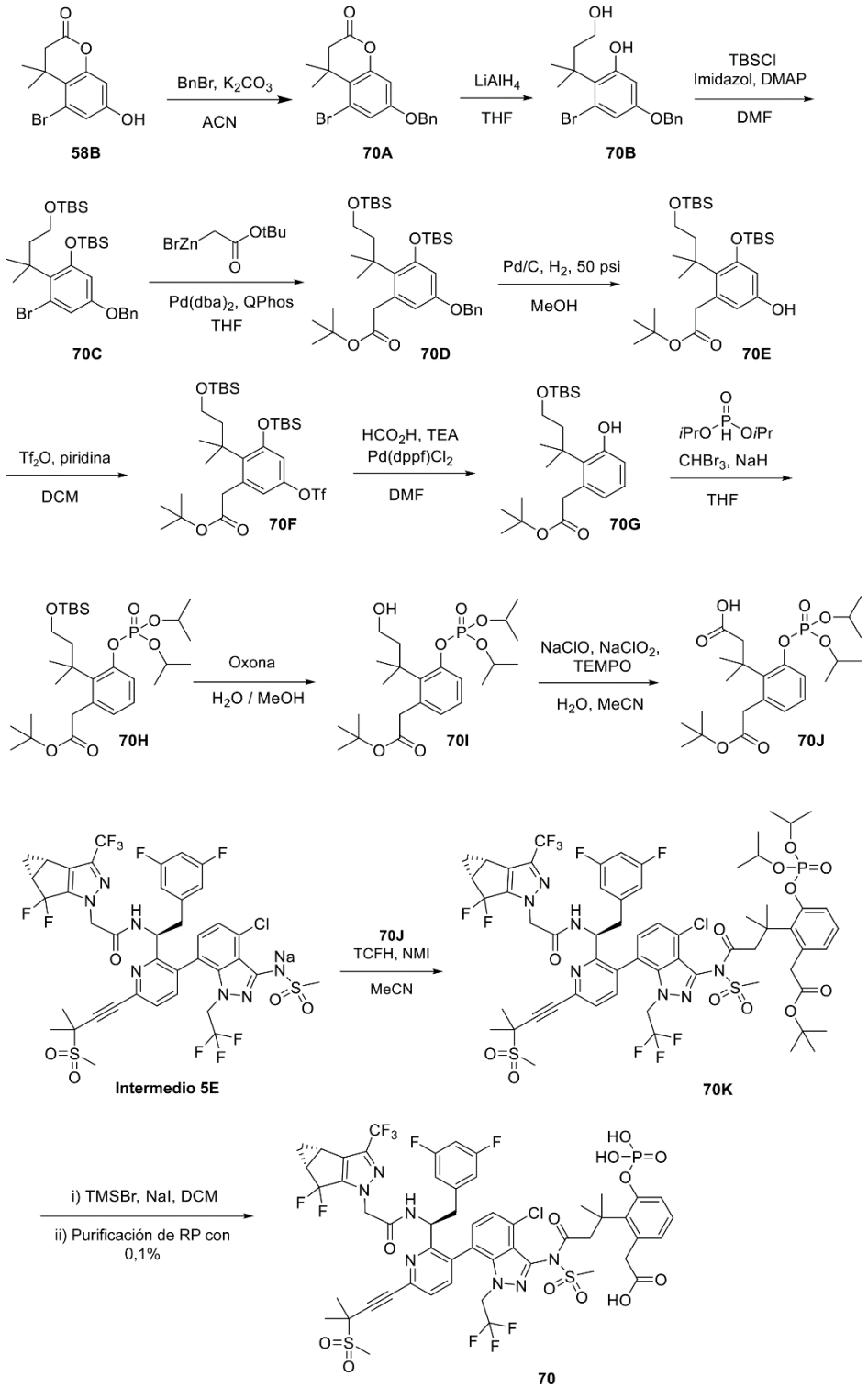
Síntesis de ácido 2-(5-carbamoil-2-(4-(N-(4-cloro-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-6-(3-metil-3-(metilsulfonil)but-1-in-1-il)piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-il)metilsulfonamido)-2-metil-4-oxobutan-2-il)-3-((diisopropoxifosforil)oxi)fenil)acético (69A): A una solución de **68O** (0,025 mmol) en DCM (2 ml) se añadió ácido trifluoroacético (1,7 ml). Una vez completada, la reacción se concentró dos veces a partir de tolueno, después se dividió entre 0,5 M de HCl (10 ml) y EtOAc (10 ml) y la fracción orgánica se recolectó, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró a presión reducida para producir el compuesto del título **69A**, que se usó sin purificación adicional. MS (*m/z*) 1410,4 $[M+H]^+$.

Síntesis de (2-(5-carbamoil-2-(4-(N-(4-cloro-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-6-(3-metil-3-(metilsulfonil)but-1-in-1-il)piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-il)metilsulfonamido)-2-metil-4-oxobutan-2-il)-3-((diisopropoxifosforil)oxi)fenil)acetil)-L-aspartato (69B): A una mezcla de **69A** (0,025 mmol), 1-metilimidazol (0,128 mmol) y clorhidrato de éster di-

terc-butílico del ácido L-aspártico (0,031 mmol) en MeCN (0,5 ml) se añadió TCFH (0,031 mmol). Al finalizar, la reacción se dividió entre DCM (10 ml) y 0,5 M de HCl (10 ml). La fracción orgánica se recolectó, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró a presión reducida para producir el compuesto del título **69B** que se usó sin purificación adicional. MS (*m/z*) 1482,3 $[M-2^tBu+2H]^+$.

Síntesis de ácido (2-(5-carbamoil-2-(4-(N-(4-cloro-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-6-(3-metil-3-(metilsulfonil)but-1-in-1-il)piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-il)metilsulfonamido)-2-metil-4-oxobutan-2-il)-3-(fosfonooxi)fenil)acetil)-L-aspártico (69): A una solución de **69B** (0,025 mmol) en MeCN (0,6 ml) se añadieron NaI (0,051 mmol) y TMSBr (0,257 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 45 °C. Se añadieron NaI (0,102 mmol) y TMSBr (0,514 mmol) adicionales en dos porciones con calentamiento continuo. Una vez completada, la reacción se inactivó con H_2O (0,1 ml), se concentró a presión reducida, se diluyó con MeCN (3 ml), se filtró y se purificó mediante RP-HPLC. Las fracciones que contenían el producto se agruparon y se concentraron para proporcionar una mezcla atropisomérica del compuesto del título **69**. ^1H NMR (400 MHz, acetonitrilo-d_3) δ 8,09 – 7,57 (m, 1H), 7,62 – 7,02 (m, 1H), 7,04 – 6,58 (m, 1H), 6,50 – 6,22 (m, 1H), 5,17 – 4,48 (m, 1H), 4,35 – 3,79 (m, 1H), 3,40 (s, 1H), 3,20 (s, 1H), 3,06 – 2,80 (m, 1H), 2,19 – 2,08 (m, 1H), 1,87 – 1,74 (m, 3H), 1,49 – 1,25 (m, 2H) ppm. ^{19}F NMR (376 MHz, acetonitrilo-d_3) δ -62,22 – -63,39 (m), -70,15 – -72,25 (m), -80,91 – -82,94 (m), -102,55 – -105,95 (m), -110,96 – -112,90 (m) ppm. MS (*m/z*) 1441,8 $[M+H]^+$.

Ejemplo 70.



Síntesis de 7-(benciloxi)-5-bromo-4,4-dimetilcroman-2-ona (70A): Se cargó un matraz con **58B** (1,0 eq) y ACN (0,7 M). Se añadió carbonato potásico (2,0 eq), seguido por la adición por goteo de bromuro de bencilo (1,5 eq). La reacción se calentó a 80 °C durante 12 horas. La reacción se concentró, se diluyó con agua y se

extrajo con DCM (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para producir el compuesto del título **70A**. MS (*m/z*) 361,2 $[M+H]^+$.

Síntesis de 5-(benciloxi)-3-bromo-2-(4-hidroxi-2-metilbutan-2-il)fenol (70B): Se cargó un matraz con $LiAlH_4$ (1,30 ac) y THF (0,5 M). La mezcla se enfrió a 0 °C, se añadió **70A** (1,0 ac) y la reacción se agitó a TA durante 3 horas. La reacción se enfrió a 0 °C, se añadió agua, seguido de 1 M de HCl. La reacción se extrajo con EtOAc (3x), las capas orgánicas combinadas se lavaron con $NaHCO_{3(ac.)}$ saturado (2x) hasta pH = 7-8. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida para producir el compuesto del título **70B** que se usó sin purificación adicional. MS (*m/z*) 363,2 / 365,2 $[M–H]^-$.

Síntesis de (3-(4-(benciloxi)-2-bromo-6-((terc-butildimetilsilil)oxi)fenil)-3-metilbutoxi)(terc-butil)dimetilsilano (70C): Se cargó un matraz con **70B** (1,0 eq) y DMF (0,5 M). Se añadieron imidazol (5,0 eq), TBSCl (5,2 eq) y DMAP (0,1 eq) y la mezcla se calentó a 65 °C durante 12 horas. La reacción se vertió en una mezcla de hielo-agua y se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3x), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para producir el compuesto del título **70C**. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,47 - 7,31 (m, 5H), 6,91 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,35 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,98 (s, 2H), 3,56 - 3,43 (m, 2H), 2,32 - 2,18 (m, 2H), 1,60 (s, 6H), 0,98 (s, 9H), 0,85 (s, 9H), 0,26 (s, 6H), -0,02 (s, 6H).

Síntesis de 2-(5-(benciloxi)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-(4-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-metilbutan-2-il)fenil)acetato de terc-butilo (70D): Se cargó un matraz con **70C** (1,0 ac) en THF (0,3 M). 2-*terc*-butoxi-2-oxoetilzinc bromuro (3,0 ac), pd $(dba)_2$ (0,1 ac) y XPhos (0,1 ac) se añadieron a la mezcla y la reacción se calentó a 80 °C durante 12 horas. La reacción se enfrió a TA, se inactivó con una

solución acuosa 0,5 M de ácido cítrico y se extrajo con n-heptanos. La capa orgánica se lavó con $NaHCO_{3(ac)}$ hasta pH = 7-8. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para producir el compuesto del título **70D**. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,42 - 7,29 (m, 5H), 6,39 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 6,25 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 5,02 (s, 2H), 3,76 (s, 2H), 3,40 - 3,33 (m, 2H), 2,07 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 1,44 - 1,35 (m, 15H), 0,95 (s, 9H), 0,79 (s, 9H), 0,22 (s, 6H), -0,09 (s, 6H).

Síntesis de 2-(3-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-2-(4-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-2-metilbutan-2-il)-5-hidroxifenil)acetato de terc-butilo (70E): Una botella se cargó con **70D** (1,0 eq), MeOH (0,2 M) y Pd/C (0,1 eq). La reacción se desgasificó con vacío/hidrógeno (3x). La reacción se calentó bajo hidrógeno (50 psi) a 50 °C durante 2 horas. La mezcla se filtró sobre una almohadilla de celite y la torta se lavó con MeOH (3x). El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para producir el compuesto del título **70E**.

Síntesis de 2-(3-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-2-(4-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-2-metilbutan-2-il)-5-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)fenil)acetato de terc-butilo (70F): Un matraz cargado con **70E** (1,00 eq) y DCM (0,5 M) se enfrió a 0 °C. Se añadió piridina (2,00 eq), seguido de Tf_2O (1,25 eq), y la reacción se agitó a TA durante 12 horas. La reacción se concentró a presión reducida, se vertió en agua, se extrajo con DCM (3x), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para producir el compuesto del título **70F**. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,68 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 6,62 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 3,82 (s, 2H), 3,43 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 2,15 (t, 2H), 1,50 (s, 6H), 1,45 (s, 9H), 1,03 (s, 9H), 0,83 (s, 9H), 0,33 (s, 6H), -0,06 (s, 6H).

Síntesis de 2-(2-(4-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-2-metilbutan-2-il)-3-hidroxifenil)acetato de terc-butilo (70G): Se cargó un vial con **70F** (1,34 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (0,02 eq), DMF (6,0 ml), trietilamina (4,02 mmol) y ácido fórmico (2,68 mmol) en nitrógeno. La mezcla se calentó a 60 °C durante 3 horas y después a

TA durante 18 horas. La reacción se inactivó con $NH_4Cl_{(ac)}$ saturado y se extrajo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 5 % de solución acuosa de LiCl (2x), se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para producir el compuesto del título **70G**. MS (*m/z*) 407,3 $[M–H]^-$.

Síntesis de 2-(2-(4-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-2-metilbutan-2-il)-3-((diisopropoxifosforil)oxi)fenil)acetato de terc-butilo (70H): A una solución de **70G** (0,930 mmol) en THF (5,0 mLl a 0 °C se añadió diisopropil fosfito (1,26 mmol) y bromoformo (1,26 mmol). La solución se agitó durante 5 minutos. Después se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite mineral, 1,26 mmol) en una porción. Al finalizar, la reacción se inactivó con agua y se extrajo en EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para producir el compuesto del título **70H**. MS (*m/z*) 573,1 $[M+H]^+$.

Síntesis de 2-(3-((diisopropoxifosforil)oxi)-2-(4-hidroxi-2-metilbutan-2-il)fenil)acetato de terc-butilo (70I): A una mezcla de **70H** (0,723 mmol) en H_2O / MeOH (1:1, 4,0 ml) a 0 °C se añadió Oxone® (1,08 mmol). El baño helado se eliminó y la reacción se agitó a ta durante 2 horas. La reacción se inactivó con sulfito de $sodio_{(ac)}$ saturado y se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para producir el compuesto del título **70I**. MS (*m/z*) 458,9 $[M+H]^+$.

Síntesis de ácido 3-(2-(2-(*terc*-butoxi)-2-oxoetil)-6-((diisopropoxifosforil)oxi)fenil)-3-metilbutanoico (70J): A una solución de **70I** (0,674 mmol) en ACN/agua (1:1, 6,0 ml) se añadió TEMPO (0,034 mmol), dihidrógeno fosfato de potasio (0,337 mmol) e hidrógeno fosfato de disodio (0,337 mmol). La solución se enfrió hasta 0 °C. Se añadió clorito de sodio (1,01 mmol), seguido de hipoclorito de sodio (8,25 % de NaOCl(ac), 0,822 mmol).

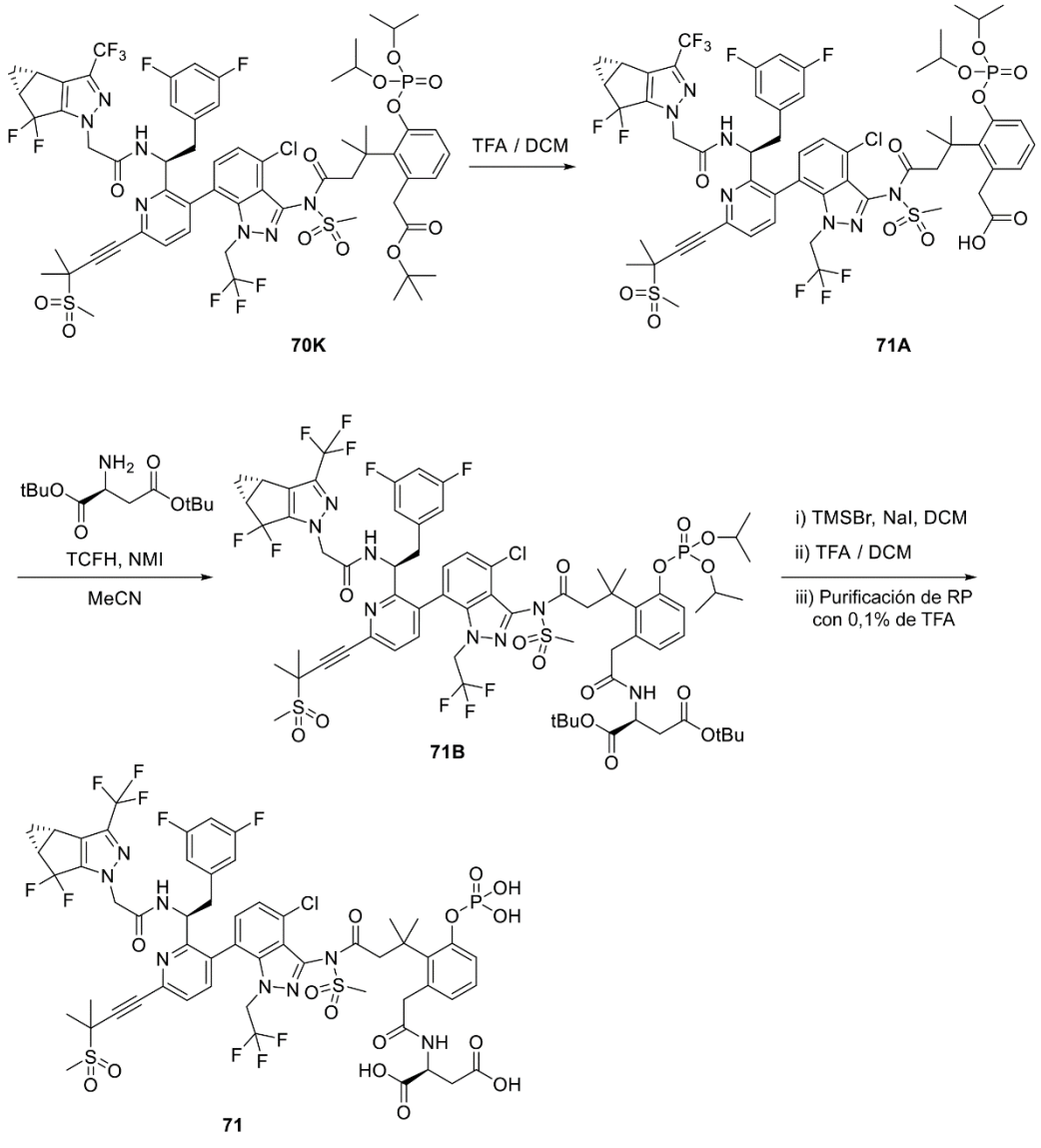
El baño helado se eliminó y la reacción se agitó durante 4 horas. La reacción se diluyó con agua y se inactivó con sulfito de sodio (ac) saturado. El pH se ajustó a 2 con 1 M de HCl (ac) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el compuesto del título **70J** que se usó sin purificación adicional. MS (*m/z*) 471,3 $[M–H]^-$.

Síntesis de 2-(2-(4-(N-(4-cloro-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-6-(3-metil-3-(metilsulfonil)but-1-in-1-il)piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-il)metilsulfonamido)-2-metil-4-oxobutan-2-il)-3-((diisopropoxifosforil)oxi)fenil)acetato de terc-butilo (70K): A una solución de crudo **70J** (0,673 mmol) en ACN (5,0 ml) se añadió *N*-metilimidazol (2,36 mmol), **Intermedio 5E** (0,639 mmol) y TCFH (0,673 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se inactivó con $NH_4Cl_{(ac)}$ saturado y se diluyó con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía de RP. Las fracciones que contenían el compuesto del título se agruparon y se concentraron para obtener una mezcla atropisomérica del compuesto del título **70K**. MS (*m/z*) 1421,9. $[M+H]^+$.

Síntesis de ácido 2-(2-(4-(N-(4-cloro-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-6-(3-metil-3-(metilsulfonil)but-1-in-1-il)piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-il)metilsulfonamido)-2-metil-4-oxobutan-2-il)-3-(fosfonooxi)fenil)acético (70): Un matraz cargado con **78K** (0,246 mmol), yoduro de sodio (0,011 mmol) y bromotrimetilsilano (0,197 mmol) en DCM (3,0 ml) se calentó bajo nitrógeno a 45 °C durante 8 horas. La reacción se concentró y el producto crudo se purificó mediante

cromatografía de RP (40-100 % de ACN/agua con 0,1 % de TFA). Las fracciones que contenían el producto se agruparon y se liofilizaron para proporcionar una mezcla atropisomérica del compuesto del título **70**. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,17 (t), 7,90 – 7,66 (m), 7,44 (d), 7,40 – 7,23 (m), 7,11 – 6,95 (m), 6,88 – 6,78 (m), 6,60 (d), 6,54 – 6,43 (m), 4,98 – 4,57 (m), 4,36 – 4,17 (m), 4,00 – 3,83 (m), 3,78 (d), 3,65 (d), 3,54 – 3,41 (m), 3,27 (d), 3,16 – 2,90 (m), 2,64 – 2,42 (m), 1,86 – 1,80 (m), 1,77 – 1,67 (m), 1,47 (s), 1,43 – 1,11 (m), 1,07 – 0,94 (m). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -60,86, -60,93, -69,52 (t), -69,83 (t), -79,80 (d), -80,19 (bs), -80,48 (d), -80,77 – -80,94 (m), -101,96 (bs), -102,66 (bs), -103,25 (d), -103,93 (d), -110,51 (t), -110,62 (t). ^{31}P NMR (162 MHz, DMSO-d_6) δ -6,99 (d). MS (*m/z*) 1281,4 $[M–H]^-$.

Ejemplo 71.



Síntesis de ácido 2-(2-(4-(N-(4-cloro-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-6-(3-metil-3-(metilsulfonil)but-1-in-1-il)piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-il)metilsulfonamido)-2-metil-4-oxobutan-2-il)-3-((diisopropoxifosforil)oxi)fenil)acético (71A): Una solución de **70K** (0,434 mmol) en DCM / TFA (3:1, 6,0 mL) se agitó a TA durante 1 hora. Se añadió tolueno y la reacción se concentró a presión reducida para producir el compuesto del título **71A**. El residuo se usó sin purificación adicional. MS (*m/z*) 1364,9 $[M–H]^-$.

Síntesis de (2-(2-(4-(N-(4-cloro-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-6-(3-metil-3-(metilsulfonil)but-1-in-1-il)piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-il)metilsulfonamido)-2-metil-4-oxobutan-2-il)-3-((diisopropoxifosforil)oxi)fenil)acetil)-L-aspartato (71B): A una solución de crudo **71A** (0,144 mmol) en ACN (3,0 ml) se añadió *N*-metilimidazol (0,865 mmol), clorhidrato de di-terc-butil L-aspartato (0,216 mmol) y TCFH (0,173 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 30 minutos. La reacción se inactivó con $NH_4Cl_{(ac)}$ saturado y se diluyó con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el compuesto del título **71B** que se usó sin purificación adicional. MS (*m/z*) 1591,8 $[M–H]^-$.

Síntesis de ácido (2-(2-(4-(N-(4-cloro-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-6-(3-metil-3-(metilsulfonil)but-1-in-1-il)piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-il)metilsulfonamido)-2-metil-4-oxobutan-2-il)-3-(fosfonooxi)fenil)acetil)-L-aspártico (71): Un matraz cargado con **71B** crudo (0,156 mmol), yoduro de sodio (0,031 mmol) y bromotrimetilsilano (0,156 mmol) en DCM (20,0 ml) se calentó

bajo nitrógeno a 45 °C durante 8 horas. La reacción se concentró, se reconstituyó en DCM / TFA (3:1, 4 ml) y se agitó a TA durante 1 hora. La reacción se concentró y se purificó por cromatografía de RP HPLC Las fracciones que contenían el producto se agruparon y se liofilizaron para proporcionar una mezcla atropisomérica del compuesto del título **71**. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,15 (d), 9,01 (d), 8,91 (d), 8,16 (dd), 7,99 (d), 7,93 (d), 7,87 (d), 7,84 – 7,71 (m), 7,43 (d), 7,39 – 7,25 (m), 7,08 – 6,96 (m), 6,85 – 6,77 (m), 6,67 (d), 6,56 – 6,45 (m), 4,96 – 4,47 (m), 4,29 – 4,18 (m), 4,10 – 3,98 (m), 3,94 – 3,58 (m), 3,54 – 3,50 (m), 3,48 (d), 3,26 (d), 3,11 – 2,90 (m), 2,74 – 2,52 (m), 1,76 – 1,70 (m), 1,51 – 1,30 (m), 1,25 (bs), 1,05 – 0,92 (m). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -60,79, -60,81, -60,85, -60,93, -69,35 (t), -69,49 – -69,68 (m), -69,85 (t), -79,81 (d), -79,99 – -80,25 (m), -80,48 (d), -80,67 – -80,92 (m), -102,23 (bs), -102,93 (bs), -103,12 (d), -103,27 (d), -103,79 (d), -103,94 (d), -110,53 (t), -110,63 (t), -110,74 (t), -110,89 (t). ^{31}P NMR (162 MHz, DMSO-d_6) δ -7,00, -7,08. MS (*m/z*) 1396,2 $[M–H]^-$.

Ensayos biológicos

1. Solubilidad en fluidos intestinales simulados

Para el ensayo de solubilidad, se agregó aproximadamente 1 a 10 mg del compuesto que se prueba a tubos de centrífuga de polipropileno de 1,7 ml. Después se añadió un volumen suficiente de fluido intestinal simulado en estado de ayuno (FaSSIF) o fluido intestinal simulado en estado alimentado (FeSSIF) a cada tubo para lograr una concentración final de aproximadamente 1 a 20 mg/ml. Se prepararon FaSSIF y FeSSIF de acuerdo con las instrucciones del fabricante (núm. de catálogo FFF02, Biorelevant, Londres, UK). Primero, las muestras se agitaron en vórtice durante aproximadamente 10 segundos para suspender los sólidos en la solución y se colocaron inmediatamente en un mezclador de mesa de laboratorio configurado a 25 °C y 1400 rpm. Después de los tiempos de incubación predeterminados, las muestras se retiraron del mezclador de frascos y se centrifugaron a 15.000 g. Después, se diluyó una muestra del sobrenadante en un vial de UPLC y se almacenó a -20 °C hasta el análisis. Después de la toma

de muestras, los tubos se agitaron en vórtice durante aproximadamente 10 segundos para volver a suspender cualquier sólido y regresaron al mezclador de viales a 25 °C y 1400 rpm hasta el siguiente punto de tiempo predeterminado. Al finalizar el estudio, las muestras se retiraron del congelador, se equilibraron a temperatura ambiente y se analizaron mediante UPLC de fase inversa para determinar la concentración del compuesto en el sobrenadante en cada punto de tiempo. Los resultados se presentan en la segunda columna de la Tabla 1 a continuación.

2. Análisis de solubilidad cinética (CLND: determinación de nitrógeno quimioluminiscente total)

Solubilidad cinética de las materias primas de DMSO de cada compuesto que se prueba: Las diluciones de 100 veces de una solución madre de DMSO 10 mm de cada compuesto que se estaba probando se prepararon en singletón mediante la combinación de 3 µl de la solución madre de DMSO con 297 µl del medio adecuado (0,1 N HCL (número de parte de Alfa Aesar 35644-K2) y regulador PBS 1X (pH 7,4)) en una placa de filtro de solubilidad Millipore con membrana de filtro de policarbonato de 0,45 µm usando el manejo de líquidos Hamilton Starlet. La concentración final de DMSO es 1,0 % y la concentración teórica máxima del compuesto es 100 µM (asumiendo una concentración de materia prima de 10 mM). La placa de filtro se selló. Después de la incubación de 24 horas a temperatura ambiente (21,7-23,8 °C), las muestras se filtraron al vacío, y los filtrados se recolectaron en una placa de polipropileno de 96 pocillos para su análisis. La placa de recolección se selló para su análisis.

Los filtrados se inyectaron en el detector de nitrógeno para la cuantificación en la estación de trabajo Analiza's Automated Discovery. Los resultados se informan en µm.

La respuesta equimolar de nitrógeno del detector se calibró usando estándares que abarcan el rango dinámico del instrumento desde 0,08 hasta 4500 µg/ml de nitrógeno. Los filtrados se cuantificaron con respecto a esta curva de calibración. Los valores de

solubilidad calculados se corrigieron para el nitrógeno de fondo presente en el DMSO, y el medio usado para preparar las muestras. Los resultados de solubilidad presentados en la tercera columna de la Tabla 1 a continuación suponen que las muestras estaban libres de impurezas que contenían nitrógeno y eran estables bajo las condiciones del ensayo.

El regulador PBS 1X (pH 7,4) se preparó mediante la adición de 50 ml de una solución salina regulada con fosfato 10X, PBS (parte de Fisher Bioretrier número BP399-500) a aproximadamente 450 ml de H_2O de grado HPLC. Después, el volumen de la solución se ajustó a 500 ml para un factor de dilución total de 1:10 y una concentración final de PBS de 1X. Se midió el pH de la solución final y se encontró que era 7,4.

3. Muestras de PK de biodisponibilidad oral

La dosis oral (vehículo de suspensión y solución) del compuesto que se prueba se administró mediante sonda gástrica en rata (Sprague Dawley) y perro (Beagle). Se recolectaron muestras de sangre en serie a través de la vena yugular en K_2EDTA previamente enfriado con 2 mM de diclorvos (concentración final) durante hasta 168 h. La sangre entera se procesó en plasma mediante centrifugación (3000 rpm durante 10 minutos a 5 °C) dentro de los 30 minutos posteriores a la recolección.

Las muestras de Plasma se analizaron mediante precipitación directa de proteínas con acetonitrilo y se diluyó adicionalmente con agua antes de inyectarse en el sistema de LC/MS/MS Sciex API 5500 para su análisis. La concentración de muestras de plasma desconocida se calibró usando un intervalo estándar de 5-10.000 nM para el compuesto que se probó y 1-10.000 nM para el **Intermedio 5**.

AUC se calculó como área bajo la curva de concentración plasmática vs. tiempo de 0 h a infinito.

La biodisponibilidad (% F) se calculó comparando la concentración plasmática por vía oral frente a la concentración plasmática por vía intravenosa. % F= [(PO AUCinf F•Dosis IV)/(IV ABCinf•Dosis PO)]•100 y se informan en la cuarta y quinta columnas

de la Tabla 1 a continuación. Las concentraciones de muestra de plasma para los compuestos que se probaron estuvieron por debajo del límite de cuantificación y por lo tanto no se informan en la Tabla 1. Los valores informados en la cuarta y quinta columnas de la Tabla 1 se basan en la exposición observada del **Intermedio 5** en el plasma.

El vehículo de suspensión fue 0,5 % de hidroxipropilmetilcelulosa, viscosidad alta y 99,5 % de agua con pH final de 2,0. Los vehículos de solución usados fueron 1) 5 % de etanol, 20 % de propilenglicol, y 75 % de agua y 2) 30 % de 10 mM de HCl, 5 % de etanol, 45 % de polietilenglicol 300, y 20 % de propilenglicol.

Tabla 1.

Compuesto	Solubilidad[a] FaSSIF/FeSSIF (µg/ml)	Solubilidad pH 2/pH 7 (µM)	% de F de perro (solución)	% de F de perro (suspensión)
Intermedio 5	4,0 / 4,2	0,11 / 0,32	24[b], 16[c]	8
1	321 / 45	1 / 86	---	---
2	810 / 655	1 / 95	27[b]	---
3	5597 / 517	1 / 65	---	10
4	ND / 6	42 / 1	---	---
5	---	45 / 6	---	---
6	21 / 1	100 / 9	---	---
7	---	1 / 1	---	---
8	---	51 / 1	---	---
9	---	1 / 1	---	---
10	---	1 / 1	---	---
11	---	100 / 43	---	---
12	---	65 / 8	---	---
13	---	1 / 90	---	---
14	---	7 / 1	---	---
15	---	1 / 1	---	---
16	---	92 / 20	---	---
18	0,5 / 0,4	60 / 1	---	---
19	---	37 / 6	---	---
20	---	69 / 2	---	---
21	---	72 / 2	---	---
22	ND / 0,2	100 / 27	---	---
23	---	14 / 22	---	---
24	---	1 / 14	---	---
25	---	1 / 1	---	---

Compuesto	Solubilidad[a] FaSSIF/FeSSIF (µg/ml)	Solubilidad pH 2/pH 7 (µM)	% de F de perro (solución)	% de F de perro (suspensión)
26	---	1 / 1	---	---
27	190 / 450	1 / 26	---	---
28	555 / 319	1 / 86	51[b]	---
29	268 / 130	2 / 92	---	---
30	>1100 / 5826	1 / 100	18[c]	18
31	2928 / 902	1 / 79	---	15
32	194 / 210	1 / 100	31[b]	---
33	326 / 300	1 / 75	33[b]	17
34	>2840 / 454	3 / 75	---	---
35	883 / 404	2 / 48	29[b]	---
36	661 / 486	3 / 100	---	---
37	674 / 333	1 / 79	---	15
38	>1890 / 402	2 / 70	---	16
39	1190 / 3870	1 / 87	---	---
40	---	1 / 100	---	5
41	1145 / 440	1 / 100	---	4
42	---	1 / 100	---	9
43	2904 / >5770	2 / 100	---	23
44	2871 / 460	1 / 100	---	27
45	456 / 129	1 / 1	---	---
46	700 / >2150	1 / 66	---	10
47	1421 / 226	4 / 100	---	7
48	777 / 948	83 / 1	60[b]	16
49	384 / 390	3 / 100	---	20
50	---	2 / 2	---	---
51	1752 / 1450	1 / 100	---	---
52	1369 / >6260	2 / 100	---	24
53	391 / 958	2 / 78	---	5
54	1091 / 561	1 / 63	---	---
55	>10000 / ---	2 / 100	33 [c]	---
56	>10000/ ---	1 / 100	---	---
57	7300 / ---	1 / 100	---	---
58	---	2 / 2	---	---
59	>10000 / ---	6,3 / 100	27 [c]	---
60	>10000 / ---	1 / 64	---	---
61	>10000 / ---	2 / 70	---	---
62	490 / ---	1 / 67	8 [c]	---
63	---	1 / 85	---	---
64	7400 / ---	2 / 69	---	---

Compuesto	Solubilidad[a] FaSSIF/FeSSIF (µg/ml)	Solubilidad pH 2/pH 7 (µM)	% de F de perro (solución)	% de F de perro (suspensión)
65	1100 / ---	7 / 68	---	---
66	511 / ---	6 / 66	---	---
67	---	<1 / 91	---	---
68	---	<1 / 65	---	---
69	---	3 / 75	---	---
70	---	7 / 94	---	---
71	---	2 / 88	---	---

a. FeSSIF = fluido intestinal simulado en estado de alimentación; FaSSIF = fluido intestinal simulado en estado de ayuno. b. El vehículo es 30 % de 10 mM de HCl, 5 % de etanol, 45 % de polietilenglicol 300, y 20 % de propilenglicol. c. El vehículo es 5 % de etanol, 20 % de propilenglicol, y 75 % de agua.

Todas las referencias, incluidas las publicaciones, patentes y documentos de patente, que se incorporan se incorporan en la presente descripción como referencia, como si se incorporaran individualmente como referencia. La presente descripción proporciona referencia a varias modalidades y técnicas. Sin embargo, debe entenderse que pueden realizarse muchas variaciones y modificaciones sin apartarse del espíritu y alcance de la presente descripción. La descripción se realiza con el entendimiento de que debe considerarse una ejemplificación de la materia reivindicada, y no pretende limitar las reivindicaciones adjuntas a las modalidades específicas ilustradas.