

MODULADORES STAT Y USOS DE LOS MISMOS

SOLICITUDES RELACIONADAS

5 Esta solicitud reclama el beneficio de prioridad a la Solicitud Provisional estadounidense No. 63/297,874, presentada el 10 de enero de 2022 y Solicitud Provisional estadounidense No. 63/337,425, presentada el 2 de mayo de 2022, el contenido completo de cada una se incorporan aquí por referencia.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

10 La familia de proteínas de transductor de señal y activador de la transcripción (STAT, por sus siglas en inglés) consiste en factores de transcripción que desempeñan un papel esencial en la regulación de procesos celulares, tal como proliferación, diferenciación, apoptosis y angiogénesis.

15 Se han identificado siete genes STAT en el genoma humano: STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5a, STAT5b y STAT6.

 STAT3 ha recibido particular atención porque está fuertemente asociado con la promoción del crecimiento tumoral y la evasión inmunitaria, y es el único miembro de la familia STAT cuya eliminación genética resulta en letalidad embrionaria. De hecho, se ha estimado la actividad de

20 STAT3 elevada de forma aberrante en más del 70% de los cánceres humanos. La STAT3 activada media cambios críticos en la expresión génica y eventos moleculares que desregulan el crecimiento celular y la apoptosis, promueven la angiogénesis, la invasión, la metástasis y el desarrollo de resistencia a la apoptosis, y suprimen la vigilancia inmunológica del tumor del huésped, lo que hace que la STAT3 constitutivamente activa sea un mediador crítico de la carcinogénesis y la progresión

25 tumoral.

 Otra proteína STAT que ha ganado interés recientemente es STAT6. Estudios recientes han mostrado que la señalización de STAT6 es esencial para la transición epitelial mesenquimal (EMT, por sus siglas en inglés) inducida por IL-4 e IL-13 y la agresividad de las células de cáncer colorrectal (CRC, por sus siglas en inglés). STAT6 está involucrada en varios aspectos de la enfermedad

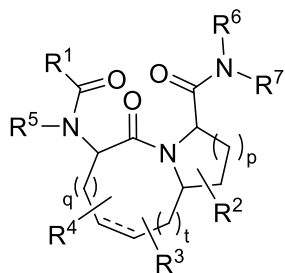
30 inflamatoria y otras condiciones relacionadas.

 Dado su papel en la regulación de los procesos celulares, la modulación de la actividad de una o más proteínas STAT, particularmente STAT3 y/o STAT6, representa un área fundamental de investigación para el tratamiento del cáncer, las condiciones inflamatorias y otras necesidades terapéuticas.

35

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

Se proporcionan aquí moduladores de STAT3 y/o STAT6. Tales moduladores incluyen aquellos que tienen la Fórmula estructural **I**:



(**I**);

y sales farmacéuticamente aceptables y composiciones de los mismos, en donde R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, q, t y p son como se describen aquí.

En un aspecto, los compuestos descritos de la Fórmula **I** y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos inhiben STAT3 y/o STAT6, y son útiles en una variedad de aplicaciones terapéuticas tal como, por ejemplo, en el tratamiento de cáncer y condiciones inflamatorias.

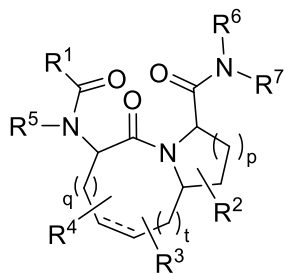
También se incluyen composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos de la Fórmula **I**, así como métodos para su preparación.

También se incluyen métodos para tratar condiciones en respuesta a la modulación de STAT3 y/o STAT6 usando los compuestos descritos, sales farmacéuticamente aceptables, y composiciones de los mismos.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

1. Descripción General de los Compuestos

En una primera modalidad, se proporciona aquí un compuesto de la Fórmula estructural **I**:



(**I**);

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

q es 0 o 1 y t es 0, 1, o 2, siempre que al menos uno de q o t sea 1;

p es 1 o 2;

la línea punteada representa un enlace individual o doble;

R¹ se selecciona de un heteroarilo bicíclico fusionado de 8 a 10 miembros sustituido con -CR^{1a}R^{2a}P(O)OR^{1b}OR^{2b} o -CR^{1a}R^{2a}P(O)[OR^{1b}][NH(AA)C(O)OR^T], un heterociclilo bicíclico fusionado de 8 a 10 miembros sustituido con -CR^{1a}R^{2a}P(O)OR^{1b}OR^{2b} o -CR^{1a}R^{2a}P(O)[OR^{1b}][NH(AA)C(O)OR^T], un arilo sustituido con CR^{1a}R^{2a}P(O)OR^{1b}OR^{2b} o -CR^{1a}R^{2a}P(O)[OR^{1b}][NH(AA)C(O)OR^T], un -alquilo(1 a 4 átomos de carbono)(arilo) en donde dicha porción de arilo de -alquilo(1 a 4 átomos de carbono)(arilo) se sustituye con -CR^{1a}R^{2a}P(O)OR^{1b}OR^{2b} o -CR^{1a}R^{2a}P(O)[OR^{1b}][NH(AA)C(O)OR^T], y un -alqueno(2 a 4 átomos de carbono)(arilo) en donde dicha porción de arilo de -alqueno(2 a 4 átomos de carbono)(arilo) se sustituye con -CR^{1a}R^{2a}P(O)OR^{1b}OR^{2b} o -CR^{1a}R^{2a}P(O)[OR^{1b}][NH(AA)C(O)OR^T];

R^{1a} y R^{2a} cada uno está ausente o se seleccionan independientemente de hidrógeno, ciano, alquilo(1 a 4 átomos de carbono), hidroxialquilo(1 a 4 átomos de carbono) y fluoro; o R^{1a} y R^{2a} tomados junto con el carbono al que están unidos forman oxo;

R^{1b} y R^{2b} cada uno está ausente o seleccionado independientemente de hidrógeno, alquilo(1 a 4 átomos de carbono), haloalquilo(1 a 4 átomos de carbono), -[alquilo(1 a 4 átomos de carbono)]-OC(O)-[alquilo(1 a 4 átomos de carbono)], -[alquilo(1 a 4 átomos de carbono)]-C(O)O-[alquilo(1 a 4 átomos de carbono)], -[alquilo(1 a 4 átomos de carbono)]-O-[alquilo(1 a 20 átomos de carbono)], -[alquilo(1 a 4 átomos de carbono)]-OC(O)-[haloalquilo(1 a 4 átomos de carbono)], [alquilo(1 a 4 átomos de carbono)]-OC(O)O-[heterociclilo de 5 a 7 miembros], [alquilo(1 a 4 átomos de carbono)]-OC(O)-[heterociclilo de 5 a 7 miembros], -[alquilo(1 a 4 átomos de carbono)]-OC(O)-[alquilo(1 a 4 átomos de carbono)]-OH, -[alquilo(1 a 4 átomos de carbono)]-OC(O)-[alquilo(1 a 4 átomos de carbono)]-O-[alquilo(1 a 4 átomos de carbono)], -[alquilo(1 a 4 átomos de carbono)]-OC(O)O-[alquilo(1 a 4 átomos de carbono)], -[alquilo(1 a 4 átomos de carbono)]-OC(O)O-[haloalquilo(1 a 4 átomos de carbono)], -[alquilo(1 a 4 átomos de carbono)]-OC(O)O-[alquilo(1 a 4 átomos de carbono)]-OH, -[alquilo(1 a 4 átomos de carbono)]-OC(O)O-[alquilo(1 a 4 átomos de carbono)]-O-[alquilo(1 a 4 átomos de carbono)], -[alquilo(1 a 4 átomos de carbono)]-SC(O)-[alquilo(1 a 4 átomos de carbono)], -[alquilo(1 a 4 átomos de carbono)]-SC(O)-[haloalquilo(1 a 4 átomos de carbono)], -[alquilo(1 a 4 átomos de carbono)]-SC(O)-[alquilo(1 a 4 átomos de carbono)]-OH, -[alquilo(1 a 4 átomos de carbono)]-SC(O)-[alquilo(1 a 4 átomos de carbono)]-O-[alquilo(1 a 4 átomos de carbono)], -[alquilo(1 a 4 átomos de carbono)]-OC(O)NHalquilo(1 a 4 átomos de carbono)], -[alquilo(1 a 4 átomos de carbono)]-OC(O)N[alquilo(1 a 4 átomos de carbono)]₂, heteroarilo de 5 a 6 miembros, y arilo, en donde dicho heteroarilo de 5 a 6 miembros y arilo son cada uno opcional e independientemente sustituido con, como la valencia lo permita, 1 a 2 grupos seleccionados de halo, ciano, y alquilo(1 a 4 átomos de carbono) y en donde dicho heterociclilo de 5 a 7 miembros de [alquilo(1 a 4 átomos de carbono)]-OC(O)O-[heterociclilo de 5 a 7 miembros] y [alquilo(1 a 4 átomos

de carbono)]-OC(O)-[heterociclilo de 5 a 7 miembros] son cada uno opcional e independientemente sustituido con, como la valencia lo permita 1 a 2 grupos seleccionados de C(O)OR^h;

R² se selecciona de hidrógeno, halo, alquilo(1 a 4 átomos de carbono), haloalquilo(1 a 4 átomos de carbono), alcoxi(1 a 4 átomos de carbono), haloalcoxi(1 a 4 átomos de carbono),
5 hidroxialquilo(1 a 4 átomos de carbono), ciano, e hidroxilo;

R³ y R⁴ son cada uno independientemente seleccionado de hidrógeno, halo, alquilo(1 a 4 átomos de carbono), haloalquilo(1 a 4 átomos de carbono), hidroxialquilo(1 a 4 átomos de carbono), -alquilfenilo(1 a 4 átomos de carbono), alcoxi(1 a 4 átomos de carbono), haloalcoxi(1 a 4 átomos de carbono), -alquil(1 a 4 átomos de carbono)alcoxi(1 a 4 átomos de carbono), hidroxilo,
10 ciano, -NR^aR^b, fenilo, cicloalquilo(3 a 6 átomos de carbono), heteroarilo de 5 a 6 miembros, y heterociclilo de 4 a 6 miembros, en donde dicho fenilo, cicloalquilo(3 a 6 átomos de carbono), heteroarilo de 5 a 6 miembros, y heterociclilo de 4 a 6 miembros son cada uno opcionalmente sustituido con, como la valencia lo permita, 1 a 3 grupos seleccionados de R⁵;

o R³ y R⁴ se toman juntos en el mismo átomo de carbono para formar un cicloalquilo(3 a 6 átomos de carbono) o un heterociclilo de 4 a 6 miembros cada uno opcionalmente sustituido con, como la valencia lo permita, 1 a 3 grupos seleccionados de halo, alquilo(1 a 4 átomos de carbono), haloalquilo(1 a 4 átomos de carbono), alcoxi(1 a 4 átomos de carbono), y haloalcoxi(1 a 4 átomos de carbono);

R⁵ y R⁶ son cada uno independientemente seleccionado de hidrógeno y alquilo(1 a 4 átomos de carbono);

R⁷ se selecciona de alquilo(1 a 4 átomos de carbono), fenilo, heterociclilo monocíclico o bicíclico de 4 a 9 miembros, y heteroarilo monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros, en donde dicho alquilo(1 a 4 átomos de carbono) está opcionalmente sustituido con, como la valencia lo permita, 1 a 3 grupos seleccionados de R^y y dicho fenilo, heterociclilo monocíclico o bicíclico de 4 a 9 miembros, y heteroarilo monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros son cada uno opcionalmente sustituido con, como la valencia lo permita, 1 a 3 grupos seleccionados de R^z; o

R⁶ y R⁷ junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un heterociclilo monocíclico o bicíclico de 4 a 14 miembros o un heteroarilo monocíclico o bicíclico de 5 a 12 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con, como la valencia lo permita, 1 a 3 grupos seleccionados de R^Q;

AA es el residuo de un aminoácido alfa o beta natural o no natural;

R^T se selecciona de alquilo(1 a 4 átomos de carbono), bencilo, y fenilo, en donde dicho fenilo está opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados de halo, alquilo(1 a 4 átomos de carbono), y haloalquilo(1 a 4 átomos de carbono);

R^Q se selecciona de halo, alquenilo(2 a 4 átomos de carbono), alquilo(1 a 4 átomos de

- carbono), alcoxi(1 a 4 átomos de carbono), haloalcoxi(1 a 4 átomos de carbono), ciano, fenilo, hidroxilo, heterociclilo de 4 a 6 miembros, heteroarilo monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros, cicloalquilo(3 a 6 átomos de carbono), oxo, imino, -O(fenilo), -C(O)R^g, -C(O)OR^e, -NHC(O)R^e, -C(O)NR^cR^d, -NR^aR^b, -S(O)R^eR^f, -S(O)₂R^f, -S(O)=NHalquilo(1 a 4 átomos de carbono), -S(O)NR^eR^f, y -S(O)₂NR^eR^f, en donde dicho alqueno(2 a 4 átomos de carbono) y alquilo(1 a 4 átomos de carbono) son cada uno opcional e independientemente sustituido con, como la valencia lo permita, 1 a 3 grupos seleccionados de R^M, y en donde dicho fenilo, heteroarilo monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros, cicloalquilo(3 a 6 átomos de carbono), y heterociclilo de 4 a 6 miembros son cada uno opcional e independientemente sustituido con, como la valencia lo permita, 1 a 3 grupos seleccionados de R^F;
- 10 R^Y se selecciona de halo, alcoxi(1 a 4 átomos de carbono), haloalcoxi(1 a 4 átomos de carbono), ciano, -C(O)R^g, -C(O)OR^e, -NHC(O)R^e, -NR^aR^b, -S(O)R^eR^f, -S(O)₂R^f, -S(O)NR^eR^f, -S(O)=NHalquilo(1 a 4 átomos de carbono), -S(O)₂NR^eR^f, hidroxilo, fenilo, heterociclilo de 4 a 6 miembros, y heteroarilo monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros, en donde dicho fenilo, heterociclilo de 4 a 6 miembros, y heteroarilo monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros son cada uno opcionalmente sustituido con, como la valencia lo permita, 1 a 3 grupos seleccionados de R^X;
- 15 R^J y R^M son cada uno independientemente seleccionado de halo, alcoxi(1 a 4 átomos de carbono), haloalcoxi(1 a 4 átomos de carbono), ciano, -C(O)R^g, -C(O)OR^e, -NHC(O)R^e, -C(O)NR^cR^d, -NR^aR^b, -S(O)R^eR^f, -S(O)₂R^f, -S(O)NR^eR^f, -S(O)=NHalquilo(1 a 4 átomos de carbono), -S(O)₂NR^eR^f, hidroxilo, fenilo, heterociclilo de 4 a 6 miembros, y heteroarilo monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros, en donde dicho fenilo, heterociclilo de 4 a 6 miembros, y heteroarilo monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros son cada uno opcionalmente sustituido con, como la valencia lo permita, 1 a 3 grupos seleccionados de R^X;
- 20 R^F, R^S, R^X, y R^Z son cada uno independientemente seleccionado de halo, ciano, alquilo(1 a 4 átomos de carbono), haloalquilo(1 a 4 átomos de carbono), -alquil(1 a 4 átomos de carbono)alcoxi(1 a 4 átomos de carbono), hidroxialquilo(1 a 4 átomos de carbono), -alquilfenilo(1 a 4 átomos de carbono), alqueno(2 a 4 átomos de carbono), haloalqueno(2 a 4 átomos de carbono), alquino(2 a 4 átomos de carbono), haloalquino(2 a 4 átomos de carbono), alcoxi(1 a 4 átomos de carbono), haloalcoxi(1 a 4 átomos de carbono), hidroxilo, oxo, imino, fenilo, -S(O)R^eR^f, -S(O)₂R^f, -S(O)=NHalquilo(1 a 4 átomos de carbono), -S(O)NR^eR^f, y -S(O)₂NR^eR^f, -C(O)OR^e, -NR^cC(O)R^e, -C(O)R^g, -C(O)NR^cR^d, y -NR^aR^b, en donde dicho fenilo y dicho fenilo para el grupo -alquilfenilo(1 a 4 átomos de carbono) son cada uno opcional e independientemente sustituido con, como la valencia lo permita 1 a 3 grupos seleccionados de halo, ciano, alquilo(1 a 10 átomos de carbono), alqueno(2 a 10 átomos de carbono), alquino(2 a 10 átomos de carbono), haloalquilo(1 a 10 átomos de carbono), alcoxi(1 a 10 átomos de carbono), y haloalcoxi(1 a 10 átomos de carbono), en donde dicho alquilo(1 a 10 átomos de carbono), alqueno(2 a 10 átomos de carbono) y alquino(2 a 10 átomos de carbono) son cada
- 35

uno opcionalmente sustituido con, como la valencia lo permita un heteroarilo monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros o un heterociclilo monocíclico o bicíclico de 4 a 10 miembros cada uno de dicho heteroarilo monocíclico y bicíclico de 5 a 10 miembros o un heterociclilo monocíclico o bicíclico de 4 a 10 miembros que está opcionalmente sustituido con oxo o un heterociclilo de 5 a 7 miembros que está
5 opcionalmente sustituido con 1 a 2 oxo; y

R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , R^f , R^g , y R^h son cada uno independientemente seleccionado de, como la valencia lo permita, hidrógeno, alquilo(1 a 4 átomos de carbono), fenilo, cicloalquilo(3 a 6 átomos de carbono), heterociclilo de 4 a 6 miembros y heteroarilo de 5 a 6 miembros, en donde dicho alquilo(1 a 4 átomos de carbono) está opcionalmente sustituido con, como la valencia lo permita, 1 a 3 grupos
10 seleccionados de R^j , y dicho fenilo, cicloalquilo(3 a 6 átomos de carbono), heterociclilo de 4 a 6 miembros, y heteroarilo de 5 a 6 miembros cada uno está independientemente sustituido opcionalmente con, como la valencia lo permita, 1 a 3 grupos seleccionados de halo, ciano, alquilo(1 a 4 átomos de carbono), haloalquilo(1 a 4 átomos de carbono), alcoxi(1 a 4 átomos de carbono), haloalcoxi(1 a 4 átomos de carbono), hidroxilo, fenilo, y bencilo.

15 **2. Definiciones**

Cuando se utiliza en conexión para describir un grupo químico que puede tener múltiples puntos de unión, un guion (-) designa el punto de unión de ese grupo a la variable a la que está definido. Por ejemplo, $-NR^cC(O)R^e$ significa que el punto de unión de este grupo se encuentra en el átomo de nitrógeno.

20 Los términos "halo" y "halógeno" se refieren a un átomo seleccionado de flúor (fluoro, F), cloro (cloro, Cl), bromo (bromo, Br) y yodo (yodo, I).

A menos que se especifique de otra forma, el término "alquilo" cuando se utiliza solo o como parte de una fracción más grande, tal como "haloalquilo", y similares, significa cadena recta o ramificada saturada radical de hidrocarbano monovalente.

25 El término "haloalquilo" incluye grupos mono, poli y perhaloalquilo en donde los halógenos se seleccionan independientemente de flúor, cloro, bromo y yodo.

"Alcoxi" significa un radical alquilo unido a través de un átomo de enlace de oxígeno, representado por $-O$ -alquilo. Por ejemplo, "(1 a 4 átomos de carbono)alcoxi" incluye metoxi, etoxi, propoxi y butoxi.

30 "Haloalcoxi" es un grupo haloalquilo que está unido a otra fracción a través de un átomo de oxígeno tal como, por ejemplo, $-OCHF_2$ o $-OCF_3$.

El término "oxo" significa el grupo $=O$.

El término "imino" significa el grupo $=NH$.

A menos que se especifique de otra forma, el término "heteroarilo" se refiere a un
35 radical aromático de 5 a 12 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, O

y S. En algunos casos, los átomos de nitrógeno en un heteroarilo pueden estar cuaternizados. El término "heteroarilo" puede usarse indistintamente con los términos "anillo heteroarilo", "grupo heteroarilo" o "heteroaromático". Un grupo heteroarilo puede ser mono- o bi-cíclico. Heteroarilo monocíclico incluye, por ejemplo, tienilo, furanilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, etc. Los heteroarilos bicíclico incluyen grupos en los que se forma un anillo heteroarilo monocíclico está fusionado a uno o más anillos arilo o heteroarilo. Los ejemplos no limitativos incluyen indolilo, benzooxazolilo, benzooxadiazolilo, indazolilo, benzimidazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenoilo, quinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, pirrolopiridinilo, pirrolopirimidinilo, pirrolopiridinilo, tienopiridinilo, tienopirimidinilo, indolizínilo, purínilo, cinolinilo, naftiridinilo y pteridinilo. Se entenderá que, cuando se especifique, los sustituyentes opcionales en un grupo heteroarilo pueden estar presentes en cualquier posición sustituible e incluyen, por ejemplo, la posición en la que está unido el heteroarilo (en donde la valencia lo permita).

A menos que se especifique de otra forma, el término "heterociclífico" significa un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4 a 12 miembros que contienen de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. Los términos "heterociclo", "heterociclífico", "anillo heterociclífico", "grupo heterocíclico", "resto heterocíclico" y "radical heterocíclico" se usan indistintamente aquí. Un anillo heterociclífico puede estar unido a su grupo pendiente en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado una estructura estable. Un grupo heterociclífico puede ser monocíclico o bicíclico (por ejemplo, un anillo bicíclico puenteado, fusionado o espiro). Los ejemplos de radicales heterocíclicos monocíclicos saturados o parcialmente insaturados incluyen, sin limitación, azetidínilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, pirrolidonilo, piperidinilo, oxazolidinilo, piperazinilo, dioxanilo, dioxolanilo, morfolinilo, dihidrofuranilo, dihidropiranilo, dihidropiridinilo, tetrahidropiridinilo, dihidropirimidinilo, tetrahidropirimidinilo, dihidrooxadiazolilo, y dihidroisoxazolilo. Los grupos heterocíclicos bicíclicos incluyen, por ejemplo, radicales heterocíclicos insaturados fusionados a otro radical heterocíclico insaturado, cicloalquilo, arilo, o anillo heteroarilo, tal como por ejemplo, benzodioxolilo, dihidrobenzodioxinilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzotiofenoilo, 5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-enilo, 6-tia-2,7-diazaespiro[3.4]octanilo, 2,6-diazaespiro[3.3]heptanilo, espiro[indolina-3,3'-pirrolidina]-ilo, tiocromanilo, y similares. Se entenderá que cuando se especifique, los sustituyentes opcionales en un grupo heterocíclico pueden estar presentes en cualquier posición sustituible e incluyen, por ejemplo, la posición en la que está unido el heterocíclico (cuando la valencia lo permita).

El término "espiro" se refiere a dos anillos que comparten un átomo de anillo (por ejemplo, carbono).

El término "fusionado" se refiere a dos anillos que comparten dos átomos de anillo adyacentes entre sí.

El término "puenteado" se refiere a dos anillos que comparten tres átomos de anillo adyacentes entre sí.

5 El término "arilo" se refiere a un sistema de anillo único o de dos anillos fusionados carbocíclicos aromáticos que contienen de 6 a 10 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen fenilo, indanilo, tetrahidronaftaleno y naftaleno. En un aspecto, el arilo es fenilo o naftaleno.

Los términos "cicloalquilo", utilizados solo o como parte de una fracción más grande, se refieren a un sistema de anillo monocíclico o bicíclico alifático cíclico saturado, como se describe
10 aquí, que tiene de, a menos que se especifique de otra forma, de 3 a 10 átomos de carbono en el anillo. Los grupos cicloalquilo monocíclicos incluyen, sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo, cicloheptenilo y ciclooctilo. Se entenderá que, cuando se especifique, los sustituyentes opcionales en un grupo cicloalquilo o cicloalifático pueden estar presentes en cualquier posición sustituible e incluyen, por ejemplo, la posición en la que está
15 unido el grupo cicloalquilo.

El "residuo de un aminoácido" es la fracción que queda después de la formación de un enlace entre un grupo reactivo en otro compuesto (por ejemplo, un grupo amino) y el ácido carboxílico en el aminoácido, después de la formación de un enlace entre un grupo reactivo en otro compuesto (por ejemplo, un ácido carboxílico) y el grupo amino en el aminoácido, o ambos. Como
20 una consecuencia de la formación de los enlaces, el ácido carboxílico en el aminoácido ya no tiene el grupo OH y en su lugar tiene un enlace entre el grupo carbonilo y el grupo reactivo en el compuesto; el grupo amino tiene solo un átomo de hidrógeno y en su lugar tiene un enlace entre el grupo reactivo en el otro compuesto y el nitrógeno del grupo amino; o ambos. Por ejemplo, el "residuo de un aminoácido alfa" se puede representar estructuralmente como $\text{NH}_2\text{CR}'\text{R}-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{NHCR}'\text{R}-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ o $-\text{NHCR}'\text{R}-\text{C}(\text{O})-$; y el "residuo de un beta aminoácido" se puede representar estructuralmente como o $\text{NH}_2\text{CR}'\text{RCH}_2-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{NHCR}'\text{RCH}_2-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ o $-\text{NHCR}'\text{RCH}_2-\text{C}(\text{O})-$, donde R' es H o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono y R es H o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados de halo, (1 a 3 átomos de carbono)alcoxi, OH, NH_2 , $-\text{NH}$ (alquilo de 1 a 4 átomos de carbono), $-\text{N}[(\text{alquilo de 1 a 4 átomos de carbono})]_2$, SH, S(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono), imino,
30 COOH , $-\text{COO}$ (alquilo de 1 a 4 átomos de carbono), $-\text{CO}$ (alquilo de 1 a 4 átomos de carbono), $-\text{CONH}$ (alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)fenilo, fenilo, y heteroarilos de 5 a 10 miembros, en donde dicho alquilo de 1 a 6 átomos de carbono también puede estar opcionalmente interrumpido por un heteroátomo de azufre o nitrógeno y en donde dicho fenilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados de OH, ciano, (alquilo de 1 a 4 átomos de carbono), y halo(alquilo de 1 a 4
35 átomos de carbono); o R se toma junto con los átomos de nitrógeno del residuo de aminoácido alfa o

beta para formar un heterociclilo de 4 a 6 miembros. Para que ocurra alfa aminoácido de origen natural (es decir, aminoácidos que se producen en la naturaleza), R' es H y R se selecciona de hidrógeno, metilo, isopropilo, -CH₂CH(CH₃)₂, -(CH₂)₂SCH₃, -CH(CH₃)(CH₂CH₃), CH₂OH, -CH(OH)(CH₃), CH₂SH, -CH₂C(O)NH₂, -(CH₂)₂C(O)NH₂, bencilo, p-hidroxibencilo, -CH₂(indolilo), -(CH₂)₄NH₂, -
 5 (CH₂)₃NHC(=NH₂)NH₂, -CH₂(imidazolilo), -(CH₂)COOH, y -(CH₂)₂COOH; o R tomados junto con el átomo de nitrógeno del residuo de aminoácido alfa o beta forma un anillo de pirrolidinilo.

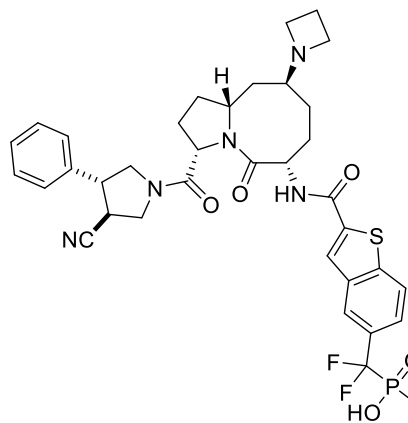
Los aminoácidos no naturales son conocidos en la técnica e incluyen, por ejemplo, aminoácidos de alfa-alquilo (por ejemplo, alfa metil), alfa-alquilalcoxi aminoácidos (por ejemplo, alfa-CH₂OCH₃), N-metil aminoácidos, homo-aminoácidos, etc.

10 Los compuestos que tienen uno o más centros quirales pueden existir en varias formas estereoisoméricas. Los estereoisómeros son compuestos que difieren solo en su disposición espacial. Los estereoisómeros incluyen todas las formas diastereoméricas, enantioméricas y epiméricas, así como racematos y mezclas de las mismas. Un "isómero geométrico" se refiere a isómeros que difieren en la orientación del grupo sustituyente en relación a un doble enlace de carbono-carbono, un anillo
 15 cicloalquilo o un sistema bicíclico con puente. Los átomos (distintos de H) en cada lado de un doble enlace de carbono-carbono pueden estar en una configuración E (los sustituyentes están en lados opuestos del doble enlace de carbono-carbono) o Z (los sustituyentes están orientados en el mismo lado). "Cis" se refiere a sustituyentes orientados en el mismo lado del anillo, mientras que "trans" se refiere a sustituyentes orientados en lados opuestos del anillo.

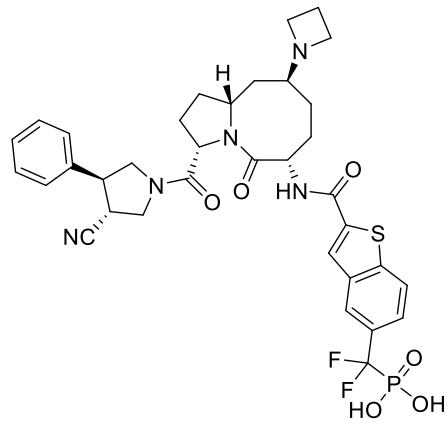
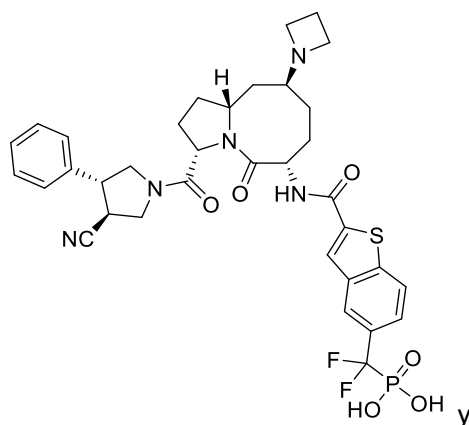
20 Cuando la configuración estereoquímica en un centro quiral en un compuesto que tiene uno o más centros quirales se describe por su nombre químico (por ejemplo, en donde la configuración se indica en el nombre químico por "R" o "S") o estructura (por ejemplo, la configuración se indica por enlaces de "cuña"), el enriquecimiento de la configuración indicada con respecto a la configuración opuesta es mayor que 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 99% o 99.9%. "Enriquecimiento
 25 de la configuración indicada con respecto a la configuración opuesta" es un porcentaje molar y se determina dividiendo el número de compuestos con la configuración estereoquímica indicada en el centro o centros quirales por el número total de todos los compuestos con la misma configuración estereoquímica o la configuración estereoquímica opuesta en una mezcla. Cuando un isómero geométrico se representa por su nombre o estructura, el enriquecimiento del isómero indicado con
 30 respecto al isómero opuesto es mayor que 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 99% o 99.9%. "Enriquecimiento del isómero indicado con respecto al isómero opuesto" es un porcentaje molar y se determina dividiendo el número de compuestos con la configuración geométrica indicada por el número total de todos los compuestos con la misma configuración geométrica o configuración geométrica opuesta en una mezcla.

Cuando un compuesto descrito se nombra o representa por su estructura sin indicar la estereoquímica, se entiende que el nombre o la estructura abarca uno de los posibles estereoisómeros o isómeros geométricos libres de los otros, o una mezcla de los estereoisómeros o isómeros geométricos abarcados.

- 5 En ciertos casos, los compuestos se aislaron y se probaron como una mezcla 1:1 de diastereómeros. En tales casos, la estereoquímica relativa se denota por el término "rel-" en el nombre del compuesto y por el uso de enlaces planos en lugar de cuñas. Por ejemplo, ((2-(((3S,6S,9S,10aR)-9-(azetidin-1-il)-3-(rel-(trans)-3-ciano-4-fenilpirrolidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrolo[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)difluorometil)ácido fosfónico, que tiene la estructura:



- 10 significa que los sustituyentes sobre el anillo de pirrolidina son trans y abarcan una mezcla de ambos diastereoisómeros



- 15 Los términos "sujeto" y "paciente" pueden usarse indistintamente, y significa un mamífero que necesita tratamiento, por ejemplo, animales de compañía (por ejemplo, perros, gatos, y similares), animales de granja (por ejemplo, vacas, cerdos, caballos, ovejas, cabras y similares) y animales de laboratorio (por ejemplo, ratas, ratones, cobayas y similares). Normalmente, el sujeto es un ser humano que necesita tratamiento.

El término "inhibir", "inhibición" o "que inhibe" incluye una disminución en la actividad de línea base de una actividad biológica o proceso.

Como se usa aquí, los términos "tratamiento", "tratar" y "que trata" se refieren a revertir, aliviar, retrasar la aparición de, o inhibir el progreso de una enfermedad o trastorno, o uno o más síntomas del mismo, como se describe aquí. En algunos aspectos, el tratamiento puede administrarse después de que se hayan desarrollado uno o más síntomas, es decir, tratamiento terapéutico. En otros aspectos, el tratamiento puede administrarse en ausencia de síntomas. Por ejemplo, el tratamiento puede administrarse a un individuo susceptible antes de la aparición de los síntomas (por ejemplo, en vista de antecedentes de síntomas y/o en vista de la exposición a un organismo en particular u otros factores de susceptibilidad), es decir, tratamiento profiláctico. El tratamiento también puede continuarse después de que los síntomas se hayan resuelto, por ejemplo, para retrasar su recurrencia.

El término "portador farmacéuticamente aceptable" se refiere a un portador, adyuvante o vehículo no tóxico que no destruye la actividad farmacológica del compuesto con el que está formulado. Los portadores, adyuvantes o vehículos farmacéuticamente aceptables que pueden usarse en las composiciones descritas en este documento incluyen, pero no se limitan a, intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas séricas, tal como albúmina sérica humana, sustancias tampón tal como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mezclas parciales de glicéridos de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tal como sulfato de protamina, hidrógeno fosfato disódico, hidrógeno fosfato de potasio, cloruro de sodio, sales de zinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinil pirrolidona, sustancias a base de celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa sódica, poliacrilatos, ceras, polímeros de bloque de polietileno-polioxipropileno, polietilenglicol y grasa de lana.

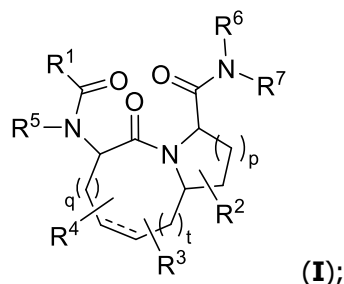
Para uso en medicamentos, las sales de los compuestos descritos en este documento se refieren a "sales farmacéuticamente aceptables" no tóxicas. Las formas de sal farmacéuticamente aceptable incluyen sales ácidas/aniónicas o básicas/catiónicas farmacéuticamente aceptables. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos descritos en este documento incluyen, por ejemplo, sales de ácidos inorgánicos (tales como ácido clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, nítrico y sulfúrico) y de ácidos orgánicos (tales como ácido acético, bencenosulfónico, benzoico, metanosulfónico y p-toluenosulfónico). Los compuestos de las presentes enseñanzas con grupos ácidos tales como ácido carboxílico pueden formar sales farmacéuticamente aceptables con bases farmacéuticamente aceptables. Las sales básicas farmacéuticamente aceptables adecuadas incluyen, por ejemplo, sales de amonio, sales de metales alcalinos (tales como sales de sodio y potasio) y sales de metales alcalinotérreos (tales como sales de magnesio y calcio). Los compuestos con un grupo amonio cuaternario también contienen un contraanión tal como cloruro, bromuro, yoduro, acetato, perclorato y similares. Otros ejemplos de dichas sales incluyen clorhidratos,

bromhidratos, sulfatos, metanosulfonatos, nitratos, benzoatos y sales con aminoácidos como el ácido glutámico.

- El término "cantidad efectiva" o "cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a una cantidad de un compuesto aquí descrito que es suficiente para lograr el efecto terapéutico deseado (tal como el tratamiento de una condición aquí descrita) bajo las condiciones de administración, por ejemplo, una dosis de entre 0.01 a 100 mg/kg de peso corporal/día.

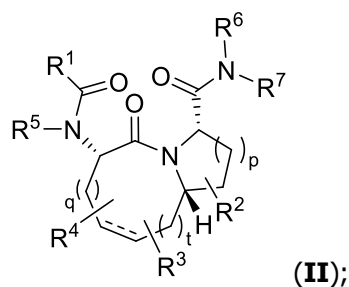
3. **Compuestos**

En una primera modalidad, se proporciona un compuesto de la Fórmula estructural **I**:



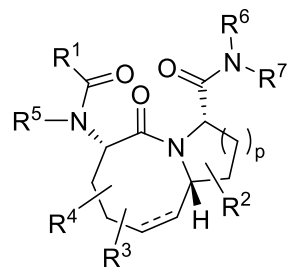
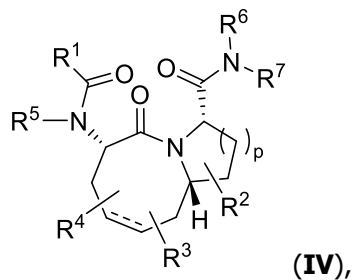
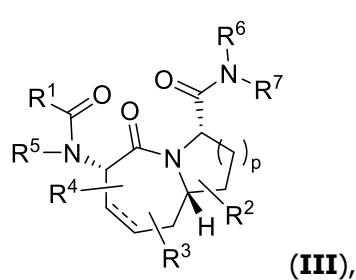
- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde las variables son como se describió anteriormente.

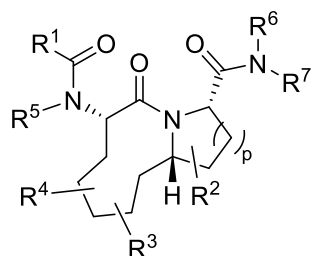
Es una segunda modalidad, el compuesto de la Fórmula **I** es de la Fórmula estructural **II**:



- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde las variables son como se describió anteriormente para la Fórmula **I**.

En una tercera modalidad, el compuesto de la Fórmula **I** es de la Fórmula estructural **III**, **IV**, **V**, o **VII**:

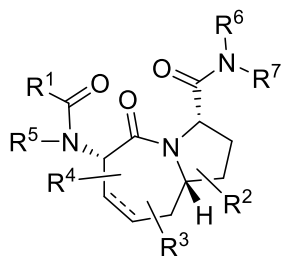




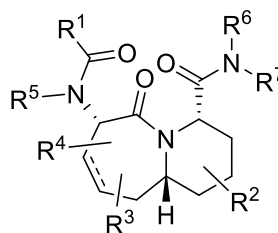
(V), o

(VII); o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde las variables son como se describió anteriormente para la Fórmula I.

En una cuarta modalidad, el compuesto de la Fórmula I es de la Fórmula estructural VIII, VIII', IX, X, XI, XII, o XIII:

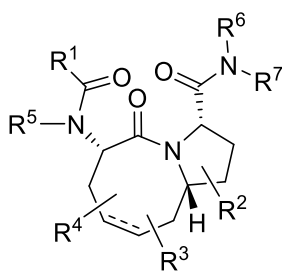


(VIII),

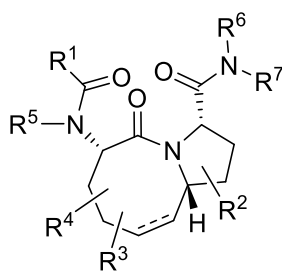


(VIII'),

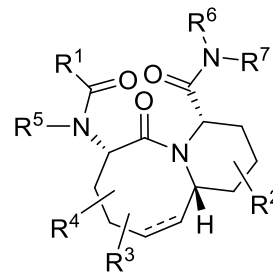
5



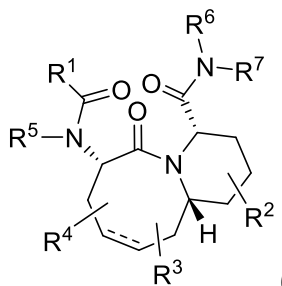
(IX),



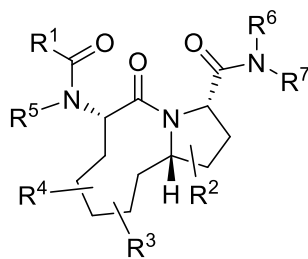
(X),



(XI),



(XII), o

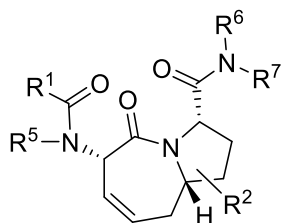


(XIII); o una sal farmacéuticamente

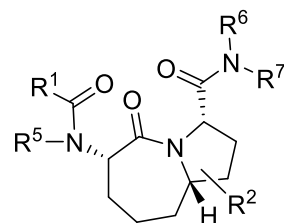
aceptable del mismo, en donde las variables son como se describió anteriormente para la Fórmula I.

En una sexta modalidad, el compuesto de la Fórmula I es de la Fórmula estructural XIV, XV, XVI, XVI', XVII, XVIII, XX, XXI, XXII, XXIII, XXIV, XXV, XXVI, XXVII, o XXVIII:

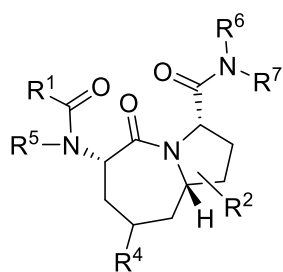
10



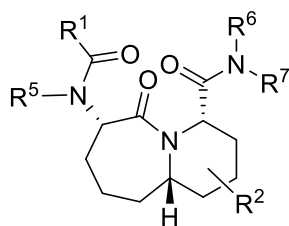
(XIV),



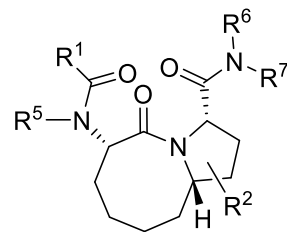
(XV),



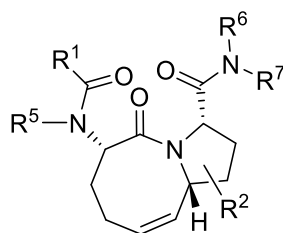
(XVI),



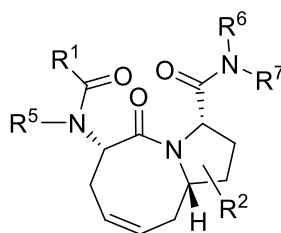
(XVI'),



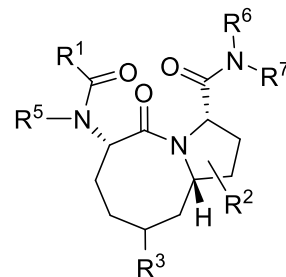
(XVII),



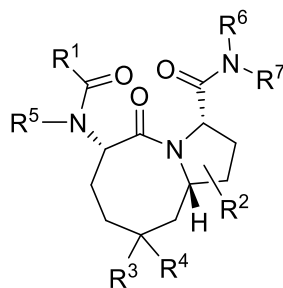
(XVIII),



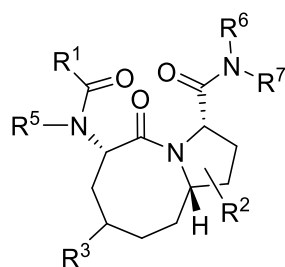
(XX),



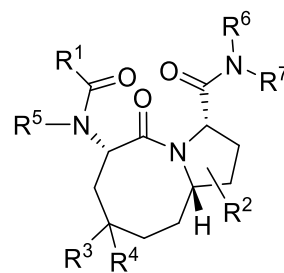
(XXI),



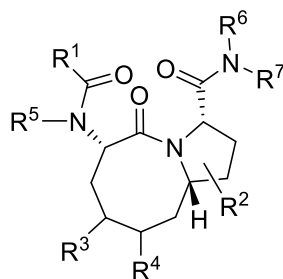
(XXII),



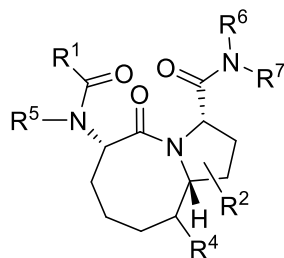
(XXIII),



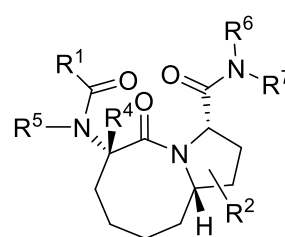
(XXIV),



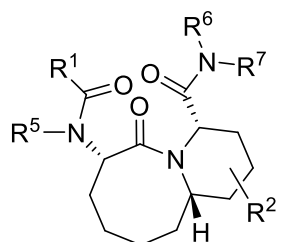
(XXV),



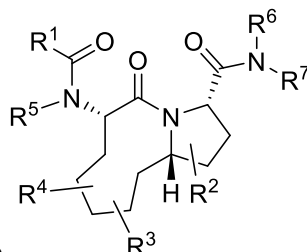
(XXVI),



(XXVII),



(XXVIII), o

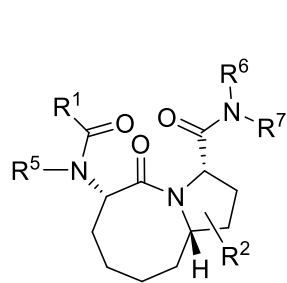


(XXIX); o una sal farmacéuticamente

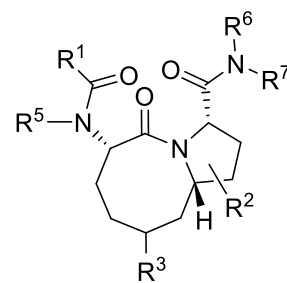
5

aceptable del mismo, en donde las variables son como se describió anteriormente para la Fórmula I.

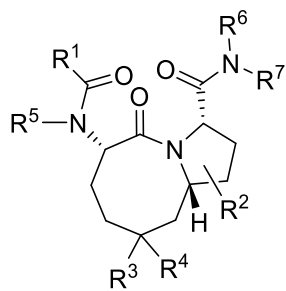
En una séptima modalidad, el compuesto de la Fórmula I es de la Fórmula estructural **XXX, XXXI, XXXII, XXXIII XXXIV, XXXV, XXXVI, o XXVII:**



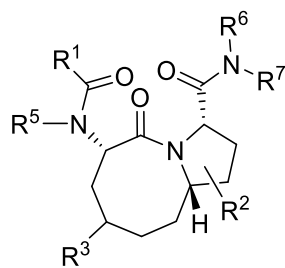
(XXX),



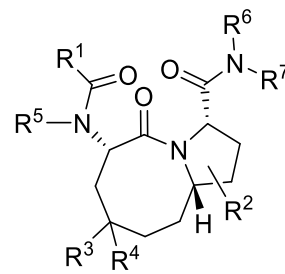
(XXXI),



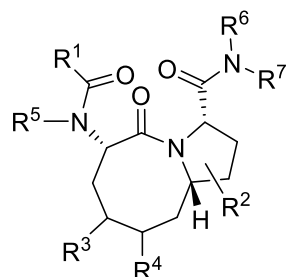
(XXXII),



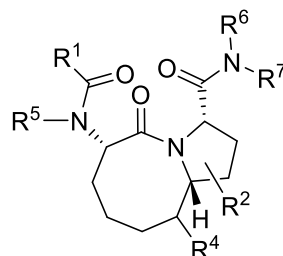
(XXXIII),



(XXXIV),

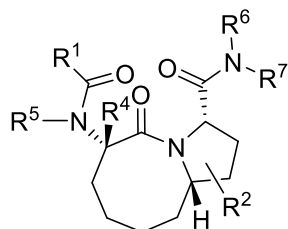


(XXXV),



(XXXVI),

o



(XXXVII); o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde las

5 variables son como se describió anteriormente para la Fórmula I.

En una octava modalidad, R³ en el compuesto de cualquiera de las Fórmulas I, II, III, IV, V, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII, XXI, XXII, XXIII, XXIV, XXV, XXIX, XXXI, XXXII, XXXIII, XXXIV, y XXXV se selecciona de hidrógeno, alquilo(1 a 4 átomos de carbono), hidroxilo, alcoxi(1 a 4 átomos de carbono), -alquilfenilo(1 a 4 átomos de carbono), y heterociclilo de 4 a 6 miembros, en donde las variables restantes son como se describió anteriormente para la Fórmula I.

10 Alternativamente, como parte de una octava modalidad, R³ en el compuesto de cualquiera de las Fórmulas I, II, III, IV, V, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII, XXI, XXII, XXIII, XXIV, XXV, XXIX, XXXI, XXXII, XXXIII, XXXIV, y XXXV se selecciona de hidrógeno, alquilo(1 a 2 átomos de carbono) hidroxilo, alcoxi(1 a 2 átomos de carbono), bencilo, y azetidínilo, en donde las variables restantes son

15 como se describió anteriormente para la Fórmula I.

En una novena modalidad, R^4 en el compuesto de cualquiera de las Fórmulas **I, II, III, IV, V, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII, XVI, XXII, XXIV, XXVI, XXIX, XXXII, XXXIV, XXXV,** y **XXXVI** se selecciona de hidrógeno alquilo(1 a 4 átomos de carbono), e hidroxilo, en donde las variables restantes son como se describió anteriormente para la Fórmula **I**.

5 En una décimo modalidad, R^3 y R^4 en el compuesto de cualquiera de las Fórmulas **I, II, III, IV, V, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII, XVI, XXI, XXII, XXIII, XXIV, XXV, XXVI, XXIX, XXXI, XXXII, XXXIII, XXXIV, XXXV,** y **XXXVI** son hidrógeno, en donde las variables restantes son como se describió anteriormente para la Fórmula **I**.

10 En una décimo primera modalidad, R^3 y R^4 en el compuesto de cualquiera de las Fórmulas **I, II, III, IV, V, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII, XVI, XXI, XXII, XXIII, XXIV, XXV, XXVI, XXIX, XXXI, XXXII, XXXIII, XXXIV, XXXV,** y **XXXVI** se toman juntos en el mismo átomo de carbono para formar a cicloalquilo(3 a 6 átomos de carbono), en donde las variables restantes son como se describió anteriormente para la Fórmula **I**. Alternativamente, como parte de una décimo primera modalidad, R^3 y R^4 en el compuesto de cualquiera de las Fórmulas **I, II, III, IV, V, VII,**
 15 **VIII, IX, X, XI, XII, XIII, XVI, XXI, XXII, XXIII, XXIV, XXV, XXVI, XXIX, XXXI, XXXII, XXXIII, XXXIV, XXXV,** y **XXXVI** se toman juntos en el mismo átomo de carbono para formar ciclopropilo, en donde las variables restantes son como se describió anteriormente para la Fórmula **I**.

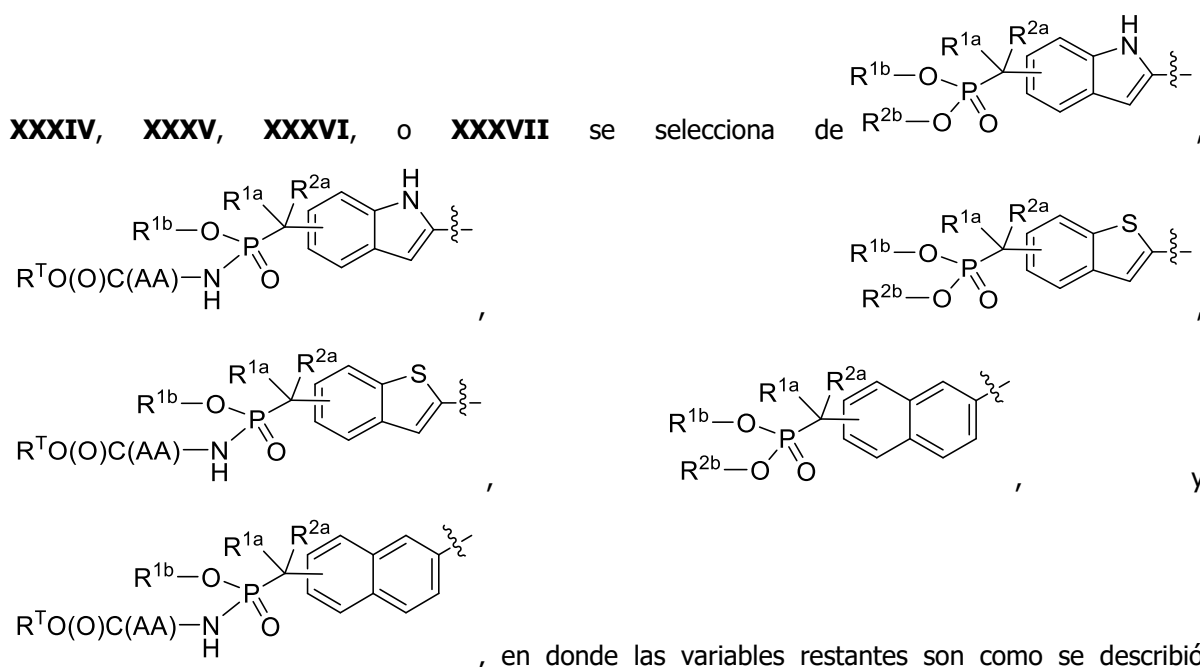
En una décimo segunda modalidad, R^2 en el compuesto de cualquiera de las Fórmulas **I, II, III, IV, V, VII, VIII, VIII', IX, X, XI, XII, XIII, XIV, XV, XVI, XVI', XVII, XVIII, XX,**
 20 **XXI, XXII, XXIII, XXIV, XXV, XXVI, XXVII, XXVIII, XXIX, XXX, XXXI, XXXII, XXXIII XXXIV, XXXV, XXXVI,** o **XXXVII** se selecciona de hidrógeno e hidroxilo, en donde las variables restantes son como se describió anteriormente para la Fórmula **I** o cualquiera de la octava a décimo primera modalidades. Alternativamente, como parte de una décimo segunda modalidad, R^2 en el compuesto de cualquiera de las Fórmulas **I, II, III, IV, V, VII, VIII, VIII', IX, X, XI, XII, XIII, XIV, XV,**
 25 **XVI, XVI', XVII, XVIII, XX, XXI, XXII, XXIII, XXIV, XXV, XXVI, XXVII, XXVIII, XXIX, XXX, XXXI, XXXII, XXXIII XXXIV, XXXV, XXXVI,** o **XXXVII** es hidrógeno, en donde las variables restantes son como se describió anteriormente para la Fórmula **I** o cualquiera de la octava a décimo primera modalidades.

En una décimo tercera modalidad, R^5 en el compuesto de cualquiera de las Fórmulas **I, II, III, IV, V, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII, XIV, XV, XVI, XVI', XVII, XVIII, VIII', XX,**
 30 **XXI, XXII, XXIII, XXIV, XXV, XXVI, XXVII, XXVIII, XXIX, XXX, XXXI, XXXII, XXXIII XXXIV, XXXV, XXXVI,** o **XXXVII** es hidrógeno, en donde las variables restantes son como se describió anteriormente para la Fórmula **I** o cualquiera de la octava a décimo segunda modalidades.

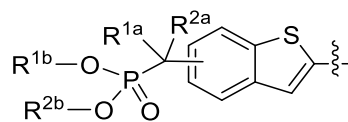
En una décimo cuarta modalidad, R^1 en el compuesto de cualquiera de las Fórmulas **I, II, III, IV, V, VII, VIII, VIII', IX, X, XI, XII, XIII, XIV, XV, XVI, XVI', XVII, XVIII, XX,**
 35

XXI, XXII, XXIII, XXIV, XXV, XXVI, XXVII, XXVIII, XXIX, XXX, XXXI, XXXII, XXXIII XXXIV, XXXV, XXXVI, o XXXVII se selecciona de heteroarilo bicíclico fusionado de 8 a 10 miembros y arilo, cada uno de los cuales está sustituido con $-\text{CR}^{1a}\text{R}^{2a}\text{P}(\text{O})\text{OR}^{1b}\text{OR}^{2b}$ o $-\text{CR}^{1a}\text{R}^{2a}\text{P}(\text{O})[\text{OR}^{1b}][\text{NH}(\text{AA})\text{C}(\text{O})\text{OR}^T]$, en donde las variables restantes son como se describió anteriormente para la Fórmula **I** o cualquiera de la octava a décimo tercera modalidades.

Alternativamente, como parte de una décimo cuarta modalidad, R^1 en el compuesto de cualquiera de las Fórmulas **I, II, III, IV, V, VII, VIII, VIII', IX, X, XI, XII, XIII, XIV, XV, XVI, XVI', XVII, XVIII, XX, XXI, XXII, XXIII, XXIV, XXV, XXVI, XXVII, XXVIII, XXIX, XXX, XXXI, XXXII, XXXIII XXXIV, XXXV, XXXVI, o XXXVII** se selecciona de benzotiofenilo, indolilo, y naftalenilo, cada uno de los cuales está sustituido con $-\text{CR}^{1a}\text{R}^{2a}\text{P}(\text{O})\text{OR}^{1b}\text{OR}^{2b}$ o $-\text{CR}^{1a}\text{R}^{2a}\text{P}(\text{O})[\text{OR}^{1b}][\text{NH}(\text{AA})\text{C}(\text{O})\text{OR}^T]$, en donde las variables restantes son como se describió anteriormente para la Fórmula **I** o cualquiera de la octava a décimo tercera modalidades. En otra alternativa, como parte de una décimo cuarta modalidad, R^1 en el compuesto de cualquiera de las Fórmulas **I, II, III, IV, V, VII, VIII, VIII', IX, X, XI, XII, XIII, XIV, XV, XVI, XVI', XVII, XVIII, XX, XXI, XXII, XXIII, XXIV, XXV, XXVI, XXVII, XXVIII, XXIX, XXX, XXXI, XXXII, XXXIII**



anteriormente para la Fórmula **I** o cualquiera de la octava a décimo tercera modalidades. Incluso en otra alternativa, como parte de una décimo cuarta modalidad, R^1 en el compuesto de cualquiera de las Fórmulas **I, II, III, IV, V, VII, VIII, VIII', IX, X, XI, XII, XIII, XIV, XV, XVI, XVI', XVII, XVIII, XX, XXI, XXII, XXIII, XXIV, XXV, XXVI, XXVII, XXVIII, XXIX, XXX, XXXI, XXXII,**



XXXIII XXXIV, XXXV, XXXVI, o XXXVII es $R^{1b}-O-P(=O)(OR^{1b})_2$, en donde las variables restantes son como se describió anteriormente para la Fórmula **I** o cualquiera de la octava a décimo tercera modalidades.

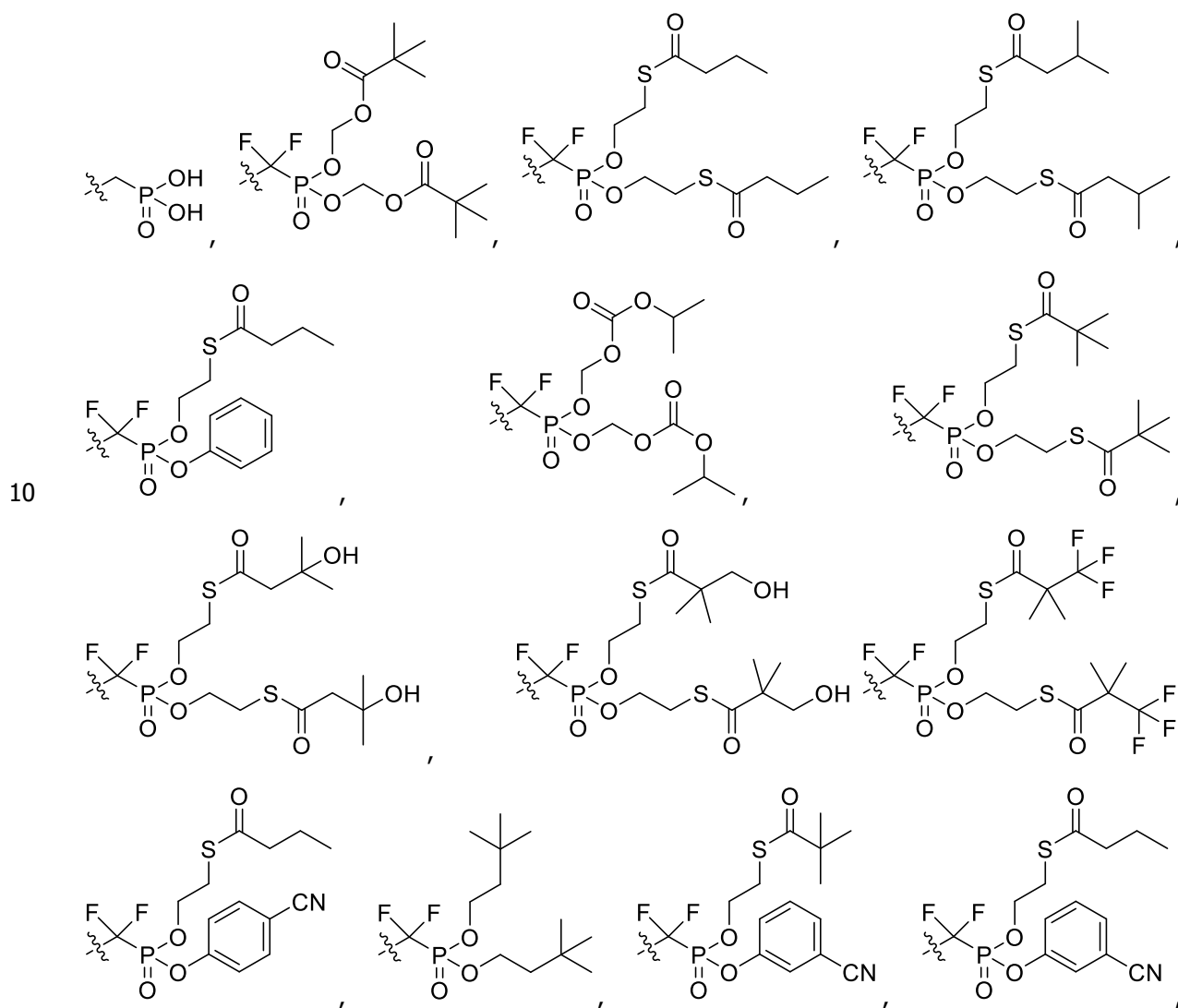
- En una décimo quinta modalidad, R^{1a} en el compuesto de cualquiera de las Fórmulas **I, II, III, IV, V, VII, VIII, VIII', IX, X, XI, XII, XIII, XIV, XV, XVI, XVI', XVII, XVIII, XX, XXI, XXII, XXIII, XXIV, XXV, XXVI, XXVII, XXVIII, XXIX, XXX, XXXI, XXXII, XXXIII XXXIV, XXXV, XXXVI, o XXXVII** es hidrógeno y R^{2a} es fluoro o R^{1a} es fluoro y R^{2a} es fluoro, en donde las variables restantes son como se describió anteriormente para la Fórmula **I** o cualquiera de la octava a décimo cuarta modalidades. Alternativamente, como parte de una décimo quinta modalidad, R^{1a} en el compuesto de cualquiera de las Fórmulas **I, II, III, IV, V, VII, VIII, VIII', IX, X, XI, XII, XIII, XIV, XV, XVI, XVI', XVII, XVIII, XX, XXI, XXII, XXIII, XXIV, XXV, XXVI, XXVII, XXVIII, XXIX, XXX, XXXI, XXXII, XXXIII XXXIV, XXXV, XXXVI, o XXXVII** es fluoro y R^{2a} es fluoro, en donde las variables restantes son como se describió anteriormente para la Fórmula **I** o cualquiera de la octava a décimo cuarta modalidades.

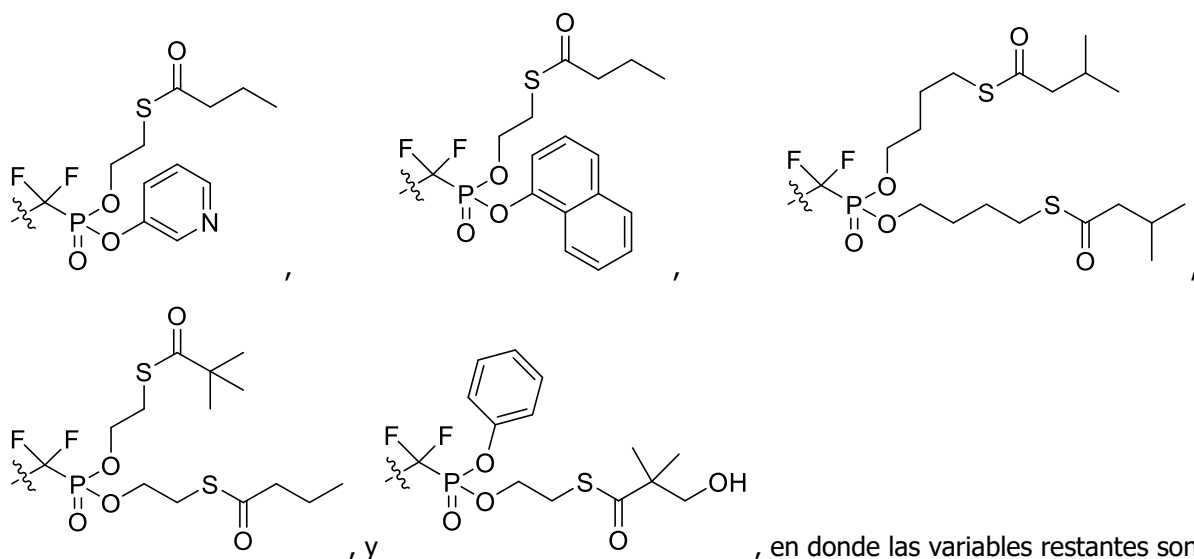
- En una décimo sexta modalidad, R^{1b} y R^{2b} en el compuesto de cualquiera de las Fórmulas **I, II, III, IV, V, VII, VIII, VIII', IX, X, XI, XII, XIII, XIV, XV, XVI, XVI', XVII, XVIII, XX, XXI, XXII, XXIII, XXIV, XXV, XXVI, XXVII, XXVIII, XXIX, XXX, XXXI, XXXII, XXXIII XXXIV, XXXV, XXXVI, o XXXVII** son cada uno independientemente seleccionado de hidrógeno, alquilo(1 a 4 átomos de carbono), -[alquilo(1 a 4 átomos de carbono)]-OC(O)-[alquilo(1 a 4 átomos de carbono)], -[alquilo(1 a 4 átomos de carbono)]-OC(O)O-[alquilo(1 a 4 átomos de carbono)], -[alquilo(1 a 4 átomos de carbono)]-SC(O)-[alquilo(1 a 4 átomos de carbono)], -[alquilo(1 a 4 átomos de carbono)]-SC(O)-[haloalquilo(1 a 4 átomos de carbono)], -[alquilo(1 a 4 átomos de carbono)]-SC(O)-[alquilo(1 a 4 átomos de carbono)]-OH, fenilo, piridinilo, y naftalenilo, en donde dicho fenilo, piridinilo, y naftalenilo son cada uno opcional e independientemente sustituido con ciano, en donde las variables restantes son como se describió anteriormente para la Fórmula **I** o cualquiera de la octava a décimo quinta modalidades. Alternativamente, como parte de una décimo sexta modalidad, R^{1b} y R^{2b} en el compuesto de cualquiera de las Fórmulas **I, II, III, IV, V, VII, VIII, VIII', IX, X, XI, XII, XIII, XIV, XV, XVI, XVI', XVII, XVIII, XX, XXI, XXII, XXIII, XXIV, XXV, XXVI, XXVII, XXVIII, XXIX, XXX, XXXI, XXXII, XXXIII XXXIV, XXXV, XXXVI, o XXXVII** son cada uno -[alquilo(1 a 4 átomos de carbono)]-OC(O)-[alquilo(1 a 4 átomos de carbono)], en donde las variables restantes son como se describió anteriormente para la Fórmula **I** o cualquiera de la octava a décimo quinta modalidades. En otra alternativa, como parte de una décimo sexta modalidad, R^{1b} y R^{2b} en el compuesto de cualquiera de las Fórmulas **I, II, III, IV, V, VII, VIII, VIII', IX, X, XI, XII, XIII,**

XIV, XV, XVI, XVI', XVII, XVIII, XX, XXI, XXII, XXIII, XXIV, XXV, XXVI, XXVII, XXVIII, XXIX, XXX, XXXI, XXXII, XXXIII, XXXIV, XXXV, XXXVI, o XXXVII son cada uno hidrógeno, en donde las variables restantes son como se describió anteriormente para la Fórmula **I** o cualquiera de la octava a décimo quinta modalidades.

5 En una décimo séptima modalidad, $-\text{CR}^{1a}\text{R}^{2a}\text{P}(\text{O})\text{OR}^{1b}\text{OR}^{2b}$ en el compuesto de cualquiera de las Fórmulas **I, II, III, IV, V, VII, VIII, VIII', IX, X, XI, XII, XIII, XIV, XV, XVI, XVI', XVII, XVIII, XX, XXI, XXII, XXIII, XXIV, XXV, XXVI, XXVII, XXVIII, XXIX, XXX, XXXI,**

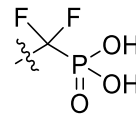
XXXII, XXXIII, XXXIV, XXXV, XXXVI, o XXXVII se selecciona de





5 en el compuesto de cualquiera de las Fórmulas **I, II, III, IV, V, VII, VIII, VIII', IX, X, XI, XII, XIII, XIV, XV, XVI, XVI', XVII, XVIII, XX, XXI, XXII, XXIII, XXIV, XXV, XXVI, XXVII, XXVIII, XXIX, XXX, XXXI, XXXII, XXXIII, XXXIV, XXXV, XXXVI, o XXXVII** es

donde las variables restantes son como se describió anteriormente para la Fórmula **I** o cualquiera de la octava a décimo sexta modalidades.



10 En una décimo octava modalidad, $-\text{NH}[\text{AA}]\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{T}}$ en el compuesto de cualquiera de las Fórmulas **I, II, III, IV, V, VII, VIII, VIII', IX, X, XI, XII, XIII, XIV, XV, XVI, XVI', XVII, XVIII, XX, XXI, XXII, XXIII, XXIV, XXV, XXVI, XXVII, XXVIII, XXIX, XXX, XXXI, XXXII, XXXIII, XXXIV, XXXV, XXXVI, o XXXVII** es $-\text{NHC}(\text{R}')(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{T}}$ o $-\text{NHC}(\text{R}')(\text{R})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{T}}$, en donde R' es hidrógeno, alquilo(1 a 3 átomos de carbono), o alquil(1 a 3 átomos de carbono)alcoxi(1 a 3 átomos de carbono) y R se selecciona de hidrógeno, metilo, isopropilo, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-(\text{CH}_2)_2\text{SCH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, CH_2OH , $-\text{CH}(\text{OH})(\text{CH}_3)$, CH_2SH , $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, bencilo, p-hidroxibencilo, $-\text{CH}_2(\text{indolilo})$, $-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_3\text{NHC}(=\text{NH}_2)\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2(\text{imidazolilo})$, $-(\text{CH}_2)\text{COOH}$, y $-(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$; o R tomados junto con el átomo de nitrógeno de $-\text{NHC}(\text{R}')(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{T}}$ o $-\text{NHC}(\text{R}')(\text{R})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{T}}$ forma un anillo de pirrolidinilo, en donde las variables restantes son como se describió anteriormente para la Fórmula **I** o cualquiera de la octava a décimo séptima modalidades.

20 En una décimo novena modalidad, R^7 en el compuesto de cualquiera de las Fórmulas **I, II, III, IV, V, VII, VIII, VIII', IX, X, XI, XII, XIII, XIV, XV, XVI, XVI', XVII, XVIII, XX, XXI, XXII, XXIII, XXIV, XXV, XXVI, XXVII, XXVIII, XXIX, XXX, XXXI, XXXII, XXXIII, XXXIV, XXXV, XXXVI, o XXXVII** se selecciona de alquilo(1 a 4 átomos de carbono), fenilo, heterociclilo

- monocíclico de 5 o 6 miembros, heterociclilo bicíclico fusionado de 9 o 10 miembros, heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, y heteroarilo bicíclico fusionado de 9 o 10 miembros, en donde dicho alquilo(1 a 4 átomos de carbono) está opcionalmente sustituido con, como la valencia lo permita, 1 a 3 grupos seleccionados de R^Y y dicho fenilo, heterociclilo monocíclico de 5 o 6 miembros, heterociclilo bicíclico fusionado de 9 o 10 miembros, heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, y heteroarilo bicíclico fusionado de 9 o 10 miembros son cada uno opcionalmente sustituido con, como la valencia lo permita, 1 a 3 grupos seleccionados de R^Z , y en donde las variables restantes son como se describió anteriormente para la Fórmula **I** o cualquiera de la octava a décimo cuarta y décimo octava modalidades. Alternativamente, como parte de una décimo novena modalidad, R^7 en el compuesto de cualquiera de las Fórmulas **I, II, III, IV, V, VII, VIII, VIII', IX, X, XI, XII, XIII, XIV, XV, XVI, XVI', XVII, XVIII, XX, XXI, XXII, XXIII, XXIV, XXV, XXVI, XXVII, XXVIII, XXIX, XXX, XXXI, XXXII, XXXIII XXXIV, XXXV, XXXVI, o XXXVII** se selecciona de alquilo(1 a 4 átomos de carbono), fenilo, pirrolidinilo, tiocromanilo, dihidrobenzo[b]tiofenilo, piridinilo, indazolilo, cinolinilo, y quinolinilo, en donde dicho alquilo(1 a 4 átomos de carbono) está opcionalmente sustituido con, como la valencia lo permita, 1 a 3 grupos seleccionados de R^Y y dicho fenilo, pirrolidinilo, tiocromanilo, dihidrobenzo[b]tiofenilo, piridinilo, indazolilo, cinolinilo, y quinolinilo son cada uno opcionalmente sustituido con, como la valencia lo permita, 1 a 3 grupos seleccionados de R^Z , en donde las variables restantes son como se describió anteriormente para la Fórmula **I** o cualquiera de la octava a décimo octava modalidades.
- En una vigésima modalidad, R^Y en el compuesto de cualquiera de las Fórmulas **I, II, III, IV, V, VII, VIII, VIII', IX, X, XI, XII, XIII, XIV, XV, XVI, XVI', XVII, XVIII, XX, XXI, XXII, XXIII, XXIV, XXV, XXVI, XXVII, XXVIII, XXIX, XXX, XXXI, XXXII, XXXIII XXXIV, XXXV, XXXVI, o XXXVII** se selecciona de halo, hidroxilo, fenilo, heterociclilo de 4 a 6 miembros, y heteroarilo monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros, en donde dicho fenilo, heterociclilo de 4 a 6 miembros, y heteroarilo monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros son cada uno opcionalmente sustituido con, como la valencia lo permita, 1 a 3 grupos seleccionados de R^X , en donde las variables restantes son como se describió anteriormente para la Fórmula **I** o cualquiera de la octava a décimo novena modalidades. Alternativamente, como parte de una vigésima modalidad, R^Y en el compuesto de cualquiera de las Fórmulas **I, II, III, IV, V, VII, VIII, VIII', IX, X, XI, XII, XIII, XIV, XV, XVI, XVI', XVII, XVIII, XX, XXI, XXII, XXIII, XXIV, XXV, XXVI, XXVII, XXVIII, XXIX, XXX, XXXI, XXXII, XXXIII XXXIV, XXXV, XXXVI, o XXXVII** se selecciona de halo, hidroxilo, heterociclilo de 4 a 6 miembros, y heteroarilo monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros, en donde dicho heterociclilo de 4 a 6 miembros, y heteroarilo monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros son cada uno opcionalmente sustituido con, como la valencia lo permita, 1 a 3 grupos seleccionados de

R^X , en donde las variables restantes son como se describió anteriormente para la Fórmula **I** o cualquiera de la octava a décimo novena modalidades.

Una vigésimo primera modalidad, R^Y en el compuesto de cualquiera de las Fórmulas **I, II, III, IV, V, VII, VIII, VIII', IX, X, XI, XII, XIII, XIV, XV, XVI, XVI', XVII, XVIII, XX, XXI, XXII, XXIII, XXIV, XXV, XXVI, XXVII, XXVIII, XXIX, XXX, XXXI, XXXII, XXXIII, XXXIV, XXXV, XXXVI**, o **XXXVII** se selecciona de $-C(O)NH_2$, $-C(O)N$ alquil(1 a 4 átomos de carbono)[fenilo]₂, hidroxilo, fenilo, imidazolilo, 1,2-dihidropiridinilo, piridinilo, y pirazolo[3,4-b]piridinilo, en donde dicho fenilo, imidazolilo, 1,2-dihidropiridinilo, piridinilo, y pirazolo[3,4-b]piridinilo son cada uno opcionalmente sustituido con, como la valencia lo permita, 1 a 3 grupos seleccionados de R^X , en donde las variables restantes son como se describió anteriormente para la Fórmula **I** o cualquiera de la octava a vigésima modalidades. Alternativamente, como parte de una vigésimo primera modalidad, R^Y en el compuesto de cualquiera de las Fórmulas **I, II, III, IV, V, VII, VIII, VIII', IX, X, XI, XII, XIII, XIV, XV, XVI, XVI', XVII, XVIII, XX, XXI, XXII, XXIII, XXIV, XXV, XXVI, XXVII, XXVIII, XXIX, XXX, XXXI, XXXII, XXXIII, XXXIV, XXXV, XXXVI**, o **XXXVII** se selecciona de hidroxilo, imidazolilo, 1,2-dihidropiridinilo, piridinilo, y pirazolo[3,4-b]piridinilo, en donde dicho fenilo, imidazolilo, 1,2-dihidropiridinilo, piridinilo, y pirazolo[3,4-b]piridinilo son cada uno opcionalmente sustituido con, como la valencia lo permita, 1 a 3 grupos seleccionados de R^X , en donde las variables restantes son como se describió anteriormente para la Fórmula **I** o cualquiera de la octava a vigésima modalidades.

En una vigésimo segunda modalidad, R^Z en el compuesto de cualquiera de las Fórmulas **I, II, III, IV, V, VII, VIII, VIII', IX, X, XI, XII, XIII, XIV, XV, XVI, XVI', XVII, XVIII, XX, XXI, XXII, XXIII, XXIV, XXV, XXVI, XXVII, XXVIII, XXIX, XXX, XXXI, XXXII, XXXIII, XXXIV, XXXV, XXXVI**, o **XXXVII** se selecciona de fenilo, $-C(O)$ alquilo(1 a 4 átomos de carbono), hidroxilo, alquilo(1 a 4 átomos de carbono), halo, ciano, y alcoxi(1 a 4 átomos de carbono), en donde las variables restantes son como se describió anteriormente para la Fórmula **I** o cualquiera de la octava a vigésimo primera modalidades.

En una vigésimo tercera modalidad, R^6 y R^7 en el compuesto de cualquiera de las Fórmulas **I, II, III, IV, V, VII, VIII, VIII', IX, X, XI, XII, XIII, XIV, XV, XVI, XVI', XVII, XVIII, XX, XXI, XXII, XXIII, XXIV, XXV, XXVI, XXVII, XXVIII, XXIX, XXX, XXXI, XXXII, XXXIII, XXXIV, XXXV, XXXVI**, o **XXXVII** junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman heterociclilo monocíclico de 4 a 6 miembros, heterociclilo bicíclico espiro de 7 a 13 miembros, o heterociclilo bicíclico fusionado de 9 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con, como la valencia lo permita, 1 a 3 grupos seleccionados de R^Q , en donde las variables restantes son como se describió anteriormente para la Fórmula **I** o cualquiera de la octava a décimo octava modalidades. Alternativamente, como parte de una vigésimo tercera modalidad, R^6 y R^7 en el compuesto de cualquiera de las Fórmulas **XVI'**, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos

forman pirrolidinilo, azetidinilo, piperazinilo, 5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-enilo, 6-tia-2,7-diazaespiro[3.4]octanilo, 2-tia-6-azaespiro[3.3]heptanilo, 4-azaespiro[2.4]heptanilo, espiro[indolina-3,3'-pirrolidinilo], o 1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,6-naftiridinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con, como la valencia lo permita, 1 a 3 grupos seleccionados de R^Q , en donde las variables restantes son como se describió anteriormente para la Fórmula **I** o cualquiera de la octava a décimo octava modalidades. En otra alternativa, como parte de una décimo tercera modalidad, R^6 y R^7 en el compuesto de cualquiera de las Fórmulas **XVI'**, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman pirrolidinilo o azetidinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con, como la valencia lo permita, 1 a 3 grupos seleccionados de R^Q , en donde las variables restantes son como se describió anteriormente para la Fórmula **I** o cualquiera de la octava a décimo octava modalidades.

En una vigésimo cuarta modalidad, R^Q en el compuesto de cualquiera de las Fórmulas **I, II, III, IV, V, VII, VIII, VIII', IX, X, XI, XII, XIII, XIV, XV, XVI, XVI', XVII, XVIII, XX, XXI, XXII, XXIII, XXIV, XXV, XXVI, XXVII, XXVIII, XXIX, XXX, XXXI, XXXII, XXXIII, XXXIV, XXXV, XXXVI, o XXXVII** se selecciona de halo, alqueno(2 a 4 átomos de carbono), alquilo(1 a 4 átomos de carbono), ciano, fenilo, hidroxilo, heterociclilo de 4 a 6 miembros, heteroarilo monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros, cicloalquilo(3 a 6 átomos de carbono), oxo, imino, -O(fenilo), -C(O) R^g , -NHC(O) R^e , -S(O)=NHalquilo(1 a 4 átomos de carbono), y -S(O) $_2$ NR $^eR^f$, en donde dicho alqueno(2 a 4 átomos de carbono) y alquilo(1 a 4 átomos de carbono) son cada uno opcional e independientemente sustituido con, como la valencia lo permita, 1 a 3 grupos seleccionados de R^M , y en donde dicho fenilo, heterociclilo de 4 a 6 miembros, heteroarilo monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros, y cicloalquilo(3 a 6 átomos de carbono) son cada uno opcional e independientemente sustituido con, como la valencia lo permita, 1 a 3 grupos seleccionados de R^F , en donde las variables restantes son como se describió anteriormente para la Fórmula **I** o cualquiera de la octava a vigésimo tercera modalidades. Alternativamente, como parte de una vigésimo cuarta modalidad, R^Q en el compuesto de cualquiera de las Fórmulas **I, II, III, IV, V, VII, VIII, VIII', IX, X, XI, XII, XIII, XIV, XV, XVI, XVI', XVII, XVIII, XX, XXI, XXII, XXIII, XXIV, XXV, XXVI, XXVII, XXVIII, XXIX, XXX, XXXI, XXXII, XXXIII, XXXIV, XXXV, XXXVI, o XXXVII** se selecciona de halo, alqueno(2 a 4 átomos de carbono), alquilo(1 a 4 átomos de carbono), ciano, fenilo, hidroxilo, morfolinilo, dihidropiridinilo, tetrahydro-2H-tiopiranilo, piridinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, triazolilo, indazolilo, benzoimidazolilo, pirazolo[3,4-b]piridinilo, ciclohexilo, ciclopropilo, oxo, imino, -O(fenilo), -C(O) R^g , -NHC(O) R^e , -S(O)=NHalquilo(1 a 4 átomos de carbono), y -S(O) $_2$ NR $^eR^f$, en donde dicho alqueno(2 a 4 átomos de carbono) y alquilo(1 a 4 átomos de carbono) son cada uno opcional e independientemente sustituido con, como la valencia lo permita, 1 a 3 grupos seleccionados de R^M , y en donde dicho fenilo, morfolinilo, dihidropiridinilo, tetrahydro-2H-tiopiranilo, piridinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, triazolilo, indazolilo, benzoimidazolilo, pirazolo[3,4-b]piridinilo, ciclohexilo, y ciclopropilo son cada uno opcional

e independientemente sustituido con, como la valencia lo permita, 1 a 3 grupos seleccionados de R^F , en donde las variables restantes son como se describió anteriormente para la Fórmula **I** o cualquiera de la octava a vigésimo tercera modalidades.

En una vigésimo quinta modalidad, R^M en el compuesto de cualquiera de las Fórmulas **I, II, III, IV, V, VII, VIII, VIII', IX, X, XI, XII, XIII, XIV, XV, XVI, XVI', XVII, XVIII, XX, XXI, XXII, XXIII, XXIV, XXV, XXVI, XXVII, XXVIII, XXIX, XXX, XXXI, XXXII, XXXIII, XXXIV, XXXV, XXXVI**, o **XXXVII** se selecciona de heterociclilo de 4 a 6 miembros, heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros, $-S(O)=N$ Halquilo(1 a 4 átomos de carbono), ciano, y fenilo, en donde dicho heterociclilo de 4 a 6 miembros, heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros, y fenilo son cada uno opcionalmente sustituido con, como la valencia lo permita, 1 a 3 grupos seleccionados de R^X , en donde las variables restantes son como se describió anteriormente para la Fórmula **I** o cualquiera de la octava a vigésimo cuarta modalidades. Alternativamente, como parte de una vigésimo quinta modalidad, R^M en el compuesto de cualquiera de las Fórmulas **I, II, III, IV, V, VII, VIII, VIII', IX, X, XI, XII, XIII, XIV, XV, XVI, XVI', XVII, XVIII, XX, XXI, XXII, XXIII, XXIV, XXV, XXVI, XXVII, XXVIII, XXIX, XXX, XXXI, XXXII, XXXIII, XXXIV, XXXV, XXXVI**, o **XXXVII** se selecciona de tetrahidropiraniilo, pirazolilo, $-S(O)=N$ Halquilo(1 a 4 átomos de carbono), ciano, y fenilo, en donde dicho tetrahidropiraniilo, pirazolilo, y fenilo son cada uno opcionalmente sustituido con, como la valencia lo permita, 1 a 3 grupos seleccionados de R^X , en donde las variables restantes son como se describió anteriormente para la Fórmula **I** o cualquiera de la octava a vigésimo cuarta modalidades.

Un una vigésimo sexta modalidad, R^X en el compuesto de cualquiera de las Fórmulas **I, II, III, IV, V, VII, VIII, VIII', IX, X, XI, XII, XIII, XIV, XV, XVI, XVI', XVII, XVIII, XX, XXI, XXII, XXIII, XXIV, XXV, XXVI, XXVII, XXVIII, XXIX, XXX, XXXI, XXXII, XXXIII, XXXIV, XXXV, XXXVI**, o **XXXVII** se selecciona de alquilo(1 a 4 átomos de carbono), alcoxi(1 a 4 átomos de carbono), y oxo, en donde las variables restantes son como se describió anteriormente para la Fórmula **I** o cualquiera de la octava a vigésimo quinta modalidades.

En una vigésimo séptima modalidad, R^F en el compuesto de cualquiera de las Fórmulas **I, II, III, IV, V, VII, VIII, VIII', IX, X, XI, XII, XIII, XIV, XV, XVI, XVI', XVII, XVIII, XX, XXI, XXII, XXIII, XXIV, XXV, XXVI, XXVII, XXVIII, XXIX, XXX, XXXI, XXXII, XXXIII, XXXIV, XXXV, XXXVI**, o **XXXVII** se selecciona de halo, alquilo(1 a 4 átomos de carbono), hidroxialquilo(1 a 4 átomos de carbono), alcoxi(1 a 4 átomos de carbono), alquinilo(2 a 4 átomos de carbono), ciano, oxo, e imino, en donde las variables restantes son como se describió anteriormente para la Fórmula **I** o cualquiera de la octava a vigésimo sexta modalidades.

En una vigésimo octava modalidad, R^9 en el compuesto de cualquiera de las Fórmulas **I, II, III, IV, V, VII, VIII, VIII', IX, X, XI, XII, XIII, XIV, XV, XVI, XVI', XVII, XVIII, XX, XXI, XXII, XXIII, XXIV, XXV, XXVI, XXVII, XXVIII, XXIX, XXX, XXXI, XXXII, XXXIII, XXXIV**,

XXXV, XXXVI, o XXXVII se selecciona de alquilo(1 a 4 átomos de carbono), morfolinilo, imidazolilo, bencilo, y ciclopropilo, en donde las variables restantes son como se describió anteriormente para la Fórmula **I** o cualquiera de la octava a vigésimo séptima modalidades.

5 In a twenty-ninth modalidad, R^e y R^f en el compuesto de cualquiera de las Fórmulas **I, II, III, IV, V, VII, VIII, VIII', IX, X, XI, XII, XIII, XIV, XV, XVI, XVI', XVII, XVIII, XX, XXI, XXII, XXIII, XXIV, XXV, XXVI, XXVII, XXVIII, XXIX, XXX, XXXI, XXXII, XXXIII XXXIV, XXXV, XXXVI, o XXXVII** son cada uno independientemente seleccionado de alquilo(1 a 4 átomos de carbono) y haloalquilo(1 a 4 átomos de carbono), en donde las variables restantes son como se describió anteriormente para la Fórmula **I** o cualquiera de la octava a vigésima octava modalidades.

10 En una trigésima modalidad, R^c y R^d en el compuesto de cualquiera de las Fórmulas **I, II, III, IV, V, VII, VIII, VIII', IX, X, XI, XII, XIII, XIV, XV, XVI, XVI', XVII, XVIII, XX, XXI, XXII, XXIII, XXIV, XXV, XXVI, XXVII, XXVIII, XXIX, XXX, XXXI, XXXII, XXXIII XXXIV, XXXV, XXXVI, o XXXVII** son cada uno independientemente seleccionado de hidrógeno y alquilo(1 a 4 átomos de carbono), en donde las variables restantes son como se describió anteriormente para la
15 Fórmula **I** o cualquiera de la octava a vigésimo novena modalidades. Los compuestos que tienen la Fórmula **I** se describen además en la Ejemplificación y se incluyen en la presente descripción. Se incluyen las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos así como las formas neutrales.

4. Usos, Formulación y Administración

20 Los compuestos y composiciones aquí descritos son generalmente útiles para modular la actividad de proteínas STAT, en particular STAT3 y/o STAT6. En algunos aspectos, los compuestos, sales farmacéuticas aceptables, y composiciones farmacéuticas aquí descritos inhiben la actividad de STAT3 y/o STAT6.

25 En algunos aspectos, los compuestos y composiciones farmacéuticas aquí descritos son útiles en una condición en respuesta a la modulación de STAT3 y/o STAT6. De esa forma, se proporcionan aquí métodos para tratar una condición en respuesta a la modulación (por ejemplo, inhibición) de STAT3 y/o STAT6 en un sujeto, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto aquí descrito, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que comprende un compuesto descrito o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 También se proporciona el uso de un compuesto aquí descrito, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que comprende un compuesto descrito o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la elaboración de un medicamento para tratar una condición en respuesta a la modulación (por ejemplo, inhibición) de STAT3 y/o STAT6. También se proporciona un compuesto aquí descrito, o una sal farmacéuticamente
35 aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que comprende un compuesto descrito o sal

farmacéuticamente aceptable del mismo, para usarse en el tratamiento de una condición en respuesta a la modulación (por ejemplo, inhibición) de STAT3 y/o STAT6.

En un aspecto, la condición en respuesta a la modulación (por ejemplo, inhibición) de STAT3 y/o STAT6 incluyen, pero no se limitan a, cáncer, un trastorno neurodegenerativo, una enfermedad viral, una enfermedad autoinmune, un trastorno inflamatorio, un trastorno hereditario, una enfermedad relacionada con las hormonas, un trastorno metabólico, condiciones asociadas con el trasplante de órganos, trastornos de inmunodeficiencia, un trastorno óseo destructivo, un trastorno proliferativo, una enfermedad infecciosa, una condición asociada con la muerte celular, agregación plaquetaria inducida por trombina, enfermedad hepática, condiciones inmunes patológicas que involucran la activación de células T, un trastorno cardiovascular o un trastorno de CNS.

En otro aspecto, la condición en respuesta a la modulación (por ejemplo, inhibición) de STAT3 y/o STAT6 incluyen, pero no se limitan a, cáncer (ver, por ejemplo, Turkson & Jove, *Oncogene* 2000, 19:6613-6626), diabetes (ver, por ejemplo, Gurzov y otros, *FEBS* 2016, 283:3002), enfermedad cardiovascular (ver, por ejemplo, Grote y otros, *Vasc. Pharmacol.* 2005, 43:2005), enfermedad viral (ver, por ejemplo, Gao y otros, *J Hepatol.* 2012, 57(2):430), enfermedades autoinmunes tal como lupus (ver, por ejemplo, Goropevsek y otros, *Clin. Rev. Alleg. & Immun.* 2017, 52(2):164), y artritis reumatoide (ver, por ejemplo, Walquer & Smith, *J. Rheumat.* 2005, 32(9): 1650), síndromes autoinflamatorios (ver, por ejemplo, Rauch y otros, *Jak-Stat* 2013, 2(l):e23820), aterosclerosis (ver, por ejemplo, Ortiz-Munoz y otros, *Arterio., Thrombo., Vasc. Bio.* 2009, 29:525), psoriasis (ver, por ejemplo, y res y otros, *Exp. Derm.* 2013, 22(5):323), trastornos alérgicos (ver, por ejemplo, Oh y otros, *Eur. Respir. Rev.* 2019, 19(115):46), enfermedad inflamatoria intestinal (ver, por ejemplo, Sugimoto, *World J Gastroenterol.* 2008, 14(33):5110), inflamación (ver, por ejemplo, Tamiya y otros, *Arterio. Thrombo., Vasc. Bio.* 2011, 31:980), gota aguda y crónica, artritis gotosa, trastornos neurológicos (ver, por ejemplo, Campbell, *Brain Res. Rev.* 2005, 48(2): 166), síndrome metabólico, trastornos de inmunodeficiencia tal como AIDS y HIV (ver, por ejemplo, O'Shea y otros, *N. Engl. J. Med.* 2013, 368:161), trastornos óseos destructivos (ver, por ejemplo, Jatiani y otros, *Genes & Can.* 2011, 1(10):979), osteoartritis, trastornos proliferativos, macroglobulinemia de Waldenström (ver, por ejemplo, Hodge y otros, *Blood* 2014, 123(7):1055), enfermedades infecciosas, afecciones asociadas con la muerte celular, afecciones inmunes patológicas que implican la activación de células T y trastornos del sistema nervioso central.

Trastornos proliferativos, incluyen, pero no se limitan a un tumor benigno o maligno, tumor sólido, tumor líquido, carcinoma de cerebro, riñón, hígado, glándula suprarrenal, vejiga, mama, estómago, tumores gástricos, ovarios, colon, recto, próstata, páncreas, pulmón, vagina, cérvix, testículo, tracto genitourinario, esófago, laringe, piel, hueso o tiroides, sarcoma, glioblastomas, neuroblastomas, mieloma múltiple, cáncer gastrointestinal, especialmente carcinoma de colon o

adenoma colorrectal, un tumor de cuello y cabeza, una hiperproliferación epidérmica, psoriasis, hiperplasia de próstata, una neoplasia, una neoplasia de carácter epitelial, adenoma, adenocarcinoma, queratoacantoma, carcinoma epidermoide, carcinoma de células grandes, carcinoma de pulmón de células no pequeñas, linfomas, Hodgkins y no Hodgkins, un carcinoma mamario, carcinoma folicular, carcinoma indiferenciado, carcinoma papilar, seminoma, melanoma, un trastorno impulsado por IL-I, un trastorno impulsado por MyD88, mieloma múltiple indolente o latente, o neoplasias hematológicas (incluidas leucemia, linfoma difuso de células B grandes (DLBCL), DLBCL ABC, leucemia linfocítica crónica (CLL), linfoma linfocítico crónico, linfoma de efusión primaria, linfoma/leucemia de Burkitt, leucemia linfocítica aguda, leucemia prolinfocítica de células B, linfoma linfoplasmocítico, macroglobulinemia de Waldenström (WM), linfoma de la zona marginal esplénica, mieloma múltiple, plasmocitoma, linfoma intravascular de células B grandes).

En algunas modalidades, el cáncer a tratar se selecciona de glioma, cáncer de mama, cáncer de próstata, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, melanomas de piel, cáncer de ovario, tumores malignos de la vaina del nervio periférico (MPNST, por sus siglas en inglés), y cáncer de páncreas. En otras modalidades, el cáncer a tratar es cáncer seleccionado entre glioma, cáncer de mama, cáncer de próstata, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, melanomas de la piel, cáncer de ovario, tumores malignos del sistema nervioso periférico (MPNST), cáncer de páncreas, cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) que incluye NSCLC con mutación de EGFR, cáncer urotelial, cáncer de hígado, cáncer de los conductos biliares, cáncer de riñón, cáncer de colon, cáncer de esófago, cáncer gástrico, tumores del estroma gastrointestinal, y las neoplasias hematológicas incluyen linfomas, leucemias, mielomas, neoplasias mieloproliferativas y síndromes mielodisplásicos. En otras modalidades, el cáncer se selecciona de tumores sólidos (por ejemplo, cáncer de próstata, cáncer renal, cáncer hepático, cáncer de páncreas, cáncer gástrico, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cánceres de cabeza y cuello, cáncer de tiroides, glioblastoma, sarcoma de Kaposi, enfermedad de Castleman, leiomiomas uterino, melanoma etc.), cánceres hematológicos (por ejemplo, linfoma, leucemia tal como leucemia linfoblástica aguda (LLA, por sus siglas en inglés), leucemia mielógena aguda (AML, por sus siglas en inglés) o mieloma múltiple), y cáncer de piel tal como linfoma cutáneo de células T (CTCL, por sus siglas en inglés) y linfoma cutáneo de células B. Ejemplos de CTCL incluyen el síndrome de Sezary y la micosis fungoide.

Los compuestos, sales y composiciones aquí descritos también son útiles en el tratamiento de enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias, que resultan, por ejemplo, en la reducción del daño tisular, la inflamación de las vías respiratorias, la hiperreactividad bronquial, la remodelación o la progresión de la enfermedad. Las enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias incluyen el asma de cualquier tipo o génesis, incluyendo tanto el asma intrínseca (no alérgica) como el asma extrínseca (alérgica), el asma leve, el asma moderado, el

asma grave, el asma bronquítico, el asma inducido por el ejercicio, el asma ocupacional y el asma inducido por una infección bacteriana. El tratamiento del asma también debe entenderse como el tratamiento de sujetos, por ejemplo, de menos de 4 o 5 años de edad, que presentan síntomas de sibilancias y que son diagnosticados o diagnosticables como "bebés sibilantes", una categoría
 5 establecida de pacientes de gran preocupación médica y que ahora se identifican a menudo como asmáticos incipientes o en fase temprana. Los compuestos, sales y composiciones aquí descritos también son útiles en el tratamiento de enfermedades heteroinmunes que incluyen, entre otras, enfermedad de injerto contra huésped, trasplante, transfusión, anafilaxia, alergias (por ejemplo, alergias al polen de plantas, látex, medicamentos, alimentos, venenos de insectos, pelo de animales,
 10 caspa de animales, ácaros del polvo o cáliz de cucaracha), hipersensibilidad tipo I, conjuntivitis alérgica, rinitis alérgica y dermatitis atópica.

Los compuestos, sales y composiciones aquí descritos también son útiles en el tratamiento de otras enfermedades y trastornos inflamatorios u obstructivos de las vías respiratorias a las que es aplicable la presente invención e incluyen lesión pulmonar aguda (ALI, por sus siglas en
 15 inglés), síndrome de dificultad respiratoria aguda/del adulto (ARDS, por sus siglas en inglés), crónica obstructiva pulmonar, de las vías respiratorias o enfermedad pulmonar (EPOC, COAD o COLD, por sus siglas en inglés), incluyendo bronquitis crónica o disnea asociada a la misma, enfisema, así como exacerbación de la hiperreactividad de las vías respiratorias como consecuencia de otras terapias con medicamentos, en particular otras terapias con medicamentos inhalados. Los compuestos, sales y
 20 composiciones aquí descritos también son útiles en el tratamiento de bronquitis incluyendo, entre otras, bronquitis aguda, araquídica, catarral, crupus, crónica o ftinoide. Compuestos, sales, y composiciones aquí descritos también son útiles en el tratamiento de neumoconiosis (una enfermedad inflamatoria, comúnmente ocupacional, de los pulmones, frecuentemente acompañada de obstrucción de las vías respiratorias, ya sea crónica o aguda, y ocasionada por la inhalación repetida de polvos) de
 25 cualquier tipo o génesis, incluyendo, por ejemplo, aluminosis, antracosis, asbestosis, calicosis, ptilosis, siderosis, silicosis, tabacosis y bisinosis.

Los compuestos, sales y composiciones aquí descritos también son útiles en el tratamiento de afecciones inflamatorias o alérgicas de la piel, por ejemplo psoriasis, dermatitis de contacto, dermatitis atópica, alopecia areata, eritema multiforme, dermatitis herpetiforme,
 30 esclerodermia, vitiligo, angitis por hipersensibilidad, urticaria, , penfigoide ampolloso, lupus eritematoso, lupus eritematoso sistémico, pénfigo vulgar, pénfigo foliáceo, pénfigo paraneoplásico, epidermólisis ampollosa adquirida, acné vulgar y otras afecciones inflamatorias o alérgicas de la piel.

Los compuestos, sales y composiciones aquí descritos también son útiles en el tratamiento de otras enfermedades o condiciones, tal como enfermedades o condiciones que tienen
 35 un componente inflamatorio, por ejemplo, tratamiento de enfermedades y condiciones del ojo tal como

alergia ocular, conjuntivitis, queratoconjuntivitis seca, y conjuntivitis primaveral, enfermedades que afectan la nariz incluyendo rinitis alérgica, y enfermedad inflamatoria en la que están implicadas reacciones autoinmunes o que tiene un componente autoinmune o etiología, incluyendo trastornos hematológicos autoinmunes (por ejemplo, anemia hemolítica, anemia aplásica, anemia pura de glóbulos rojos y trombocitopenia idiopática), lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, policondritis, esclerodermia, granulomatosis de Wegener, dermatomiositis, hepatitis crónica activa, miastenia gravis, síndrome de Stevens-Johnson, esprúe idiopático, enfermedad inflamatoria intestinal autoinmune (por ejemplo, colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn), síndrome del intestino irritable, enfermedad celíaca, periodontitis, enfermedad de la membrana hialina, enfermedad renal, enfermedad glomerular, enfermedad hepática alcohólica, esclerosis múltiple, oftalmopatía endocrina, enfermedad de Graves, sarcoidosis, alveolitis, neumonitis por hipersensibilidad crónica, esclerosis múltiple, cirrosis biliar primaria, uveítis (anterior y posterior), síndrome de Sjogren, queratoconjuntivitis seca y queratoconjuntivitis vernal, fibrosis pulmonar intersticial, artritis psoriásica, artritis idiopática juvenil sistémica, síndrome periódico asociado a criopirina, nefritis, vasculitis, diverticulitis, cistitis intersticial, glomerulonefritis (con y sin síndrome nefrótico, por ejemplo, que incluye el síndrome nefrótico idiopático o nefropatía de cambio minimal), enfermedad granulomatosa crónica, endometriosis, leptospirosis, enfermedad renal, glaucoma, enfermedad de la retina, envejecimiento, dolor de cabeza, dolor, síndrome de dolor regional complejo, hipertrofia cardíaca, atrofia muscular, trastornos catabólicos, obesidad, retraso del crecimiento fetal, hipercolesterolemia, enfermedad cardíaca, insuficiencia cardíaca crónica, mesotelioma, displasia ectodérmica anhidrótica, enfermedad de Behcet, incontinencia pigmentaria, enfermedad de Paget, pancreatitis, fiebre periódica hereditaria síndrome, asma (alérgica y no alérgica, leve, moderada, grave, bronquítica y provocada por el ejercicio), lesión pulmonar aguda, síndrome de dificultad respiratoria aguda, eosinofilia, hipersensibilidades, anafilaxia, sinusitis nasal, alergia ocular, enfermedades inducidas por sílice, EPOC (reducción de daños, inflamación de las vías respiratorias, hiperreactividad bronquial, remodelación o progresión de la enfermedad), enfermedad pulmonar, fibrosis quística, lesión pulmonar inducida por ácido, hipertensión pulmonar, polineuropatía, cataratas, inflamación muscular junto con esclerosis sistémica, miositis por cuerpos de inclusión, miastenia gravis, tiroiditis, Enfermedad de Addison, liquen plano, diabetes Tipo 1, o diabetes Tipo 2, apendicitis, dermatitis atópica, asma, alergia, blefaritis, bronquiolitis, bronquitis, bursitis, cervicitis, colangitis, colecistitis, rechazo crónico del injerto, colitis, conjuntivitis, enfermedad de Crohn, cistitis, dacrioadenitis, dermatitis, dermatomiositis, encefalitis, encefalomiелitis, endocarditis, endometritis, enteritis, enterocolitis, epicondilitis, epididimitis, fascitis, fibrositis, gastritis, gastroenteritis, Henoch-Schönlein purpura, hepatitis, hidradenitis supurativa, nefropatía por inmunoglobulina A, enfermedad pulmonar intersticial, laringitis, mastitis, meningitis, mielitis, miocarditis, miositis, nefritis, ooforitis, orquitis, osteítis, otitis, pancreatitis, parotitis, pericarditis,

peritonitis, faringitis, pleuritis, flebitis, neumonitis, neumonía, polimiositis, proctitis, prostatitis, pielonefritis, rinitis, salpingitis, sinusitis, estomatitis, sinovitis, tendinitis, amigdalitis, colitis ulcerosa, uveítis, vaginitis, vasculitis, o vulvitis.

En algunas modalidades, las enfermedades cardiovasculares que pueden ser tratadas de conformidad con los métodos actuales incluyen, pero no se limitan a, reestenosis, cardiomegalia, aterosclerosis, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico, insuficiencia cardíaca congestiva, angina de pecho, reoclusión después de angioplastia, reestenosis después de angioplastia, reoclusión después de bypass aortocoronario, reestenosis después de bypass aortocoronario, accidente cerebrovascular, isquemia transitoria, un trastorno oclusivo arterial periférico, embolia pulmonar y trombosis venosa profunda.

En algunas modalidades, las enfermedades neurodegenerativas que pueden ser tratadas de conformidad con los métodos actuales incluyen, pero no se limitan a, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Huntington, isquemia cerebral y enfermedad neurodegenerativa causada por lesión traumática, neurotoxicidad por glutamato, hipoxia, epilepsia, tratamiento de la diabetes, síndrome metabólico, obesidad, trasplante de órganos y enfermedad de injerto contra huésped.

En ciertos aspectos, una composición farmacéutica descrita en este documento está formulada para administración a un paciente que necesite dicha composición. Las composiciones farmacéuticas descritas en este documento pueden administrarse por vía oral, parenteral, por pulverización de inhalación, por vía tópica, rectal, nasal, bucal, vaginal o a través de un reservorio implantado. El término "parenteral" como se usa aquí incluye técnicas de inyección o infusión subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intrasinovial, intraesternal, intratecal, intrahepática, intralesional e intracraneal. En algunas modalidades, las composiciones se administran por vía oral, intraperitoneal o intravenosa. Las formas inyectables estériles de las composiciones farmacéuticas descritas en este documento pueden ser suspensiones acuosas u oleaginosas. Estas suspensiones pueden formularse de conformidad con técnicas conocidas en la técnica utilizando agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados.

En algunos aspectos, las composiciones farmacéuticas se administran por vía oral. Una dosis específica y un régimen de tratamiento para un paciente en particular dependerán de una variedad de factores, incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, la dieta, el momento de la administración, la tasa de excreción, la combinación de medicamentos, el criterio del médico tratante y la gravedad de la enfermedad particular que se esté tratando. La cantidad de un compuesto aquí descrito en la composición también dependerá del compuesto particular en la composición farmacéutica.

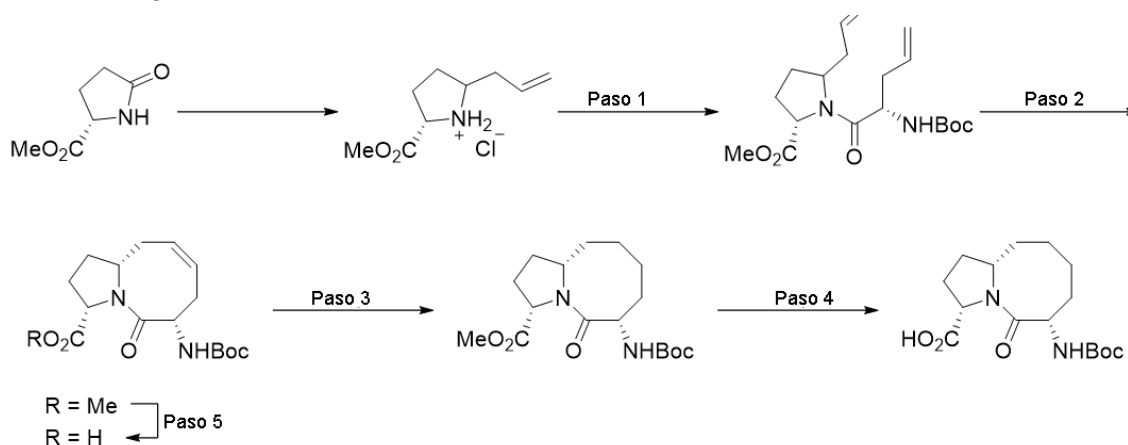
EJEMPLIFICACIÓN

Preparación de Compuestos

Los compuestos aquí reclamados se prepararon siguiendo los procedimientos que se describen en los siguientes esquemas. Los nombres de los compuestos se generaron usando el software integrado en ChemDraw. En la medida en que existan discrepancias entre el nombre de un compuesto y su estructura ilustrada, la estructura química ilustrada debe tomarse como el compuesto apropiado.

Procedimientos para Síntesis de Núcleos:

Síntesis de ácido (3S,6S,10aS)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-oxodecahidropirrololo[1,2-a]azocina-3-carboxílico



Paso 1: Preparación de (2S)-5-alil-1-((S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)pent-4-enoil)pirrolidina-2-carboxilato de metilo

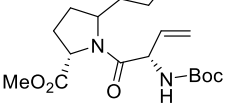
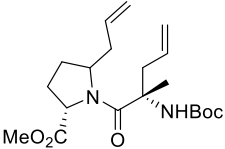
A una solución enfriada (0°C) de clorhidrato de (2S)-5-alilpirrolidina-2-carboxilato de metilo (200 g, 972 mmol, 1.00 eq) y ácido (S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)pent-4-enoico (209 g, 972 mmol, 1.00 eq) en CH₂Cl₂ (1.60 L) se agregó Et₃N (406 mL, 2.92 mol, 3.00 eq) y yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio (CMPI, por sus siglas en inglés) (273 g, 1.07 mol, 1.10 eq). La solución se calentó a 25°C y se agitó durante 1 hora. La mezcla se vertió en agua (5.0 L), se extrajo con CH₂Cl₂ (2.00 L x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2.0 L), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. Se realizaron seis lotes individuales de igual escala en paralelo y combinados durante el trabajo. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna (éter de petróleo : EtOAc = 100:1 a 10:1) para dar (2S)-5-alil-1-((S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)pent-4-enoil)pirrolidina-2-carboxilato de metilo (1.18 kg, 3.22 mol, 55.2% de rendimiento) como aceite amarillo. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.84 – 5.78 (m, 2H), 5.17 – 4.99 (m, 5H), 4.50 – 4.34 (m, 3H), 3.76 – 3.70 (m, 3H), 2.50 – 2.15 (m, 6H), 1.96 – 1.91 (m, 2H), 1.41 (s, 9H).

Los intermedios mostrados en el **Cuadro 1** se prepararon de conformidad con el protocolo descrito en el Paso 1 anterior usando ácido (S)-5-oxopirrolidina-2-carboxílico, los

aminoácidos N-protectados apropiados [ácido (S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)but-3-enoico) o ácido (S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-metilpent-4-enoico], CMPI, trietilamina, y CH₂Cl₂. El(los) intermedio(s) se purificó(purificaron) usando métodos estándares.

5

CUADRO 1

Nombre	Estructura	LCMS	NMR
(2S)-5-alil-1-((S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)but-3-enoil)pirrolidina-2-carboxilato de metilo			¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 5.90 – 5.75 (m, 2H), 5.46 – 5.42 (m, 1H), 5.34 – 5.26 (m, 2H), 5.14 – 5.03 (m, 2H), 4.56 – 4.48 (m, 1H), 4.31 – 4.13 (m, 1H), 3.80 – 3.75 (m, 3H), 2.58 – 2.54 (m, 1H), 2.33 – 1.94 (m, 5H), 1.43 (s, 9H)
(2S)-5-alil-1-((S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-metilpent-4-enoil)pirrolidina-2-carboxilato de metilo		281.3 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 5.79 – 5.71 (m, 2H), 5.18 – 5.12 (m, 4H), 5.09 – 4.97 (m, 1H), 4.49 (s, 1H), 4.20 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.98 (s, 1H), 2.74 – 2.69 (m, 1H), 2.56 (s, 1H), 2.25 (s, 1H), 1.96 – 1.66 (m, 4H), 1.51 (s, 3H), 1.43 (s, 9H)

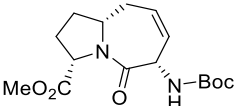
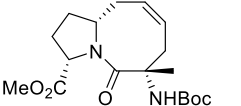
Paso 2: Preparación de (3S,6S,10aR,Z)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-oxo-1,2,3,5,6,7,10,10a-octahidropirrol[1,2-a]azocina-3-carboxilato de metil

A una solución de (2S)-5-alil-1-((S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)pent-4-enoil)pirrolidina-2-carboxilato de metilo (200 g, 546 mmol, 1.00 eq) en CH₂Cl₂ (2.00 L) se agregó catalizador Grubbs de 1ra generación (44.9 g, 54.6 mmol, 0.10 eq) a 25°C. La solución se calentó subsecuentemente a 50°C y se agitó durante 36 horas. Se realizaron seis lotes individuales de igual escala en paralelo y combinados durante el trabajo. Las mezclas de reacción combinadas se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (éter de petróleo : EtOAc = 100:1 a 0:1) dos veces para dar un producto crudo. El producto crudo se trituró con éter de petróleo (2.00 L) durante 12 horas y se filtró. La torta de filtro se secó bajo presión reducida para dar (3S,6S,10aR,Z)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-oxo-1,2,3,5,6,7,10,10a-octahidropirrol[1,2-a]azocina-3-carboxilato de metilo (510 g, 1.40 mol, 51.3% de rendimiento, 92.9%

de pureza) como un sólido. LCMS (ESI) m/z = 361.2 $[M+Na]^+$; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.82 – 5.80 (m, 1H), 5.73 – 5.71 (m, 1H), 5.58 – 5.56 (m, 1H), 4.88 – 4.85 (m, 1H), 4.52 – 4.49 (m, 1H), 4.16 – 4.14 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.81 – 2.74 (m, 2H), 2.45 – 2.38 (m, 1H), 2.33 – 2.24 (m, 1H), 2.14 – 2.05 (m, 2H), 1.98 – 1.93 (m, 2H), 1.43 (s, 9H).

- 5 Los intermedios mostrados en el **Cuadro 2** se prepararon de conformidad con el protocolo representativo descrito anteriormente en el Paso 2 con modificaciones apropiadas.

CUADRO 2

Nombre	Estructura	LCMS	NMR
(3S,6S,9aR)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-oxo-2,3,5,6,9,9a-hexahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepina-3-carboxilato de metilo		225.1 $[(M-100)+H]^+$	1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.75 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 5.65 – 5.61 (m, 1H), 5.44 – 5.35 (m, 2H), 4.58 – 4.54 (m, 1H), 4.46 – 4.41 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.51 – 2.42 (m, 1H), 2.33 – 2.22 (m, 3H), 2.10 – 2.06 (m, 1H), 1.82 – 1.77 (m, 1H), 1.45 (s, 9H).
(3S,6S,10aR,Z)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)-6-metil-5-oxo-1,2,3,5,6,7,10,10a-octahidropirrolo[1,2-a]azocina-3-carboxilato de metilo		353.3 $[M+H]^+$	1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.34 (s, 1H), 5.78 – 5.68 (m, 2H), 4.81 – 4.75 (m, 1H), 4.38 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.46 – 3.41 (m, 1H), 2.63 – 2.50 (m, 2H), 2.33 – 2.12 (m, 3H), 2.97 – 2.82 (m, 2H), 1.59 (s, 3H), 1.41 (s, 9H)

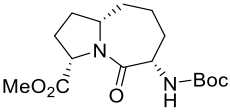
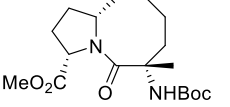
- 10 *Paso 3: Preparación de (3S,6S,10aS)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-oxodecahidropirrolo[1,2-a]azocina-3-carboxilato de metilo*

- A una solución de (3S,6S,10aR,Z)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-oxo-1,2,3,5,6,7,10,10a-octahidropirrolo[1,2-a]azocina-3-carboxilato de metilo (47.9 g, 137 mmol, 96.8% de pureza, 1.00 *eq*) en EtOAc (500 mL) se agregó 10% de Pd/C (9.58 g) bajo N_2 (g). La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó con H_2 (g) varias veces. La mezcla se agitó a 25°C bajo H_2 (g)
- 15

(344.73 kPa (50 psi)) durante 16 horas. La mezcla se filtró, y el filtrado se concentró para dar (3S,6S,10aS)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocina-3-carboxilato de metilo (48.0 g) como aceite marrón. LCMS (ESI) $m/z = 341.0$ $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.43 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.69 – 4.57 (m, 1H), 4.50 – 4.41 (m, 1H), 4.27 – 4.18 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.34 – 2.25 (m, 1H), 2.21 – 2.11 (m, 1H), 2.04 – 1.68 (m, 8H), 1.64 – 1.57 (m, 2H), 1.43 (s, 9H).

Los intermediarios mostrados en el **Cuadro 3** se prepararon de conformidad con el protocolo descrito anteriormente en el Paso 3 con modificaciones apropiadas.

CUADRO 3

Nombre	Estructura	LCMS	NMR
(3S,6S,9aS)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-oxooctahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepina-3-carboxilato de metilo		327.2 $[M+H]^+$	1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.58 (dd, $J = 8.4, 3.6$ Hz, 1H), 4.22 (br d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 3.97 (br d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.36 – 2.23 (m, 1H), 2.11 (br dd, $J = 8.8, 1.2$ Hz, 1H), 2.07 – 1.96 (m, 2H), 1.89 – 1.56 (m, 6H), 1.44 (s, 9H)
(3S,6S,10aS)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)-6-metil-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]c-3-carboxilato de metilo		355.2 $[M+H]^+$	1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.22 (s, 1H), 4.62 – 4.59 (m, 1H), 4.33 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.95 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 2.24 – 2.02 (m, 3H), 1.94 – 1.77 (m, 4H), 1.72 – 1.66 (m, 2H), 1.64 – 1.57 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.52 – 1.44 (m, 1H), 1.41 (s, 9H)

10 *Paso 4: Preparación de ácido (3S,6S,10aS)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocina-3-carboxílico*

A una solución enfriada (0°C) de (3S,6S,10aS)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocina-3-carboxilato de metilo (17.0 g, 49.9 mmol, 1.00 eq) en 1,4-dioxano (85.0 mL) se agregó a solución acuosa 2 M de $LiOH \cdot H_2O$ (74.9 mL, 3.00 eq). La mezcla se dejó calentar gradualmente a temperatura ambiente y se agitó a 25°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se acidificó con HCl 1.0 N a pH ~4.0. La mezcla se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para dar un residuo. El residuo se disolvió con agua (150 mL) y acetonitrilo (30 mL). La mezcla se liofilizó para dar ácido (3S,6S,10aS)-

6-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocina-3-carboxílico (15.5 g, 44.8 mmol, 92.3% de rendimiento durante dos pasos, 94.3% de pureza) como un sólido gris. LCMS (ESI) m/z = 327.0 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.01 (s, 1H), 5.53 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.72 – 4.62 (m, 1H), 4.54 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 4.32 – 4.21 (m, 1H), 2.32 – 2.12 (m, 3H), 2.05 – 1.95 (m, 1H), 1.85 – 1.55 (m, 8H), 1.43 (s, 9H).

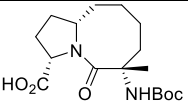
Paso 5: Preparación de ácido (3S,6S,10aR,Z)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-oxo-1,2,3,5,6,7,10,10a-octahidropirrol[1,2-a]azocina-3-carboxílico

Ácido (3S,6S,10aR,Z)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-oxo-1,2,3,5,6,7,10,10a-octahidropirrol[1,2-a]azocina-3-carboxílico se preparó usando las condiciones de hidrólisis descritas anteriormente en el Paso 4 para la preparación ácido (3S,6S,10aS)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocina-3-carboxílico y partiendo de (3S,6S,10aR,Z)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-oxo-1,2,3,5,6,7,10,10a-octahidropirrol[1,2-a]azocina-3-carboxilato de metilo. Iniciar a partir de (3S,6S,10aR,Z)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-oxo-1,2,3,5,6,7,10,10a-octahidropirrol[1,2-a]azocina-3-ácido carboxílico (35.0 g, 103 mmol, 1.00 equiv), $LiOH \cdot H_2O$ (8.64 g, 3.00 eq), y THF (150 mL) / agua (50 mL) proporcionó ácido (3S,6S,10aR,Z)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-oxo-1,2,3,5,6,7,10,10a-octahidropirrol[1,2-a]azocina-3-carboxílico (31.1 g, 99.1 mmol, 96.1% de rendimiento) como sólidos blancos. LCMS (ESI) m/z = 325.2 $[M+H]^+$;

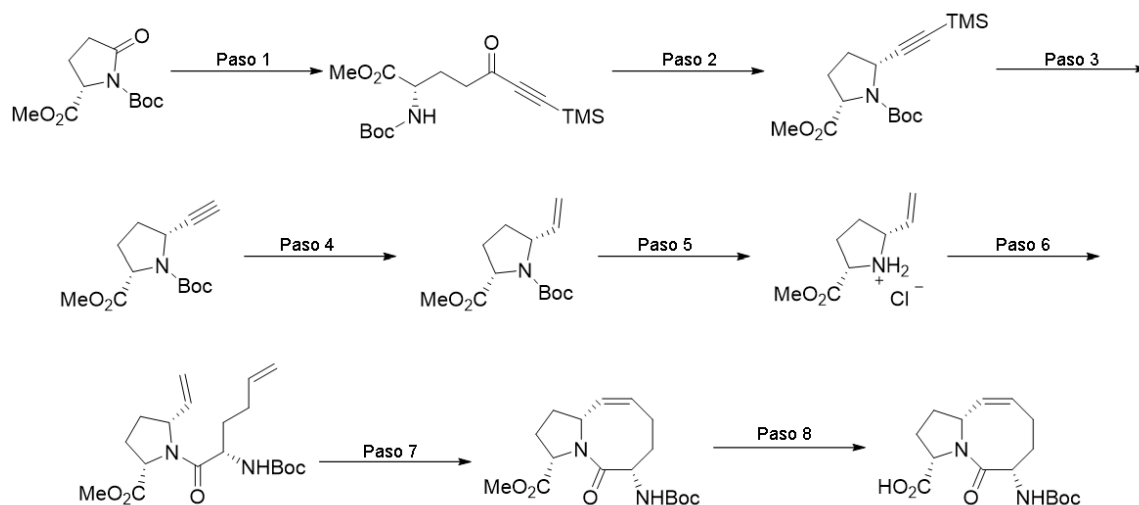
El(los) intermedio(s) mostrado(s) en el **Cuadro 4** se prepararon usando las condiciones de hidrólisis descritas anteriormente en el Paso 4 para la preparación ácido (3S,6S,10aS)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocina-3-carboxílico y partiendo de los materiales de partida y condiciones apropiados.

CUADRO 4

Nombre	Estructura	LCMS	NMR
ácido (3S,6S,9aS)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-oxooctahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepina-3-carboxílico		313.2 $[M+H]^+$	1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 12.33 – 12.61 (m, 1H) 6.59 (d, J = 8.0 Hz, 1H) 4.36 (m, 1H) 4.01 – 4.15 (m, 1H) 3.88 (m, 1H) 2.11 – 2.26 (m, 1H) 1.96 – 2.07 (m, 1H) 1.84 – 1.92 (m, 2H) 1.71 (m, 2H) 1.66 (m, 2H) 1.41 – 1.55 (m, 2H) 1.37 (s, 9H)
ácido (3S,6S,9aR)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-oxo-2,3,5,6,9,9a-hexahidro-1H-		333.2 $[M+Na]^+$	1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 6.34 – 6.21 (m, 1H), 5.77 – 5.58 (m, 1H), 5.42 – 5.27 (m,

pirrolo[1,2-a]azepina-3-carboxílico			1H), 4.68 – 4.43 (m, 2H), 4.13 – 3.98 (m, 1H), 2.69 – 2.50 (m, 1H), 2.35 – 2.21 (m, 3H), 2.13 – 2.03 (m, 2H), 1.44 (s, 9H)
ácido (3S,6S,10aS)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)-6-metil-5-oxodecahidropirrolo[1,2-a]azocina-3-carboxílico		341.1 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 6.15 (s, 1H), 4.65 – 4.60 (m, 1H), 4.48 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 2.91 (d, <i>J</i> = 16.0 Hz, 1H), 2.26 – 2.16 (m, 3H), 2.11 – 2.04 (m, 1H), 1.89 – 1.75 (m, 2H), 1.72 – 1.61 (m, 4H), 1.59 (m, 3H), 1.54 – 1.48 (m, 1H), 1.43 (s, 9H)

Síntesis de (3S,6S,10aR,Z)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-oxo-1,2,3,5,6,7,8,10a-octahidropirrolo[1,2-a]azocina-3-carboxilato de metilo



5

Paso 1: Preparación de (S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-oxo-7-(trimetilsilil)hept-6-inoato de metilo

A una solución enfriada (0°C) de cloruro de isopropilmagnesio (2.0 M, 9.04 L, 1.10 eq) y THF (4.00 L) se agregó etiniltrimetilsilano (1.86 kg, 18.9 mol, 2.62 L, 1.15 eq). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h, seguido por adición lenta de una solución de (S)-5-oxopirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-(terc-butil) 2-metilo (4.00 kg, 16.4 mol, 1.00 eq) en THF (8.0 L) durante 1.5 horas. Después de agitar durante 30 minutos adicionales, la mezcla de reacción se transfirió a una mezcla bifásica agitada y enfriada (0°C) de iPAc (5.00 L) y NH₄Cl acuoso al 20% (16.0 L). La mezcla bifásica se separó, y la

capa acuosa se extrajo con iPAc (8.00 L). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de NH₄Cl acuoso al 20% (8.00 L), salmuera (8.00 L), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar (S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-oxo-7-(trimetilsilil)hept-6-inoato de metilo (5.50 kg) como aceite amarillo. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.11 – 5.09 (m, 1H), 4.32 – 4.30 (m, 1H), 3.77 – 3.72 (m, 3H), 2.72 – 2.64 (m, 2H), 2.04 – 2.01 (m, 1H), 1.73 – 1.71 (m, 1H), 1.41 (s, 9H), 0.24 (s, 9H).

Paso 2: Preparación de (2S,5R)-5-((trimetilsilil)etnil)pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-(terc-butil) 2-metilo

A una suspensión de NaBH(OAc)₃ (4.03 kg, 19.0 mol, 1.30 eq) en iPAc (5.00 L) se agregó una solución de (S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-oxo-7-(trimetilsilil)hept-6-inoato de metilo en iPAc (20.0 L). El lote se enfrió a (–10°C), seguido por adición lenta de TFA (7.18 kg, 62.9 mol, 4.66 L, 4.30 eq) durante 1.5 horas. La mezcla se calentó a 10°C y se agitó durante 2 horas adicionales. La mezcla de reacción se transfirió a una solución enfriada (0°C) de K₂HPO₄ acuoso al 25% (40.0 L). El pH de la suspensión se ajustó a un pH 6 a 7 con NaHCO₃ acuoso saturado. La mezcla bifásica se separó, y la capa acuosa se extrajo con iPAc (8.00 L). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de K₂HPO₄ al 25% (8.00 L), salmuera (5.00 L), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 30/1 a 3/1) para generar (2S,5R)-5-((trimetilsilil)etnil)pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-(terc-butil) 2-metilo (2.27 kg, 6.97 mol, 42.4% de rendimiento) como aceite amarillo. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 4.49 – 4.32 (m, 1H), 4.16 (s, 1H), 3.63 (s, 3H), 2.16 (s, 2H), 1.95 – 1.88 (m, 2H), 1.40 – 1.32 (m, 9H), 0.13 (s, 9H).

Paso 3: Preparación de (2S,5R)-5-etnilpirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-(terc-butil) 2-metilo

A una solución enfriada (0°C) de (2S,5R)-5-((trimetilsilil)etnil)pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-(terc-butil) 2-metilo (500 g, 1.54 mol, 1.00 eq) en THF (2.00 L) se agregó una solución 1.0 M de TBAF (1.84 L, 1.20 eq) en THF y la mezcla se agitó subsecuentemente durante 1 hora. Se realizaron cuatro lotes de igual escala en paralelo, y las mezclas de reacción se combinaron y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 1/0 a 0/1) para generar (2S,5R)-5-etnilpirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-(terc-butil) 2-metilo (**I-14**) (920 g, 2.95 mol, 48.0% de rendimiento, 81.2% de pureza) como aceite amarillo. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.62 – 4.50 (m, 1H), 4.30 – 4.20 (m, 1H), 3.74 – 3.70 (m, 3H), 2.31 – 2.14 (m, 5H), 1.47 – 1.40 (m, 9H).

Paso 4: Preparación de (2S,5R)-5-vinilpirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-(terc-butil) 2-metilo

A una suspensión de (2S,5R)-5-etnilpirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-(terc-butil) 2-

metilo (150 g, 592 mmol, 1.00 eq) en EtOAc (1.50 L) bajo N₂ (g) se agregó catalizador Lindlar (7.50 g, 1.82 mmol, 5.0% en peso) y quinolina (163 g, 1.27 mol, 150 mL, 2.14 eq). La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó con H₂ (g) (3x). La mezcla se agitó bajo H₂ (g) (344.73 kPa (50 psi)) durante 1 hora. Se realizaron seis lotes de igual escala en paralelo, se filtraron, y los filtrados se combinaron durante el proceso de elaboración. La mezcla se filtró, el filtrado se lavó con HCl acuoso 1N (9.00 L), se separó, y se concentró. Los residuos combinados se purificaron mediante cromatografía de columna en gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 1/0 a 0/1) para generar (2S,5R)-5-vinilpirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-(terc-butil) 2-metilo (745 g, 2.23 mol, 62.8% de rendimiento, 76.5% de pureza) como aceite amarillo. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 5.84 – 5.76 (m, 1H), 5.34 – 5.27 (m, 1H), 5.06 – 5.04 (m, 1H), 4.29 – 4.17 (m, 2H), 3.65 – 3.62 (m, 3H), 2.16 – 2.14 (m, 2H), 1.79 – 1.78 (m, 1H), 1.69 – 1.65 (m, 1H), 1.34 – 1.32 (m, 9H).

Paso 5: Preparación de (2S,5R)-5-vinilpirrolidina-2-carboxilato de metilo

A una solución de (2S,5R)-5-vinilpirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-(terc-butil) 2-metilo (245 g, 959 mmol, 1.00 eq) en EtOAc (1.25 L) se agregó una solución de 4.0 M solución de HCl en EtOAc (959 mL, 4.00 eq). Se realizaron tres lotes de igual escala en paralelo, y la mezcla se agitó a 25°C durante 2 horas. Las mezclas de reacción se combinaron y se concentraron bajo presión reducida para dar el producto, se obtuvo (2S,5R)-5-vinilpirrolidina-2-carboxilato de metilo (520 g, HCl) como un sólido blanquecino. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 6.03 – 5.95 (m, 1H), 5.44 – 5.33 (m, 2H), 4.49 – 4.45 (m, 1H), 4.11 – 4.05 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.31 – 2.28 (m, 1H), 2.16 – 2.10 (m, 1H), 1.81 – 1.76 (m, 1H).

Paso 6: Preparación de (2S,5R)-1-((S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)hex-5-enoil)-5-vinilpirrolidina-2-carboxilato de metilo

A una solución de ácido (S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)hex-5-enoico (80.6 g, 352 mmol, 1.00 eq) en CH₂Cl₂ (674 mL) se agregó (2S,5R)-5-vinilpirrolidina-2-carboxilato de metilo (67.4 g, 352 mmol, 1.00 eq, HCl) y Et₃N (147 mL, 1.06 mol, 3.00 eq). La mezcla se enfrió a 0°C y se agregó CMPI (98.8 g, 387 mmol, 1.10 eq). La mezcla de reacción se calentó subsecuentemente a 25°C y se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (500 mL), se extrajo con CH₂Cl₂ (200 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NH₄Cl acuoso saturado (300 mL x 2), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (éter de petróleo/EtOAc = 50/1 a 5/1) para dar (2S,5R)-1-((S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)hex-5-enoil)-5-vinilpirrolidina-2-carboxilato de metilo (115 g, 247 mmol, 70.2% de rendimiento, 78.9% de pureza) como aceite amarillo. LCMS (ESI) m/z = 367.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.03 – 5.94 (m, 1H), 5.53 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 5.23 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 5.03 – 4.94 (m, 3H), 4.81 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 4.53 – 4.40 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.25 – 2.18 (m, 2H), 2.16 – 2.12 (m, 1H), 2.10 – 2.07 (m, 1H), 2.05 (s, 1H), 2.00-1.97 (m, 1H), 1.89 –

1.84 (m, 1H), 1.80 – 1.73 (m, 1H), 1.43 (s, 9H).

Los intermedios mostrados en el **Cuadro 5** se sintetizaron usando (2S,5R)-5-vinilpirrolidina-2-carboxilato de metilo, aminoácidos N-protectados apropiados, CMPI, trietilamina, y CH₂Cl₂ bajo las condiciones de reacción descritas anteriormente. El(los) intermedio(s) se purificó(purificaron) usando métodos estándares.

CUADRO 5

Nombre	Estructura	LCMS
ácido (2S,5R)-1-((S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-4-metilpent-4-enil)-5-vinilpirrolidina-2-carboxílico		367.2 [M+H] ⁺
(2S,5R)-1-((S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)pent-4-enil)-5-vinilpirrolidina-2-carboxilato de metilo		353.0 [M+H] ⁺
(2S,5R)-1-((S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)but-3-enil)-5-vinilpirrolidina-2-carboxilato de metilo		239.0 [(M-100)+H] ⁺

Paso 7: Preparación de (3S,6S,10aR,Z)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-oxo-1,2,3,5,6,7,8,10a-octahidropirrololo[1,2-a]azocina-3-carboxilato de metilo

A una solución de (2S,5R)-1-((S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)hex-5-enil)-5-vinilpirrolidina-2-carboxilato de metilo (38.2 g, 104 mmol, 1.00 eq) en CH₂Cl₂ (1.90 L) se agregó catalizador Grubb de 1ra generación (8.58 g, 10.4 mmol, 0.10 eq). La mezcla se calentó a 50°C y se agitó durante 12 horas. Se realizaron tres lotes de igual escala en paralelo. Las mezclas de reacción se combinaron y se concentraron subsecuentemente para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (éter de petróleo/EtOAc = 100/1 a 7/3) para dar el producto crudo como un sólido gris. El producto crudo (62.0 g) se trituroó con éter de petróleo (122 mL) durante 1.5 horas. La mezcla se filtró y la torta de filtro se secó bajo vacío para dar (3S,6S,10aR,Z)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-oxo-1,2,3,5,6,7,8,10a-octahidropirrololo[1,2-a]azocina-3-carboxilato de metilo (50.0 g, 50.3% de rendimiento) como un sólido gris. LCMS (ESI) m/z = 339.3 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.78 – 5.71 (m, 1H), 5.48 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 5.28 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.75 – 4.68 (m, 2H), 4.62 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.10 – 3.07 (m, 1H), 2.30 – 2.24 (m, 1H), 2.15 – 2.07 (m, 2H), 2.00 – 1.88 (m, 2H), 1.64 – 1.57 (m, 1H), 1.42 (s, 9H).

Los intermedios mostrados en el **Cuadro 6** se sintetizaron usando los materiales de partida y reactivos apropiados bajo condiciones descritas anteriormente para la preparación de

(3S,6S,10aR,Z)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-oxo-1,2,3,5,6,7,10,10a-octahidropirrol[1,2-a]azocina-3-carboxilato de metilo.

CUADRO 6

Nombre	Estructura	LCMS
(3S,6S,9aR)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)-8-metil-5-oxo-2,3,5,6,7,9a-hexahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepina-3-carboxilato de metilo		361.1 [M+Na] ⁺
(3S,6S,9aR)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-oxo-2,3,5,6,7,9a-hexahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepina-3-carboxilato de metilo		347.1 [M+Na] ⁺
(3S,6S,8aR)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-oxo-1,2,3,5,6,8a-hexahidroindolizina-3-carboxilato de metilo		211.2 [(M-100)+H] ⁺

5

Paso 8: Preparación de ácido (3S,6S,10aR,Z)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-oxo-1,2,3,5,6,7,8,10a-octahidropirrol[1,2-a]azocina-3-carboxílico

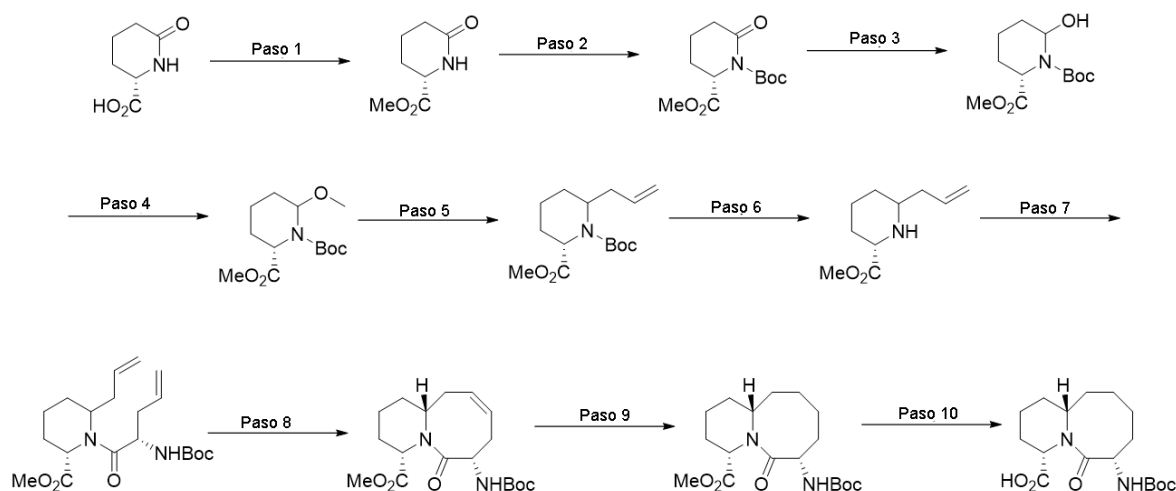
ácido (3S,6S,10aR,Z)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-oxo-1,2,3,5,6,7,8,10a-octahidropirrol[1,2-a]azocina-3-carboxílico se preparó usando las condiciones de hidrólisis descritas previamente en el Paso 4 para la preparación ácido (3S,6S,10aS)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocina-3-carboxílico. Usar (3S,6S,10aR,Z)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-oxo-1,2,3,5,6,7,8,10a-octahidropirrol[1,2-a]azocina-3-carboxilato de metilo, LiOH (185 mg, 4.41 mmol, 3 eq), y THF/agua (9 mL/3mL) proporcionó ácido (3S,6S,10aR,Z)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-oxo-1,2,3,5,6,7,8,10a-octahidropirrol[1,2-a]azocina-3-carboxílico (488 mg, 1.50 mmol) como sólidos blancos. LCMS (ESI) m/z = 339.1 [M+H]⁺.

15



Los intermedios mostrados en el **Cuadro 7** se sintetizaron usando los materiales de partida y reactivos apropiados bajo las condiciones de hidrogenación descritas en el Paso 3 para la preparación (3S,6S,10aS)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocina-3-carboxilato de metilo.

20



Paso 1: Preparación de (S)-6-oxopiperidina-2-carboxilato de metilo

A una solución enfriada (0°C) de MeOH (1.50 L) se agregó secuencialmente SOCl₂ (137 g, 1.15 mol, 83.6 mL, 1.10 eq) y ácido (S)-6-oxopiperidina-2-carboxílico (150 g, 1.05 mol, 1.00 eq). La mezcla se calentó a 25°C y se agitó durante 12 horas. Se realizaron dos lotes de igual escala en paralelo. Las mezclas de reacción se combinaron y se concentraron *in vacuo*. El residuo resultante se disolvió en una mezcla de tolueno (1.15 L) y Et₃N (292 mL, 2.10 mol, 2.00 eq). La mezcla se agitó a 25°C durante 30 minutos, entonces se filtró y el filtrado se concentró para dar (S)-6-oxopiperidina-2-carboxilato de metilo (282 g) como aceite amarillo. LCMS (ESI) m/z = 158.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.53 (s, 1H), 4.10 (t, J = 5.60 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.43 – 2.33 (m, 2H), 2.20 – 2.15 (m, 1H), 1.89 – 1.77 (m, 3H).

Paso 2: Preparación de (S)-6-oxopiperidina-1,2-dicarboxilato de 1-(terc-butil) 2-metilo

A una solución de (S)-6-oxopiperidina-2-carboxilato de metilo (141 g, 897 mmol, 1.00 eq) en acetonitrilo (1.41 L) se agregó Boc₂O (235 g, 1.08 mol, 247 mL, 1.20 eq), DMAP (21.9 g, 179 mmol, 0.20 eq) y Et₃N (136 g, 1.35 mol, 187 mL, 1.50 eq) a 25°C. La mezcla se agitó a 25°C durante 3 horas. Se realizaron dos lotes de igual escala en paralelo, las mezclas de reacción se combinaron, y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (éter de petróleo/ EtOAc = 100/ 1 a 80/ 1) para dar (S)-6-oxopiperidina-1,2-dicarboxilato de 1-(terc-butil) 2-metilo (431 g, 1.67 mol, 79.5% de rendimiento durante dos pasos, 99.4% de pureza) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) m/z = 158.2 [(M-Boc)+H]⁺; ¹H NMR: (400 MHz, CDCl₃) δ 4.71 – 4.69 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.60 – 2.43 (m, 2H), 2.18 – 2.14 (m, 1H), 2.09 – 2.00 (m, 1H), 1.81 – 1.72 (m, 2H), 1.49 (s, 9H).

Paso 3: Preparación de (2S)-6-hidroxipiperidina-1,2-dicarboxilato de 1-(terc-butil) 2-metilo

25 metilo

A una solución enfriada (-78°C) de (S)-6-oxopiperidina-1,2-dicarboxilato de 1-(terc-butil) 2-metilo (120 g, 464 mmol, 99.4% de pureza, 1.00 eq) en THF (960 mL) se agregó LiEt₃BH (1 M, 510 mL, 1.10 eq). La mezcla se agitó durante 1 hora bajo N₂ (g). La mezcla de reacción se vertió en solución de NH₄Cl acuoso saturado (4.50 L) y se extrajo con EtOAc (2.00 L x 2). Se realizaron tres

5 lotes de igual escala y se elaboran de manera similar. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1.50 L x 2), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida para dar (2S)-6-hidroxipiperidina-1,2-dicarboxilato de 1-(terc-butil) 2-metilo (487 g) como aceite

amarillo. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 5.55 (s, 1H), 5.34 (s, 1H), 4.58 (s, 1H), 3.58 (m, 3H), 2.11 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 1.83 – 1.73 (m, 1H), 1.65 (d, J = 1.2 Hz, 2H), 1.57 – 1.51 (m, 2H), 1.41 (s, 9H).

10 *Paso 4: Preparación de (2S)-6-metoxipiperidina-1,2-dicarboxilato de 1-(terc-butil) 2-metilo*

A una solución de (2S)-6-hidroxipiperidina-1,2-dicarboxilato de 1-(terc-butil) 2-metilo (266 g, 1.03 mol, 1.00 eq) en MeOH (1.33 L) se agregó TsOH·H₂O (39.1 g, 205 mmol, 0.20 eq). La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 12 horas. Se realizaron dos lotes de igual escala. Los lotes

15 de reacción se combinaron y se concentraron bajo *in vacuo*. El residuo crudo se disolvió en EtOAc (3.00 L) y se lavó con solución de NaHCO₃ acuoso saturado (2.00 L x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1.50 L x 2), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de

columna (éter de petróleo/ EtOAc = 100/ 0 a 20/ 1) para dar (2S)-6-metoxipiperidina-1,2-dicarboxilato de 1-(terc-butil) 2-metilo (427 g) como aceite amarillo. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.33 (m, 1H), 4.74 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 2.33 – 2.25 (m, 1H), 1.92 – 1.81 (m, 2H), 1.69 – 1.58 (m, 2H), 1.50 (s, 9H), 1.47 (s, 1H).

Paso 5: Preparación de (2S)-6-alilpiperidina-1,2-dicarboxilato de 1-(terc-butil) 2-metilo

A una solución de (2S)-6-metoxipiperidina-1,2-dicarboxilato de 1-(terc-butil) 2-metilo (136 g, 496 mmol, 1.00 eq) en CH₂Cl₂ (1.35 L) se agregó aliltrimetilsilano (113 g, 992 mmol, 158 mL, 2.00 eq). La mezcla de reacción se enfrió a -78°C, seguido por adición gota a gota de BF₃·Et₂O (76.1 g, 536 mmol, 66.1 mL, 1.08 eq) y se agitó durante 1 hora. Se realizaron tres lotes de igual escala. Las

mezclas de reacción se combinaron y se apagaron al verter en H₂O (10.0 L). La mezcla de reacción se extrajo con CH₂Cl₂ (1.00 L x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (4.00 L x

30 2), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron para dar (2S)-6-alilpiperidina-1,2-dicarboxilato de 1-(terc-butil) 2-metilo (334 g) como aceite amarillo.

Paso 6: Preparación de (2S)-6-alilpiperidina-1,2-dicarboxilato de 1-(terc-butil) 2-metilo

A una solución enfriada (0°C) de (2S)-6-alilpiperidina-1,2-dicarboxilato de 1-(terc-butil) 2-metilo (188 g, 662 mmol, 1.00 eq) en MeOH (938 mL) se agregó una solución de 4 M HCl en

35 1,4-dioxano (827 mL, 5.00 eq). La mezcla se calentó a 25°C y se agitó durante 2 horas. Se realizaron

dos lotes de igual escala, y las mezclas se combinaron y se concentraron bajo vacío. El residuo resultante se suspendió en EtOAc (5.00 L) y H₂O (2.50 L). La capa acuosa se removió, y la capa orgánica se lavó con solución de NaHCO₃ acuoso saturado (5.00 L x 2). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró bajo presión reducida para dar (2S)-6-alilpiperidina-1,2-dicarboxilato de 1-(terc-butil) 2-metilo (76.6 g) como aceite amarillo. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.81 – 5.72 (m, 1H), 5.15 – 5.07 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.35 – 3.32 (m, 1H), 2.58 – 2.53 (m, 1H), 2.24 – 2.14 (m, 3H), 2.12 – 2.00 (m, 1H), 1.91 – 1.84 (m, 1H), 1.64 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 1.45 – 1.34 (m, 2H), 1.14 – 1.07 (m, 1H).

Paso 7: Preparación de (2S)-6-alil-1-((S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)pent-4-enoil)piperidina-2-carboxilato de metilo

A una solución de (2S)-6-alilpiperidina-1,2-dicarboxilato de 1-(terc-butil) 2-metilo (56.5 g, 308 mmol, pureza cruda, 1.00 eq) en THF (1.41 L) se agregó ácido (S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)pent-4-enoico (67.7 g, 314 mmol, 1.02 eq) y IIDQ (100 g, 330 mmol, 1.07 eq). La mezcla se agitó durante 12 horas y se diluyó subsecuentemente con EtOAc (2.80 L). La capa orgánica se lavó con HCl 1 N acuoso (2.80 L), seguido por NaHCO₃ acuoso saturado (2.80 L). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2.80 L), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (éter de petróleo/ EtOAc = 100 / 0 a 5 / 1) para dar (2S)-6-alil-1-((S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)pent-4-enoil)piperidina-2-carboxilato de metilo (22.4 g, 54.4 mmol, 4.7% de rendimiento durante cinco pasos, 92.6% de pureza) como aceite amarillo claro. LCMS (ESI) m/z = 381.3 [M+H]⁺.

El intermedio mostrado en el **Cuadro 9** se sintetizó usando el procedimiento descrito anteriormente y partiendo de (2S)-6-alilpiperidina-1,2-dicarboxilato de 1-(terc-butil) 2-metilo, aminoácido N-protégido apropiado [ácido (S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)pent-4-enoico], IIDQ, y THF.

25

CUADRO 9

Nombre	Estructura	LCMS
(2S)-6-alil-1-((S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)but-3-enoil)piperidina-2-carboxilato de metilo		367.3 [M+H] ⁺

Paso 8: Preparación de (4S,7S,11aR,Z)-7-((terc-butoxicarbonil)amino)-6-oxo-1,3,4,6,7,8,11,11a-octahidro-2H-pirido[1,2-a]azocina-4-carboxilato de metilo

A una solución de (2S)-6-alil-1-((S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)pent-4-enoil)piperidina-2-carboxilato de metilo (21.8 g, 53.0 mmol, 92.6% de pureza, 1.00 eq) en CH₂Cl₂

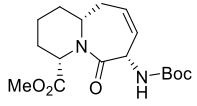
30

(1.09 L) se agregó catalizador Grubb de 1ra generación (8.72 g, 10.6 mmol, 0.20 eq). La mezcla se calentó a 50°C. Después de 5 h, análisis LCMS mostró que la reacción contenía ~14% de material de partida. A la mezcla se introdujo catalizador Grubb de 1ra generación adicional (8.72 g, 10.6 mmol, 0.20 eq) y la mezcla se dejó reposar durante otras 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (éter de petróleo/EtOAc = 100/1 a 20/1) para dar (4S,7S,11aR,Z)-7-((terc-butoxicarbonil)amino)-6-oxo-1,3,4,6,7,8,11,11a-octahidro-2H-pirido[1,2-a]azocina-4-carboxilato de metilo (10.0 g) como aceite marrón. LCMS (ESI) m/z = 353.3 [M+H]⁺.

El intermedio mostrado en el **Cuadro 10** se sintetizó por medio de metátesis de cierre de anillo usando las condiciones descritas anteriormente para la preparación de (4S,7S,11aR,Z)-7-((terc-butoxicarbonil)amino)-6-oxo-1,3,4,6,7,8,11,11a-octahidro-2H-pirido[1,2-a]azocina-4-carboxilato de metilo y partiendo de (2S)-6-alil-1-((S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)but-3-enil)piperidina-2-carboxilato de metilo y usando catalizador Grubb de 1ra generación.

15

CUADRO 10

Nombre	Estructura	LCMS
(4S,7S,10aR)-7-((terc-butoxicarbonil)amino)-6-oxo-1,2,3,4,6,7,10,10a-octahidropirido[1,2-a]azepina-4-carboxilato de metilo		239.2 [(M-100)+H] ⁺

Paso 9: Preparación de (4S,7S,11aS)-7-((terc-butoxicarbonil)amino)-6-oxodecahidro-2H-pirido[1,2-a]azocina-4-carboxilato de metilo

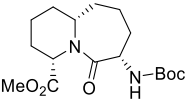
A una solución de (4S,7S,11aR,Z)-7-((terc-butoxicarbonil)amino)-6-oxo-1,3,4,6,7,8,11,11a-octahidro-2H-pirido[1,2-a]azocina-4-carboxilato de metilo (10.4 g, 29.5 mmol, 1.00 eq) en EtOAc (100 mL) se agregó 10% de Pd/C (2.08 g) bajo N₂ (g). La suspensión se sometió a tres ciclos de desgasificación bajo vacío y purga con H₂ (g). La mezcla se agitó a 25°C bajo H₂ (g) (344.73 kPa (50 psi)). Después de 12 h, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó mediante prep-HPLC (Fenomenex luna C18 250*80mm*10 um; fase móvil: [agua(TFA)-acetonitrilo]; B%: 50% a 80%). La mezcla se ajustó en pH a 7 a 8 con solución de NaHCO₃ saturado acuoso y se concentró cuidadosamente bajo presión reducida para remover acetonitrilo. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (250 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 mL), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar (4S,7S,11aS)-7-((terc-butoxicarbonil)amino)-6-oxodecahidro-2H-pirido[1,2-a]azocina-4-carboxilato de metilo (6.46 g, 18.1 mmol, 31.2% de rendimiento durante dos pasos) como goma marrón oscuro. LCMS (ESI) m/z = 355.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.82 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.20 (t, J =

2.4 Hz, 1H), 4.67 – 4.62 (m, 1H), 4.24 – 4.21 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.31 – 3.28 (m, 1H), 2.14 – 2.10 (m, 1H), 2.03 – 1.65 (m, 6H), 1.60 – 1.36 (m, 5H), 1.44 (s, 9H), 1.27 – 1.21 (m, 1H).

El intermedio mostrado en el **Cuadro 11** se sintetizó usando las condiciones de hidrogenación descritas anteriormente para la preparación de (4S,7S,11aS)-7-((terc-butoxicarbonil)amino)-6-oxodecahidropirido[1,2-a]azocina-4-carboxilato de metilo y partiendo de

5 (4S,7S,10aR)-7-((terc-butoxicarbonil)amino)-6-oxo-1,2,3,4,6,7,10,10a-octahidropirido[1,2-a]azepina-4-carboxilato de metilo.

CUADRO 11

Nombre	Estructura	LCMS
(4S,7S,10aS)-7-((terc-butoxicarbonil)amino)-6-oxodecahidropirido[1,2-a]azepina-4-carboxilato de metilo		241.2 [M+H] ⁺

10

Paso 10: Preparación de ácido (4S,7S,11aS)-7-((terc-butoxicarbonil)amino)-6-oxodecahidro-2H-pirido[1,2-a]azocina-4-carboxílico

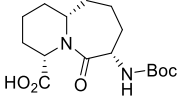
Ácido (4S,7S,11aS)-7-((terc-butoxicarbonil)amino)-6-oxodecahidro-2H-pirido[1,2-a]azocina-4-carboxílico se preparó usando las condiciones de hidrólisis descritas previamente en el

15 Paso 4 para la preparación ácido (3S,6S,10aS)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-oxodecahidropirrollo[1,2-a]azocina-3-carboxílico.

El intermedio mostrado en el **Cuadro 12** se sintetizó usando las condiciones descritas en el Paso 4 para la preparación ácido (3S,6S,10aS)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-oxodecahidropirrollo[1,2-a]azocina-3-carboxílico.

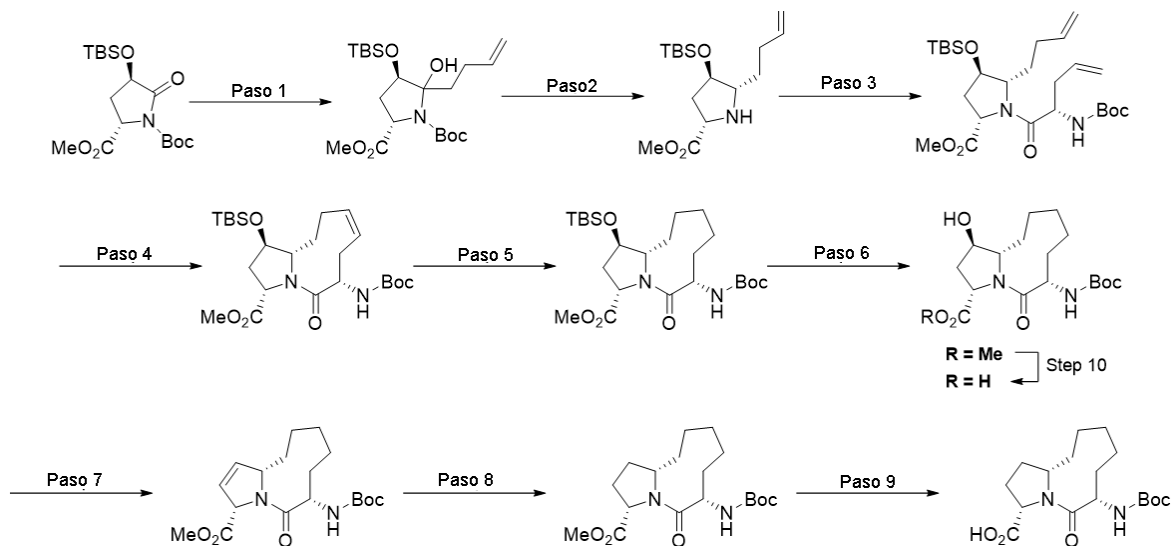
20

CUADRO 12

Nombre	Estructura	LCMS
ácido (4S,7S,10aS)-7-((terc-butoxicarbonil)amino)-6-oxodecahidropirido[1,2-a]azepina-4-carboxílico		327.3 [M+H] ⁺

Síntesis de ácido (1R,3S,6S,11aS)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)-1-hidroxi-5-oxodecahidro-1H-pirrollo[1,2-a]azonina-3-carboxílico y ácido (3S,6S,11aS)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-oxodecahidro-1H-pirrollo[1,2-a]azonina-3-carboxílico

25



Preparación de (2S,4R)-4-((terc-butildimetilsilil)oxi)-5-oxopirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-(terc-butil) 2-metilo

(2S,4R)-4-((terc-butildimetilsilil)oxi)-5-oxopirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-(terc-butil) 2-metilo se preparó de conformidad con el protocolo reportado en WO2015010626.

Paso 1: Preparación de (2S,4R)-5-(but-3-en-1-il)-4-((terc-butildimetilsilil)oxi)-5-hidroxipirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-(terc-butil) 2-metilo

A una solución enfriada (-78°C) de (2S,4R)-4-((terc-butildimetilsilil)oxi)-5-oxopirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-(terc-butil) 2-metilo (165 g, 442 mmol, 1.00 eq) en THF (1.50 L) se agregó a solución 1 M de bromuro de but-3-en-1-il magnesio en THF (552 mL, 1.25 eq). Las mezclas de reacción se agitaron durante 1 hora. Se realizaron dos lotes de igual escala en paralelo y se combinaron para proceso de elaboración. Las mezclas de reacción se vertieron en NH_4Cl acuoso saturado (6.00 L) y se extrajeron con EtOAc (5.00 L x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5.00 L), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, y se concentraron para dar (2S,4R)-5-(but-3-en-1-il)-4-((terc-butildimetilsilil)oxi)-5-hidroxipirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-(terc-butil) 2-metilo (357 g) como aceite amarillo. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.95 – 5.72 (m, 1H), 5.13 – 4.92 (m, 2H), 4.53 – 4.39 (m, 1H), 4.18 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 3.79 – 3.71 (m, 3H), 2.84 – 2.70 (m, 1H), 2.63 – 2.54 (m, 1H), 2.38 – 2.24 (m, 2H), 2.22 – 2.08 (m, 2H), 1.47 – 1.39 (m, 9H), 0.99 – 0.90 (m, 9H), 0.18 – 0.12 (m, 3H), 0.11 – 0.06 (m, 3H).

Paso 2: Preparación de (2S,4R,5S)-5-(but-3-en-1-il)-4-((terc-butildimetilsilil)oxi)pirrolidina-2-carboxilato de metilo

A una solución enfriada (0°C) de (2S,4R)-5-(but-3-en-1-il)-4-((terc-butildimetilsilil)oxi)-5-hidroxipirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-(terc-butil) 2-metilo (178 g, 414 mmol, 1.00 eq) en CH_2Cl_2 (1.80 L) se agregó secuencialmente TFA (472 g, 4.14 mol, 307 mL, 10.0 eq), seguido por Et_3SiH (241 g, 2.07 mol, 331 mL, 5.00 eq). La mezcla se agitó 3 horas mientras mantiene

la temperatura de reacción entre 0°C a 25°C. Se realizaron dos lotes de igual escala en paralelo y se combinaron durante el proceso de elaboración. Las mezclas de reacción combinadas se concentraron para dar un residuo. El residuo resultante se disolvió con EtOAc (2.00 L) y NaHCO₃ acuoso saturado se agregó hasta que la capa acuosa fue básica (pH ~8). La mezcla se extrajo con EtOAc (2.00 L x 3).

5 Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2.00 L), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (éter de petróleo/EtOAc = 1/0-10/1) para dar (2S,4R,5S)-5-(but-3-en-1-il)-4-((terc-butildimetilsilil)oxi)pirrolidina-2-carboxilato de metilo (102 g, 325 mmol, 39.3% de rendimiento durante cuatro pasos) como aceite amarillo. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.89 – 5.79 (m, 1H), 5.08 – 5.03 (m, 1H), 5.00 – 4.97 (m, 1H), 3.97 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 3.89 – 3.84 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.94 – 2.90 (m, 1H), 2.24 – 2.11 (m, 3H), 2.04 – 1.96 (m, 2H), 1.73 – 1.61 (m, 1H), 1.51 – 1.42 (m, 1H), 0.89 (s, 9H), 0.06 (d, J = 1.0 Hz, 6H).

Paso 3: Preparación de (2S,4R,5S)-5-(but-3-en-1-il)-1-((S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)pent-4-enoil)-4-((terc-butildimetilsilil)oxi)pirrolidina-2-carboxilato de metilo

15 A una solución de (2S,4R,5S)-5-(but-3-en-1-il)-4-((terc-butildimetilsilil)oxi)pirrolidina-2-carboxilato de metilo en DMF (1.00 L) se agregó secuencialmente N,N-diisopropiletilamina (283 mL, 1.63 mol, 5.00 eq), ácido (S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)pent-4-enoico (77.0 g, 358 mmol, 1.10 eq) y HATU (247 g, 651 mmol, 2.00 eq). La mezcla se agitó durante 3 horas a temperaturas ambiente y se vertió subsecuentemente en agua (2.00 L). La mezcla se extrajo con EtOAc (1.00 L x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ acuoso saturado (1.00 L x 3), NH₄Cl acuoso saturado (1.00 L), salmuera (1.00 L), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (éter de petróleo/EtOAc = 1/0-10/1) para dar (2S,4R,5S)-5-(but-3-en-1-il)-1-((S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)pent-4-enoil)-4-((terc-butildimetilsilil)oxi)pirrolidina-2-carboxilato de metilo (121 g, 220 mmol, 67.5% de rendimiento, 92.7% de pureza) como aceite amarillo. LCMS (ESI) m/z = 511.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.91 – 5.66 (m, 2H), 5.18 – 5.00 (m, 4H), 4.66 – 4.56 (m, 1H), 4.50 – 4.41 (m, 1H), 4.24 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.16 – 4.04 (m, 1H), 3.98 – 3.95 (m, 1H), 3.80 – 3.71 (m, 3H), 2.58 – 2.48 (m, 1H), 2.43 – 2.27 (m, 2H), 2.24 – 2.13 (m, 3H), 2.09 – 2.01 (m, 1H), 1.85 – 1.75 (m, 1H), 1.44 – 1.39 (m, 9H), 0.89 – 0.82 (m, 9H), 0.09 – 0.04 (m, 6H).

30 *Paso 4: Preparación de (1R,3S,6S,11aS,Z)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)-1-((terc-butildimetilsilil)oxi)-5-oxo-2,3,5,6,7,10,11,11a-octahidro-1H-pirrol[1,2-a]azonina-3-carboxilato de metilo*

A una solución de (2S,4R,5S)-5-(but-3-en-1-il)-1-((S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)pent-4-enoil)-4-((terc-butildimetilsilil)oxi)pirrolidina-2-carboxilato de metilo (60.5 g, 118 mmol, 1.00 eq) en CH₂Cl₂ (1.20 L) se agregó catalizador Grubb de 1ra generación (9.75

g, 11.9 mmol, 0.10 eq) bajo N₂ (g). La mezcla se calentó a 55°C y se agitó durante 12 horas. Se realizaron dos lotes de igual escala en paralelo y se combinaron para proceso de elaboración. Las mezclas de reacción combinadas se enfriaron a temperaturas ambiente y se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (éter de petróleo/EtOAc = 1/0-
 5 10/1) para dar (1R,3S,6S,11aS,Z)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)-1-((terc-butildimetilsilil)oxi)-5-oxo-2,3,5,6,7,10,11,11a-octahidro-1H-pirrolol[1,2-a]azonina-3-carboxilato de metilo (70.8 g, 130 mmol, 54.9% de rendimiento, 88.6% de pureza) como aceite marrón. LCMS (ESI) m/z = 483.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.02 – 5.90 (m, 1H), 5.83 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.71 – 5.49 (m, 1H), 4.78 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 4.34 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 4.10 – 4.07 (m, 1H), 3.88 – 3.82 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.66
 10 – 2.58 (m, 1H), 2.51 – 2.38 (m, 1H), 2.35 – 2.30 (m, 1H), 2.27 – 2.18 (m, 1H), 2.16 – 2.09 (m, 2H), 1.54 – 1.46 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), 0.80 (s, 9H), 0.09 – 0.03 (m, 6H).

Paso 5: Preparación de (1R,3S,6S,11aS)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)-1-((terc-butildimetilsilil)oxi)-5-oxodecahidro-1H-pirrolol[1,2-a]azonina-3-carboxilato de metilo

A una solución de (1R,3S,6S,11aS,Z)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)-1-((terc-butildimetilsilil)oxi)-5-oxo-2,3,5,6,7,10,11,11a-octahidro-1H-pirrolol[1,2-a]azonina-3-carboxilato de metilo (70.8 g, 147 mmol, 1.00 eq) en EtOH (700 mL) se agregó Pd/C (7.00 g, 10% en peso) bajo una corriente constante de N₂ (g). La mezcla de reacción se desgasificó al vacío y se purgó con H₂ (g) (3x). La mezcla de reacción se agitó bajo H₂ (g) (344.73 kPa (50 psi)) durante 12 horas. La mezcla de reacción se filtró y la torta de filtro se lavó con EtOH (200 mL x 3). El filtrado se concentró para dar un
 20 (1R,3S,6S,11aS)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)-1-((terc-butildimetilsilil)oxi)-5-oxodecahidro-1H-pirrolol[1,2-a]azonina-3-carboxilato de metilo (65.0 g, 125 mmol, 85.5% de rendimiento, 93.5% de pureza) como un sólido blanquecino. LCMS (ESI) m/z = 485.1 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.17 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.86 – 4.76 (m, 1H), 4.70 – 4.65 (m, 1H), 4.10 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.86 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.20 – 2.15 (m, 1H), 2.13 – 2.03 (m, 1H), 2.02 – 1.94 (m, 1H), 1.88 –
 25 1.73 (m, 5H), 1.59 (s, 2H), 1.54 – 1.44 (m, 2H), 1.41 (s, 9H), 0.85 (s, 9H), 0.08 (d, J = 5.0 Hz, 6H).

Paso 6: Preparación de (1R,3S,6S,11aS)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)-1-hidroxi-5-oxodecahidro-1H-pirrolol[1,2-a]azonina-3-carboxilato de metilo

A una solución enfriada (-10°C) de (1R,3S,6S,11aS)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)-1-((terc-butildimetilsilil)oxi)-5-oxodecahidro-1H-pirrolol[1,2-a]azonina-3-carboxilato de metilo (65.0 g, 134 mmol, 1.00 eq) en THF (650 mL) se agregó en una forma gota a gota una solución 1 M de TBAF en THF (268 mL, 2.00 eq). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 hora y se vertió subsecuentemente en agua (1.50 L). La mezcla se extrajo con EtOAc (1.00 L x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1.00 L), se secaron sobre Na₂SO₄, filtraron, y se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (éter de petróleo/EtOAc
 35 = 1/0-3/2) para dar (1R,3S,6S,11aS)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)-1-hidroxi-5-oxodecahidro-1H-

pirrolo[1,2-a]azonina-3-carboxilato de metilo (40.8 g, 107 mmol, 79.9% de rendimiento, 97.3% de pureza) como un sólido blanquecino. LCMS (ESI) m/z = 371.4 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.22 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.74 – 4.70 (m, 2H), 4.19 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.01 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.78 (s, 1H), 2.34 – 2.28 (m, 1H), 2.12 – 1.97 (m, 2H), 1.89 – 1.83 (m, 2H), 1.79 – 1.74 (m, 3H), 1.61 – 1.57 (m, 4H), 1.42 (s, 9H).

Paso 7: Preparación de (3S,6S,11aS)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-oxo-5,6,7,8,9,10,11,11a-octahidro-3H-pirrolo[1,2-a]azonina-3-carboxilato de metilo

A una solución enfriada ($-78^\circ C$) de (1R,3S,6S,11aS)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)-1-hidroxi-5-oxodecahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azonina-3-carboxilato de metilo (12.0 g, 32.4 mmol, 1.00 eq) en CH_2Cl_2 (120 mL) se agregó lentamente DAST (25.7 mL, 194 mmol, 6.00 eq) bajo N_2 (g). Después de la adición completa de DAST, la mezcla se dejó calentar a $25^\circ C$ y se agitó durante 8 horas. La mezcla de reacción se enfrió a $0^\circ C$ y se apagó subsecuentemente por adición de $NaHCO_3$ acuoso saturado (300 mL). La mezcla bifásica se extrajo con CH_2Cl_2 (200 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, y se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (éter de petróleo/EtOAc = 1/0-3/1) para dar (3S,6S,11aS)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-oxo-5,6,7,8,9,10,11,11a-octahidro-3H-pirrolo[1,2-a]azonina-3-carboxilato de metilo (3.00 g, 8.36 mmol, 25.8% de rendimiento, 98.2% de pureza) como un sólido blanco. LCMS (ESI) m/z = 353.1 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.87 – 5.78 (m, 2H), 5.43 (s, 1H), 5.18 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.88 – 4.74 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.04 – 1.93 (m, 2H), 1.89 – 1.76 (m, 4H), 1.63 – 1.55 (m, 4H), 1.43 (s, 9H).

Paso 8: Preparación de (3S,6S,11aS)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-oxodecahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azonina-3-carboxilato de metilo

A una solución de (3S,6S,11aS)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-oxo-5,6,7,8,9,10,11,11a-octahidro-3H-pirrolo[1,2-a]azonina-3-carboxilato de metilo (3.00 g, 8.51 mmol, 1.00 eq) en MeOH (30.0 mL) se agregó Pd/C (0.60 g, 10% en peso) bajo una corriente constante de N_2 (g). La mezcla se desgasificó al vacío y se purgó con H_2 (g)(103.42 kPa (15 psi)) (3x). La mezcla se calentó a $45^\circ C$ y se agitó bajo H_2 (g)(103.42 kPa (15 psi)) durante 22 horas. La mezcla se filtró, y la torta de filtro se lavó con MeOH (50.0 mL x 3). El filtrado se concentró para dar un residuo. El residuo se disolvió con acetonitrilo (5.00 mL) y H_2O (30.0 mL) y se liofilizó subsecuentemente para dar (3S,6S,11aS)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-oxodecahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azonina-3-carboxilato de metilo (5.72 g, 15.9 mmol, 94.2% de rendimiento, 98.2% de pureza) como un sólido blanquecino. LCMS (ESI) m/z = 355.1 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.16 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.89 – 4.78 (m, 1H), 4.60 – 4.51 (m, 1H), 4.22 – 4.13 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.30 – 2.18 (m, 2H), 2.01 (s, 2H), 1.83 – 1.73 (m, 7H), 1.60 – 1.55 (m, 3H), 1.43 (s, 9H).

Paso 9: Preparación de ácido (3S,6S,11aS)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-

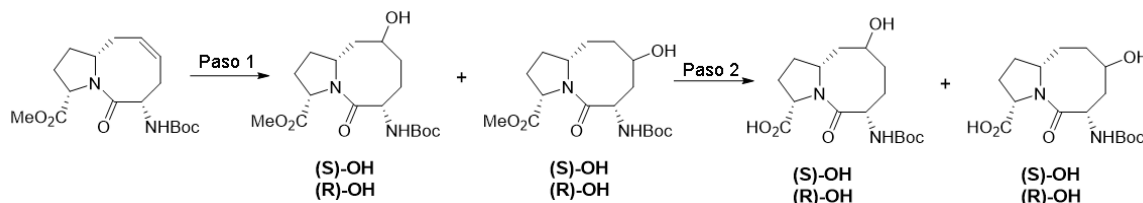
oxodecahidro-1H-pirrol[1,2-a]azonina-3-carboxílico

A una solución enfriada (0°C) de (3S,6S,11aS)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-oxodecahidro-1H-pirrol[1,2-a]azonina-3-carboxilato de metilo (1.00 g, 2.82 mmol, 1.00 eq) en THF (10 mL) se agregó LiOH·H₂O (153 mg, 3.66 mmol, 1.3 eq) y agua (10 mL). La mezcla se agitó durante 16 h, y se acidificó subsecuentemente con NaHSO₄. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para dar ácido (3S,6S,11aS)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-oxodecahidro-1H-pirrol[1,2-a]azonina-3-carboxílico (855 mg, 2.51 mmol, 89.1% de rendimiento) como un sólido. LCMS (ESI) m/z = 341.4 [M+H]⁺.

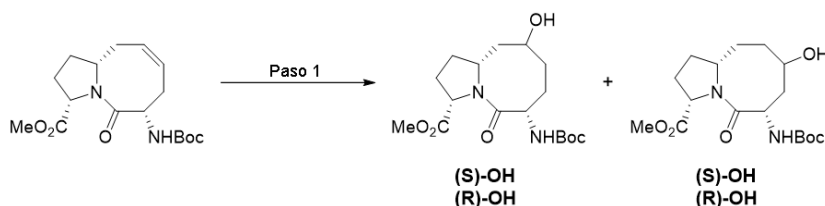
Paso 10: Preparación de (1R,3S,6S,11aS)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)-1-hidroxi-5-oxodecahidro-1H-pirrol[1,2-a]azonina-3-carboxilato de metilo

(1R,3S,6S,11aS)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)-1-hidroxi-5-oxodecahidro-1H-pirrol[1,2-a]azonina-3-carboxilato de metilo se preparó usando el procedimiento de hidrólisis descrito anteriormente para la preparación de ácido (3S,6S,11aS)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-oxodecahidro-1H-pirrol[1,2-a]azonina-3-carboxílico y partiendo de (1R,3S,6S,11aS)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)-1-hidroxi-5-oxodecahidro-1H-pirrol[1,2-a]azonina-3-carboxilato de metilo. Iniciar a partir de (1R,3S,6S,11aS)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)-1-hidroxi-5-oxodecahidro-1H-pirrol[1,2-a]azonina-3-carboxilato de metilo (500 mg, 1.34 mmol, 1.00 eq), LiOH·H₂O (107 mg, 2.68 mmol, 2.0 eq), THF (12 mL), y agua (4 mL) proporcionó (1R,3S,6S,11aS)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)-1-hidroxi-5-oxodecahidro-1H-pirrol[1,2-a]azonina-3-carboxilato de metilo (340 mg, 0.953 mmol, 71.2% de rendimiento) como sólidos. LCMS (ESI) m/z = 357.3 [M+H]⁺.

Síntesis de ácido (3S,6S,9R,10aR)-6-([(terc-butoxi)carbonil]amino)-9-hidroxi-5-oxo-decahidropirrol[1,2-a]azocina-3-carboxílico, ácido (3S,6S,9S,10aR)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)-9-hidroxi-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocina-3-carboxílico, ácido (3S,6S,8S,10aR)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)-8-hidroxi-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocina-3-carboxílico, ácido (3S,6S,8R,10aR)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)-8-hidroxi-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocina-3-carboxílico



Paso 1: Preparación de (3S,6S,10aR)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)-9-hidroxi-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocina-3-carboxilato de metilo y (3S,6S,10aR)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)-8-hidroxi-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocina-3-carboxilato de metilo



(3S,6S,10aR)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)-9-hidroxi-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocina-3-carboxilato de metilo y (3S,6S,10aR)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)-8-hidroxi-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocina-3-carboxilato de metilo se prepararon partiendo de (3S,6S,10aR,Z)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-oxo-1,2,3,5,6,7,10,10a-octahidropirrol[1,2-a]azocina-3-carboxilato de metilo y utilizando protocolos similares establecidos en Journal of Medicinal Chemistry (2010), 53(17), 6361 a 6367.

La mezcla de diastereoisómeros y regioisómeros del alcohol se separaron mediante cromatografía de fase inversa [cartucho C18 que eluye con un gradiente de 5 a 40% de MeOH en agua (con 0.1% de ácido fórmico)] seguido por separación SFC quiral [Lux i-Celulosa-5 21.2 x 250 mm columna 5 μm , temperatura de columna= 40°C, caudal 75 mL/min, 20% de MeOH, tiempo de ciclo: 5 min]. Una reacción representativa que parte de (3S,6S,10aR,Z)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-oxo-1,2,3,5,6,7,10,10a-octahidropirrol[1,2-a]azocina-3-carboxilato de metilo (4.3 g, 12.7 mmol) proporcionó los siguientes productos:

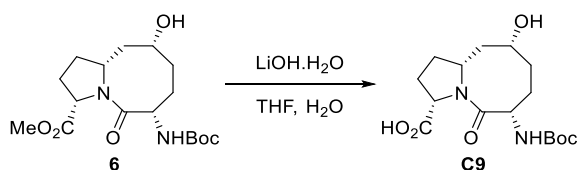
Pico 1: (3S,6S,9R,10aR)-6-[[[(terc-butoxi)carbonil]amino]-9-hidroxi-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocina-3-carboxilato de metilo (760 mg, 2.13 mmol, 16.8% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI) m/z = 357.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Pico 2: (3S,6S,9S,10aR)-6-[[[(terc-butoxi)carbonil]amino]-9-hidroxi-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocina-3-carboxilato de metilo (375 mg, 19% de rendimiento) como un aceite espeso claro. LCMS (ESI) m/z = 357.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Pico 3: (3S,6S,8R,10aR)-6-[[[(terc-butoxi)carbonil]amino]-8-hidroxi-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocina-3-carboxilato de metilo (795 mg, 40% de rendimiento) como una espuma blanca. LCMS (ESI) m/z = 357.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

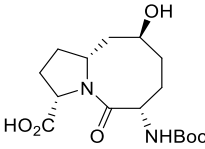
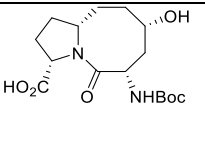
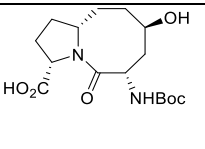
Pico 4: (3S,6S,8S,10aR)-6-[[[(terc-butoxi)carbonil]amino]-8-hidroxi-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocina-3-carboxilato de metilo (600 mg, 30% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI) m/z = 357.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Paso 2: Preparación de ácido (3S,6S,9R,10aR)-6-[[[(terc-Butoxi)carbonil]amino]-9-hidroxi-5-oxo-decahidropirrol[1,2-a]azocina-3-carboxílico.

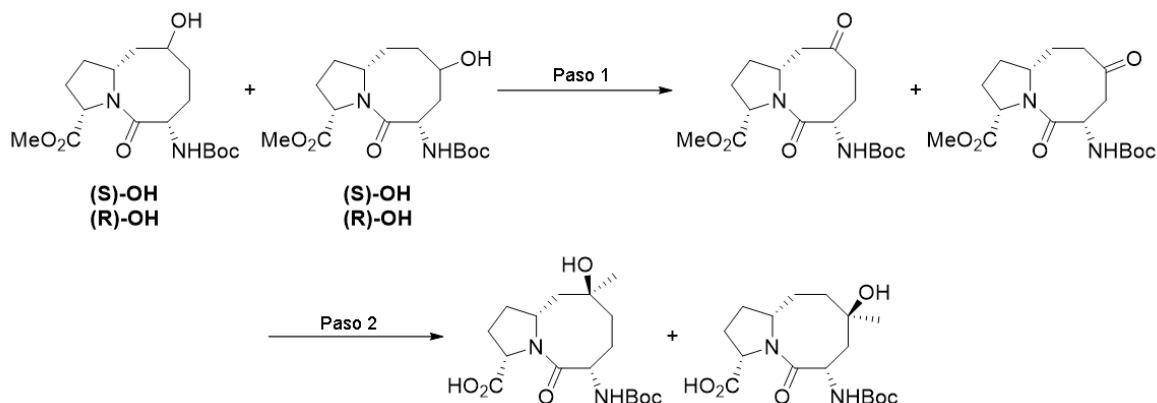


- A una solución de (3*S*,6*S*,9*R*,10*aR*)-6-[[*(tert*-butoxi)carbonil]amino]-9-hidroxi-5-oxo-decahidropirrol[1,2-*a*]azocina-3-carboxilato de metilo (Pico 1) (1.08 g, 3.03 mmol, 1 *eq*) en una mezcla de THF (24 mL) y agua (8 mL) se agregó LiOH•H₂O (380 mg, 9.08 mmol, 3.0 *eq*). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se concentró
- 5 subsecuentemente bajo presión reducida para remover tetrahidrofurano. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía de fase inversa [cartucho C18 que eluye con un gradiente de 5 a 60% de acetonitrilo en agua (con 0.1% de ácido fórmico)] para dar ácido (3*S*,6*S*,9*R*,10*aR*)-6-[[*(tert*-butoxi)carbonil]amino]-9-hidroxi-5-oxo-decahidropirrol[1,2-*a*]azocina-3-carboxílico (780 mg, 76% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI) *m/z* = 343.2 [M+H]⁺.
- 10 Los siguientes intermedios en el **Cuadro 13** se prepararon de conformidad con el procedimiento general descrito anteriormente partiendo de los materiales de partida apropiados.

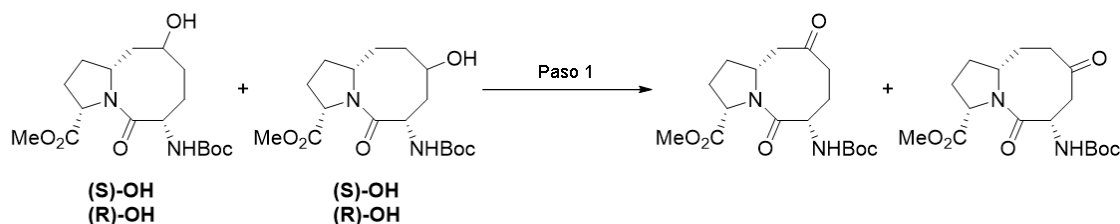
CUADRO 13

Nombre	Estructura	LCMS
ácido (3 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,9 <i>S</i> ,10 <i>aR</i>)-6-((<i>tert</i> -butoxicarbonil)amino)-9-hidroxi-5-oxodecahidropirrol[1,2- <i>a</i>]azocina-3-carboxílico	 Pico 2 de bloque de construcción de material de partida usado para síntesis	343.2 [M+H] ⁺
ácido (3 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,8 <i>S</i> ,10 <i>aR</i>)-6-((<i>tert</i> -butoxicarbonil)amino)-8-hidroxi-5-oxodecahidropirrol[1,2- <i>a</i>]azocina-3-carboxílico	 Pico 4 de bloque de construcción de material de partida usado para síntesis	343.2 [M+H] ⁺
ácido (3 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,8 <i>R</i> ,10 <i>aR</i>)-6-((<i>tert</i> -butoxicarbonil)amino)-8-hidroxi-5-oxodecahidropirrol[1,2- <i>a</i>]azocina-3-carboxílico	 Pico 3 de bloque de construcción de material de partida usado para síntesis	343.2 [M+H] ⁺

- 15 **Síntesis de ácido (3*S*,6*S*,9*S*,10*aR*)-6-[[*(tert*-butoxi)carbonil]amino]-9-hidroxi-9-metil-5-oxo-decahidropirrol[1,2-*a*]azocina-3-carboxílico y ácido (3*S*,6*S*,8*R*,10*aR*)-6-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-8-hidroxi-8-metil-5-**

oxodecahidropirrolo[1,2-a]azocina-3-carboxílico

Paso 1: Preparación de (3*S*,6*S*,10*aR*)-6-[[*(tert*-butoxi)carbonil]amino}-5,9-dioxo-decahidropirrolo[1,2-*a*]azocina-3-carboxilato de metilo y (3*S*,6*S*,10*aR*)-6-[[*(tert*-butoxi)carbonil]amino}-5,8-dioxo-decahidropirrolo[1,2-*a*]azocina-3-carboxilato de metilo

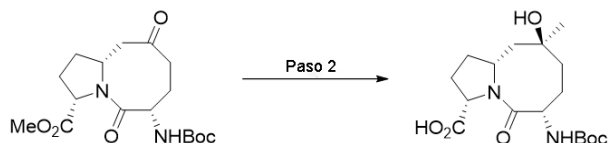


(3*S*,6*S*,10*aR*)-6-[[*(tert*-butoxi)carbonil]amino}-5,9-dioxo-decahidropirrolo[1,2-*a*]azocina-3-carboxilato de metilo y (3*S*,6*S*,10*aR*)-6-[[*(tert*-butoxi)carbonil]amino}-5,8-dioxo-decahidropirrolo[1,2-*a*]azocina-3-carboxilato de metilo se prepararon usando el protocolo descrito en US 2009/0123480. La mezcla de reacción cruda se purificó mediante cromatografía de fase inversa usando un [cartucho C18 que eluye con un gradiente de 5 a 100 % de acetonitrilo en agua (con 0.1% de FA)] para dar una mezcla de isómeros de cetona (1.2 g) como un sólido beige. Los isómeros de cetona resultantes se separaron mediante separación SFC quiral (Columna Lux i-Celulosa-5 21.2 x 250 mm columna 5 um, caudal 75 mL/min, 15% de MeOH) para dar (3*S*,6*S*,10*aR*)-6-[[*(tert*-butoxi)carbonil]amino}-5,9-dioxo-decahidropirrolo[1,2-*a*]azocina-3-carboxilato de metilo (**9**) (424 mg, 35.6% de rendimiento) como un sólido blanco y (3*S*,6*S*,10*aR*)-6-[[*(tert*-butoxi)carbonil]amino}-5,8-dioxo-decahidropirrolo[1,2-*a*]azocina-3-carboxilato de metilo (433 mg, 36.3% de rendimiento) como un sólido blanco.

(3*S*,6*S*,10*aR*)-6-[[*(tert*-butoxi)carbonil]amino}-5,9-dioxo-decahidropirrolo[1,2-*a*]azocina-3-carboxilato de metilo: LCMS (ESI) m/z = 299.1 $[M+H]^+$; 1H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.27 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.59 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 4.45 – 4.31 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.20 (td, J = 12.5, 4.9 Hz, 1H), 3.06 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 2.47 – 2.15 (m, 5H), 2.13 – 2.00 (m, 1H), 1.87 (dd, J = 12.1, 7.0 Hz, 1H), 1.68 – 1.62 (m, 1H), 1.41 (s, 9H).

(3*S*,6*S*,10*aR*)-6-[[*tert*-butoxi]carbonil]amino}-5,8-dioxo-decahidropirrol[1,2-*a*]azocina-3-carboxilato de metilo: LCMS (ESI) m/z = 299.1 $[M+H]^+$; 1H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.56 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.13 (ddd, J = 12.2, 7.6, 4.9 Hz, 1H), 4.51 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.33 – 4.23 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.07 (dd, J = 13.8, 4.5 Hz, 1H), 2.96 (td, J = 11.9, 2.9 Hz, 1H), 2.65 – 2.50 (m, 2H), 2.36 – 1.91 (m, 4H), 1.90 – 1.76 (m, 2H), 1.45 (s, 9H).

*Paso 2: Preparación de ácido (3*S*,6*S*,9*S*,10*aR*)-6-[[*tert*-Butoxi]carbonil]amino}-9-hidroxi-9-metil-5-oxo-decahidropirrol[1,2-*a*]azocina-3-carboxílico*



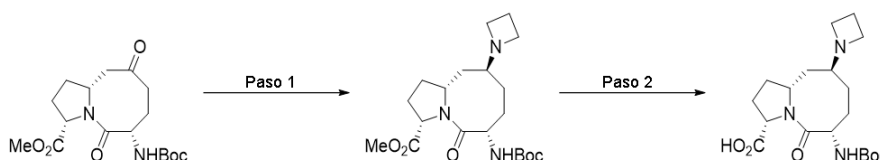
A una solución enfriada ($-78^\circ C$) de (3*S*,6*S*,10*aR*)-6-[[*tert*-butoxi]carbonil]amino}-5,9-dioxo-decahidropirrol[1,2-*a*]azocina-3-carboxilato de metilo (250 mg, 705 μ mol, 1 *eq*) en THF (15 mL) se agregó a 3 M solución de MeMgCl en THF (480 μ L, 1.44 mmol, 2.05 *eq*). La mezcla de reacción se calentó lentamente a $0^\circ C$ con agitación durante 2 horas y se apagó subsecuentemente con NH_4Cl acuoso saturado. El producto se extrajo con EtOAc (2x) y las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron *in vacuo*. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía de fase inversa [cartucho C18 que eluye con un gradiente de 5 a 60% de acetonitrilo en agua (con 0.1% de ácido fórmico)] para generar el alcohol terciario resultante (240 mg, 647 μ mol, 93.3%) como un sólido blanco [como una mezcla 1:1 de relación de cetona y alcohol terciario con base en 1H NMR]. Esta mezcla se disolvió en tetrahidrofurano (6 mL) y agua (2 mL) y $LiOH \cdot H_2O$ (81.4 mg, 1.94 mmol, 3 *eq*) se agregó entonces. La mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. La reacción se concentró bajo presión reducida y se purificó mediante cromatografía de fase inversa [cartucho C18, gradiente de elución: 5 a 60% de acetonitrilo en agua (con 0.1% de FA)]. Las fracciones puras se combinaron y evaporaron a sequedad para dar ácido (3*S*,6*S*,9*S*,10*aR*)-6-[[*tert*-butoxi]carbonil]amino}-9-hidroxi-9-metil-5-oxo-decahidropirrol[1,2-*a*]azocina-3-carboxílico (82.0 mg, 230 μ mol, 35.6% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI) m/z = 357.2 $[M+H]^+$.

El siguiente intermedio en el **Cuadro 14** se preparó de conformidad con el protocolo descrito anteriormente y partiendo de (3*S*,6*S*,10*aR*)-6-[[*tert*-butoxi]carbonil]amino}-5,8-dioxo-decahidropirrol[1,2-*a*]azocina-3-carboxilato de metilo.

CUADRO 14

Nombre	Estructura	LCMS
ácido (3S,6S,8R,10aR)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)-8-hidroxi-8-metil-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocina-3-carboxílico		357.2 [M+H] ⁺

Síntesis de ácido (3S,6S,9S,10aR)-9-(azetidin-1-il)-6-[[terc-butoxi]carbonil]amino]-5-oxo-decahidropirrol[1,2-a]azocina-3-carboxílico



5

Paso 1: Preparación de (3S,6S,9S,10aR)-9-(azetidin-1-il)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocina-3-carboxilato de metilo

A una solución de (3S,6S,10aR)-6-[[terc-butoxi]carbonil]amino]-5,9-dioxo-decahidropirrol[1,2-a]azocina-3-carboxilato de metilo (150 mg, 0.4232 mmol, 1 eq) y AcOH (26.5 μ L, 465 μ mol, 1.1 eq) en CH₂Cl₂ (10 mL) se agregó azetidina (55.7 μ L, 846 μ mol, 2 eq). La mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. A la mezcla se agregó NaBH(OAc)₃ (134 mg, 634 μ mol, 1.5 eq) se agregó y la reacción se agitó durante 1.5 horas a temperatura ambiente. La reacción se apagó mediante la adición de una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (10 mL). El producto se extrajo con CH₂Cl₂ (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar (3S,6S,9S,10aR)-9-(azetidin-1-il)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocina-3-carboxilato de metilo crudo como un sólido blanco. LCMS (ESI) m/z = 396.3 [M+H]⁺.

15

Paso 2: Preparación de ácido (3S,6S,9S,10aR)-9-(azetidin-1-il)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocina-3-carboxílico

20

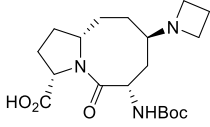
A una solución de (3S,6S,9S,10aR)-9-(azetidin-1-il)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocina-3-carboxilato de metilo (180 mg, 0.4551 mmol) en THF (24 mL) y agua (8 mL) se agregó LiOH·H₂O (57.0 mg, 1.36 mmol). La reacción se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. La reacción entonces se concentró bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía de fase inversa [cartucho C18 que eluye con un gradiente de 0 a 40% de acetonitrilo en agua]. Las fracciones puras se concentraron a sequedad y el producto se liofilizó subsecuentemente para dar ácido (3S,6S,9S,10aR)-9-(azetidin-1-il)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocina-3-carboxílico (140 mg, 0.3669 mmol, 80.9% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI) m/z = 382.4 [M+H]⁺.

25

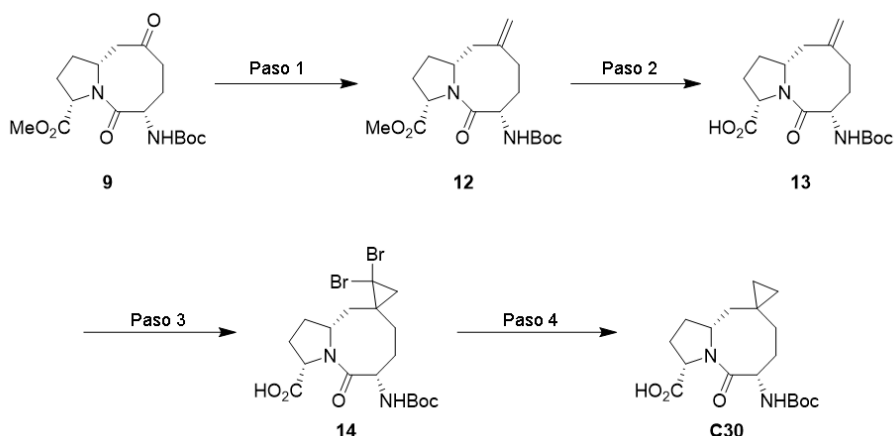
El siguiente intermedio en el **Cuadro 15** se preparó de conformidad con el procedimiento descrito anteriormente y partiendo de (3*S*,6*S*,10*aR*)-6-[[(*tert*-butoxi)carbonil]amino]-5,8-dioxo-decahidropirrol[1,2-*a*]azocina-3-carboxilato de metilo.

5

CUADRO 15

Nombre	Estructura	LCMS
ácido (3 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,8 <i>R</i> ,10 <i>aS</i>)-8-(azetidín-1-il)-6-((<i>tert</i> -butoxicarbonil)amino)-5-oxodecahidropirrol[1,2- <i>a</i>]azocina-3-carboxílico		382.4 [M+H] ⁺

Síntesis de ácido (3*S*,6*S*,10*aR*)-6-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-5-oxooctahidro-1*H*-espiro[ciclopropano-1,9-pirrol[1,2-*a*]azocina]-3-carboxílico



10

*Paso 1: Preparación de (3*S*,6*S*,10*aR*)-6-[[(*tert*-butoxi)carbonil]amino]-9-metilideno-5-oxo-decahidropirrol[1,2-*a*]azocina-3-carboxilato de metilo*

15

A una solución enfriada (0°C) de bromuro de metiltrifenilfosfonio (628 mg, 1.76 mmol, 2.5 *eq*) en THF (10 mL) se agregó una solución de 1.0 M NaHMDS en THF (1.76 mL, 1.76 mmol, 2.5 *eq*). La suspensión amarilla resultante se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. La suspensión amarilla se enfrió a 0°C, seguido por la adición de una solución de (3*S*,6*S*,10*aR*)-6-[[(*tert*-butoxi)carbonil]amino]-5,9-dioxo-decahidropirrol[1,2-*a*]azocina-3-carboxilato de metilo (250 mg, 0.7054 mmol, 1 *eq*) en THF (10 mL). La mezcla de reacción resultante se agitó durante 10 minutos y se calentó subsecuentemente a temperaturas ambiente durante 1.5 horas. La mezcla de reacción se apagó mediante la adición de salmuera (10 mL) y el producto se extrajo con EtOAc (30 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron *in vacuo*. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía de fase inversa [cartucho C18 que eluye con un gradiente de 5 a 60% de acetonitrilo con tampón de bicarbonato de

20

amonio/hidróxido de amonio 10 mM pH = 10] para dar (3*S*,6*S*,10*aR*)-6- $\{[(\textit{terc}$ -butoxi)carbonil]amino}-9-metilideno-5-oxo-decahidropirrol[1,2-*a*]azocina-3-carboxilato de metilo (210 mg, 0.5958 mmol, 84.6% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI) m/z = 353.2 $[M+H]^+$.

*Paso 2: Preparación de ácido (3*S*,6*S*,10*aR*)-6- $\{[(\textit{terc}$ -Butoxi)carbonil]amino}-9-metilideno-5-oxo-decahidropirrol[1,2-*a*]azocina-3-carboxílico*

A una solución de (3*S*,6*S*,10*aR*)-6- $\{[(\textit{terc}$ -butoxi)carbonil]amino}-9-metilideno-5-oxo-decahidropirrol[1,2-*a*]azocina-3-carboxilato de metilo (210 mg, 0.5958 mmol, 1 *eq*) en THF (6 mL) y agua (2 mL) se agregó LiOH·H₂O (74.6 mg, 1.78 mmol, 3 *eq*). La reacción se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente. La reacción entonces se concentró bajo presión reducida y se purificó mediante cromatografía de fase inversa [cartucho C18 que eluye con un gradiente de 5 a 60% de acetonitrilo en agua (con 0.1% de FA)] para dar ácido (3*S*,6*S*,10*aR*)-6- $\{[(\textit{terc}$ -butoxi)carbonil]amino}-9-metilideno-5-oxo-decahidropirrol[1,2-*a*]azocina-3-carboxílico (186 mg, 0.5496 mmol, 92.5% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI) m/z = 339.2 $[M+H]^+$.

*Paso 3: Preparación de ácido (3*S*,6*S*,10*aR*)-2,2-Dibromo-6- $\{[(\textit{terc}$ -butoxicarbonil)amino]-5-oxooctahidro-1*H*-espiro[ciclopropano-1,9-pirrol[1,2-*a*]azocina]-3-carboxílico*

A una solución de ácido (3*S*,6*S*,10*aR*)-6- $\{[(\textit{terc}$ -butoxi)carbonil]amino}-9-metilideno-5-oxo-decahidropirrol[1,2-*a*]azocina-3-carboxílico (186 mg, 0.5496 mmol, 1 *eq*) en CH₂Cl₂ (2 mL) se agregó bromoformo (384 μ L, 4.35 mmol, 7.9 *eq*) y TEBAC (15.0 mg, 65.9 μ mol, 0.12 *eq*), seguido por adición de una solución acuosa al 50% en peso de NaOH (0.56 mL, 7.0 mmol, 12.7 *eq*). La reacción se calentó a reflujo durante 21 horas. La mezcla de reacción entonces se diluyó con NaOH acuoso 1*N* y el producto se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se concentró bajo presión reducida y se secó bajo alto vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de fase inversa [cartucho C18 usando un gradiente de 5 a 80% de acetonitrilo en agua (con 0.1% de FA)] para dar ácido (3*S*,6*S*,10*aR*)-2,2-dibromo-6- $\{[(\textit{terc}$ -butoxicarbonil)amino]-5-oxooctahidro-1*H*-espiro[ciclopropano-1,9-pirrol[1,2-*a*]azocina]-3-carboxílico (175 mg, 0.3429 mmol, 62.5% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI) m/z = 509.0 $[M+H]^+$.

*Paso 4: Preparación de ácido (3*S*,6*S*,10*aR*)-6- $\{[(\textit{terc}$ -Butoxicarbonil)amino]-5-oxooctahidro-1*H*-espiro[ciclopropano-1,9-pirrol[1,2-*a*]azocina]-3-carboxílico*

A una solución de ácido (3*S*,6*S*,10*aR*)-2,2-dibromo-6- $\{[(\textit{terc}$ -butoxicarbonil)amino]-5-oxooctahidro-1*H*-espiro[ciclopropano-1,9-pirrol[1,2-*a*]azocina]-3-carboxílico (175 mg, 0.3429 mmol, 1 *eq*) en 2-propanol (6 mL) bajo atmósfera de N₂ (g) se agregó KOH (115 mg, 2.05 mmol, 6 *eq*) y 10% de Pd/C (50% húmedo, 170 mg, 0.1597 mmol, 0.466 *eq*). La mezcla de reacción se calentó a 70°C bajo H₂ (g) (275.79 kPa (40 psi)) durante 21 horas. La mezcla de reacción entonces se diluyó con MeOH y se filtró sobre una almohadilla de Celite®. El filtrado se concentró bajo presión reducida y subsecuentemente se purificó mediante cromatografía de fase inversa [cartucho C18 que eluye con

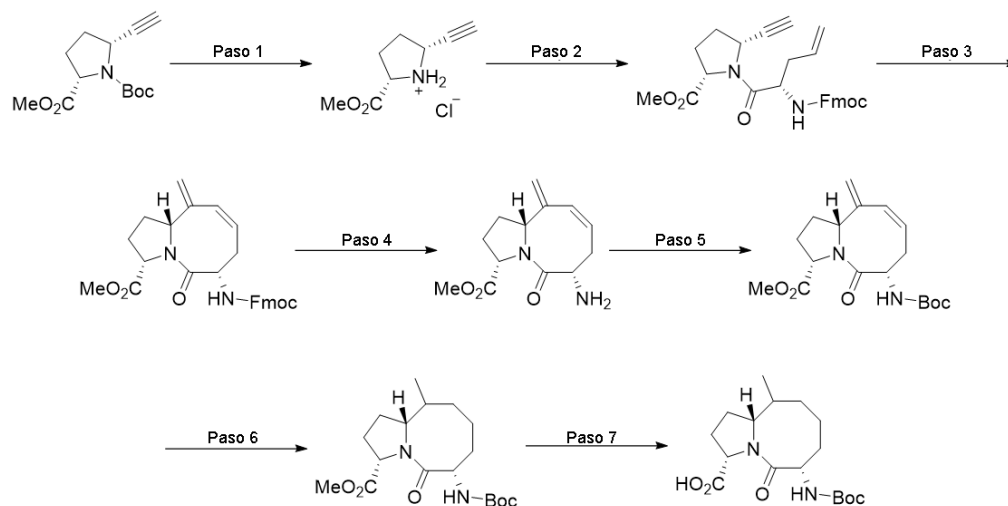
un gradiente de 5 a 70% de acetonitrilo en agua (con 0.1% de FA)] para dar ácido (3*S*,6*S*,10*aR*)-6-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-5-oxooctahidro-1*H*-espiro[ciclopropano-1,9-pirrolo[1,2-*a*]azocina]-3-carboxílico (104 mg, 0.2950 mmol, 86.6% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI) m/z = 353.2 $[M+H]^+$.

El siguiente intermedio en el **Cuadro 16** se preparó de conformidad con los pasos (Pasos 1 a 4) descritos anteriormente para síntesis de ácido (3*S*,6*S*,10*aR*)-6-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-5-oxooctahidro-1*H*-espiro[ciclopropano-1,9-pirrolo[1,2-*a*]azocina]-3-carboxílico y partiendo de (3*S*,6*S*,10*aR*)-6-[[(*tert*-butoxi)carbonil]amino}-5,8-dioxo-decahidropirrolo[1,2-*a*]azocina-3-carboxilato de metilo.

CUADRO 16

Nombre	Estructura	LCMS
ácido (3 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,10 <i>aS</i>)-6'-((<i>tert</i> -butoxicarbonil)amino)-5'-oxooctahidro-5' <i>H</i> -espiro[ciclopropano-1,8'-pirrolo[1,2- <i>a</i>]azocina]-3'-carboxílico		382.4 $[M+H]^+$

Síntesis de ácido (3*S*,6*S*,10*S*,10*aR*)-6-amino-10-metil-5-oxodecahidropirrolo[1,2-*a*]azocina-3-carboxílico



*Paso 1: Preparación de clorhidrato de (2*S*,5*R*)-5-etinilpirrolidina-2-carboxilato de metilo*

A una solución de (2*S*,5*R*)-5-etinilpirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-(*tert*-butil) 2-metilo (52.0 g, 205 mmol, 1.00 *eq*) en EtOAc (260 mL) se agregó solución 4.0 M de HCl (154 mL, 3.00 *eq*) en EtOAc. Después de 3.5 h, la mezcla se concentró bajo presión reducida para dar clorhidrato de

(2S,5R)-5-etinilpirrolidina-2-carboxilato de metilo (44.0 g, 232 mmol, sal de HCl) como aceite marrón. ^1H NMR (400 MHz CDCl_3) δ 4.74 – 4.71 (m, 1H), 4.62 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.69 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 2.61 – 2.35 (m, 3H), 2.21 – 2.14 (m, 1H).

5 *Paso 2: Preparación de (2S,5R)-1-((S)-2-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)pent-4-enoil)-5-etinilpirrolidina-2-carboxilato de metilo*

A una mezcla de clorhidrato de (2S,5R)-5-etinilpirrolidina-2-carboxilato de metilo (44.0 g, 232 mmol, 1.00 eq, HCl) y ácido (S)-2-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)pent-4-enoico (62.6 g, 186 mmol, 0.80 eq) en CH_2Cl_2 (880 mL) se agregó BOPCl (59.1 g, 232 mmol, 1.00 eq) y NaHCO_3 (78.0 g, 928 mmol, 36.1 mL, 4.00 eq) bajo N_2 (g). La mezcla se calentó a 40°C y se agitó después de 2 h, la mezcla se enfrió a temperaturas ambiente y se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (éter de petróleo / EtOAc = 100 / 1 a 4 / 1) para dar (2S,5R)-1-((S)-2-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)pent-4-enoil)-5-etinilpirrolidina-2-carboxilato de metilo (85.0 g, 169 mmol, 93.9% de pureza) como aceite amarillo. LCMS (ESI) m/z = 473.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (400 MHz CDCl_3) δ 7.76 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.60 – 7.56 (m, 2H), 7.40 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.33 – 7.30 (m, 2H), 5.92 – 5.81 (m, 1H), 5.50 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.30 – 5.10 (m, 2H), 5.00 – 4.92 (m, 1H), 4.73 – 4.69 (m, 1H), 4.54 – 4.50 (m, 1H), 4.40 – 4.35 (m, 1H), 4.31 – 4.27 (m, 1H), 4.23 – 4.19 (m, 1H), 3.76 – 3.70 (m, 2H), 2.80 – 2.75 (m, 1H), 2.58 – 2.53 (m, 1H), 2.50 – 2.49 (m, 1H), 2.37 – 2.31 (m, 1H), 2.27 – 2.18 (m, 3H).

20 *Paso 3: Preparación de (3S,6S,10aR,Z)-6-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-10-metileno-5-oxo-1,2,3,5,6,7,10,10a-octahidropirrol[1,2-a]azocina-3-carboxilato de metilo*

Una solución de (2S,5R)-1-((S)-2-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)pent-4-enoil)-5-etinilpirrolidina-2-carboxilato de metilo en tolueno (2.80 L) se roció con etileno durante 10 minutos. A la solución se agregó catalizador Grubbs I Generación (3.65 g, 5.82 mmol, 0.05 eq) y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de etileno. Se realizaron tres lotes de igual escala en paralelo y se combinaron para proceso de elaboración. Después de 3 h, la mezcla de reacción se concentró *in vacuo*. El producto resultante se purificó mediante HPLC de fase inversa (0.10% de condición de ácido fórmico) para proporcionar (3S,6S,10aR,Z)-6-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-10-metileno-5-oxo-1,2,3,5,6,7,10,10a-octahidropirrol[1,2-a]azocina-3-carboxilato de metilo (43.0 g, 87.1 mmol, 95.7% de pureza) como aceite negro marrón. LCMS (ESI) m/z = 473.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (400 MHz CDCl_3) δ 7.77 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.62 – 7.58 (m, 2H), 7.41 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.33 – 7.29 (m, 2H), 6.24 – 6.15 (m, 1H), 5.94 – 5.81 (m, 1H), 5.58 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.27 – 5.16 (m, 1H), 5.04 – 5.01 (m, 1H), 4.81 – 4.69 (m, 1H), 4.54 – 4.50 (m, 1H), 4.40 – 4.20 (m, 3H), 3.77 – 3.70 (m, 3H), 2.79 – 2.66 (m, 1H), 2.57 – 2.49 (m, 1H), 2.38 – 2.16 (m, 3H), 2.11 – 2.07 (m, 1H).

35 *Paso 4: Preparación de (3S,6S,10aR,Z)-6-amino-10-metileno-5-oxo-1,2,3,5,6,7,10,10a-octahidropirrol[1,2-a]azocina-3-carboxilato de metilo*

A una solución de (3S,6S,10aR,Z)-6-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-10-metileno-5-oxo-1,2,3,5,6,7,10,10a-octahidropirrollo[1,2-a]azocina-3-carboxilato de metilo (13.0 g, 27.5 mmol, 1.00 eq) en THF (260 mL) se agregó piperidina (7.03 g, 82.5 mmol, 8.15 mL, 3.00 eq). Después de agitar durante 2 h, la mezcla se vertió en una solución de HCl 2 N acuoso (200 mL) y la
 5 mezcla bifásica se extrajo con EtOAc (200 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se descartaron y la fase acuosa se basificó con NaHCO₃ (se ajustó a pH= 8 a 9). La capa acuosa básica resultante se extrajo con EtOAc (200 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se descartaron, la fase acuosa se recolectó para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante prep-HPLC (Fenomenex luna c18 250 mm * 100 mm * 10 um; fase móvil: [agua (TFA) – acetonitrilo]; B%: 10% – 30%, 20
 10 min) y se liofilizó para dar (3S,6S,10aR,Z)-6-amino-10-metileno-5-oxo-1,2,3,5,6,7,10,10a-octahidropirrollo[1,2-a]azocina-3-carboxilato de metilo (2.65 g, 10.6 mmol, 38.5% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI) m/z = 250.9 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz CDCl₃) δ 8.30 (s, 3H), 6.30 – 6.23 (m, 1H), 5.89 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 5.29 – 5.25 (m, 1H), 5.04 – 5.01 (m, 1H), 4.88 (s, 1H), 4.63 – 4.61 (m, 1H), 4.46 (s, 1H), 3.61 (s, 3H), .2.49 – 2.43 (m, 1H), 2.39 – 2.03 (m, 1H), 1.93 – 1.92
 15 (m, 1H) , 1.91 – 1.82 (m, 1H).

Paso 5: Preparación de (3S,6S,10aR,Z)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)-10-metileno-5-oxo-1,2,3,5,6,7,10,10a-octahidropirrollo[1,2-a]azocina-3-carboxilato de metilo

A una solución de (3S,6S,10aR,Z)-6-amino-10-metileno-5-oxo-1,2,3,5,6,7,10,10a-octahidropirrollo[1,2-a]azocina-3-carboxilato de metilo (2.55 g, 10.2 mmol, 1.00 eq) y Et₃N (2.06 g, 20.4 mmol, 2.84 mL, 2.00 eq) en CH₂Cl₂ (25.5 mL) se agregó Boc₂O (2.45 g, 11.2 mmol, 2.57 mL, 1.10 eq). La reacción se agitó durante 2 horas y se vertió subsecuentemente en NH₄Cl saturado acuoso (50.0 mL). La mezcla bifásica se extrajo con EtOAc (30.0 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó mediante
 20 cromatografía de columna (SiO₂, éter de petróleo/EtOAc = 100 / 1 a 10 / 1) para dar (3S,6S,10aR,Z)-
 25 6-((terc-butoxicarbonil)amino)-10-metileno-5-oxo-1,2,3,5,6,7,10,10a-octahidropirrollo[1,2-a]azocina-3-carboxilato de metilo (1.52 g, 4.26 mmol, 98.1% de pureza, 41.8% de rendimiento) como aceite incoloro. LCMS (ESI) m/z = 251.2 [(M-100)+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz CDCl₃) δ 6.21 – 6.14 (m, 1H), 5.90 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 5.76 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 5.20 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.99 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.79 – 4.72 (m, 3H), 4.65 – 4.61 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), .2.61 – 2.59 (m, 1H), 2.53 – 2.38 (m, 2H),
 30 2.07 – 2.04 (m, 2H) , 1.43 (s, 9H).

Paso 6: Preparación de (3S,6S,10S,10aR)-6-amino-10-metil-5-oxodecahidropirrollo[1,2-a]azocina-3-carboxilato de metilo

A una solución (bajo N₂ (g)) de (3S,6S,10aR,Z)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)-10-metileno-5-oxo-1,2,3,5,6,7,10,10a-octahidropirrollo[1,2-a]azocina-3-carboxilato de metilo (1.52 g, 4.34 mmol, 1.00 eq) en EtOAc (15.2 mL) se agregó cuidadosamente 10% de Pd/C (0.30 g, 868 umol,
 35

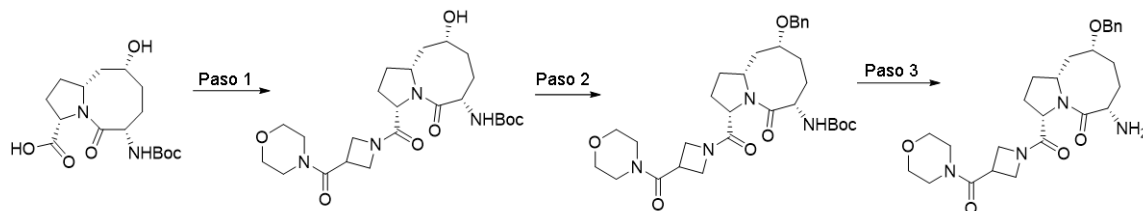
0.20 eq) a 25°C. La suspensión se sometió a tres ciclos de evacuación y purga con H₂ (g). La mezcla se agitó bajo H₂ (g) (344.73 kPa (50 psi)) a 25°C. Después de agitar durante 3 h, se evacuó el recipiente de reacción, y la mezcla de reacción se sometió a tres ciclos de evacuación y purga con N₂ (g). La mezcla de reacción se filtró sobre Celite® y el licor de filtro se concentró para dar
 5 (3S,6S,10S,10aR)-6-amino-10-metil-5-oxodecahidropirrollo[1,2-a]azocina-3-carboxilato de metilo (1.14 g, crudo) como aceite incoloro. LCMS (ESI) m/z = 355.0 [M+H]⁺.

Paso 7: Preparación de ácido (3S,6S,10S,10aR)-6-amino-10-metil-5-oxodecahidropirrollo[1,2-a]azocina-3-carboxílico

A una solución de (3S,6S,10S,10aR)-6-amino-10-metil-5-oxodecahidropirrollo[1,2-a]azocina-3-carboxilato de metilo (1.16 g, 3.26 mmol, 1.00 eq) en THF (11.0 mL) se agregó una
 10 solución de LiOH.H₂O (411 mg, 9.79 mmol, 3.00 eq) en H₂O (2.20 mL). Después de 12 h, H₂O (20.0 mL) se agregó a la mezcla de reacción y la solución se acidificó con HCl 1 N acuoso a pH 2. La mezcla se extrajo con EtOAc (20.0 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó mediante prep-HPLC (columna: Fenomenex
 15 luna C18 150 * 40 mm * 15 um; fase móvil: [agua (TFA) – ACN]; B%: 31% a 61%, 10 min) y se liofilizó para dar ácido (3S,6S,10S,10aR)-6-amino-10-metil-5-oxodecahidropirrollo[1,2-a]azocina-3-carboxílico (0.80 g, 2.35 mmol, 77.9% durante dos pasos) como un sólido blanco.

Dos lotes de igual escala se combinaron para generar ácido (3S,6S,10S,10aR)-6-amino-10-metil-5-oxodecahidropirrollo[1,2-a]azocina-3-carboxílico (1.12 g, 4.66 mmol, 99.1% de
 20 pureza) como un sólido blanco. LCMS (ESI) m/z = 241.0 [(M-100)+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz CDCl₃) δ 5.69 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 4.75 – 4.66 (m, 1H), 4.35 – 4.32 (m, 1H), 4.05 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 3.66 – 3.51 (m, 1H), 2.55 – 2.47 (m, 1H), 2.41 – 2.07 (m, 3H), 1.97 – 1.67 (m, 3H), 1.69 – 1.55 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.36 – 1.20 (m, 1H), 1.10 – 0.95 (m, 1H), 0.89 – 0.84 (m, 3H).

Síntesis de (3S,6S,9R,10aR)-6-amino-9-(benciloxi)-3-(3-(morfolina-4-carbonil)azetidina-1-carbonil)octahidropirrollo[1,2-a]azocin-5(1H)-ona



Paso 1: Preparación de N-[(3S,6S,9R,10aR)-9-hidroxi-3-[3-(morfolina-4-carbonil)azetidina-1-carbonil]-5-oxo-decahidropirrollo[1,2-a]azocin-6-il]carbamato de terc-butilo

A una solución de ácido (3S,6S,9R,10aR)-6-[[[(terc-butoxi)carbonil]amino}-9-hidroxi-
 30 5-oxodecahidropirrollo[1,2-a]azocina-3-carboxílico (0.780 g, 2.27 mmol, 1 eq), sal trifluoroacética de 4-(azetidina-3-carbonil)morfolina (645 mg, 2.27 mmol, 1 eq) y N,N-diisopropiletilamina (2.35 mL, 13.6 mmol, 6 eq) en DMF (10 mL) se agregó HATU (1.03 g, 2.72 mmol, 1.2 eq). La reacción se agitó a

temperatura ambiente 2 horas. La mezcla de reacción entonces se concentró *in vacuo* y subsecuentemente se purificó mediante cromatografía de fase inversa [cartucho C18 que eluye con un gradiente de 5 a 75% de acetonitrilo en agua (con 0.1% de FA)] para dar *N*[(3*S*,6*S*,9*R*,10*aR*)-9-hidroxi-3-[3-(morfolina-4-carbonil)azetidina-1-carbonil]-5-oxo-decahidropirrol[1,2-*a*]azocin-6-il]carbamato de *tert*-butilo (1.16 g, 2.34 mmol, 103% de rendimiento) como una espuma beige. LCMS (ESI) *m/z* = 495.3 [*M*+*H*]⁺.

*Paso 2: Preparación de ((3*S*,6*S*,9*R*,10*aR*)-9-(benciloxi)-3-[3-(morfolina-4-carbonil)azetidina-1-carbonil]-5-oxodecahidropirrol[1,2-*a*]azocin-6-il)carbamato de *tert*-butilo*

A una solución de *N*[(3*S*,6*S*,9*R*,10*aR*)-9-hidroxi-3-[3-(morfolina-4-carbonil)azetidina-1-carbonil]-5-oxo-decahidropirrol[1,2-*a*]azocin-6-il]carbamato de *tert*-butilo (75 mg, 0.1516 mmol, 1 *eq*) en CH₂Cl₂ (3 mL) se agregó Et₃N (63.2 μL, 454 μmol, 3 *eq*) y TMSCl (28.7 μL, 227 μmol, 1.5 *eq*) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 30 min, salmuera (10 mL) se agregó, y los materiales orgánicos se extrajeron con CH₂Cl₂ (10 mL x 2). Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron *in vacuo* para dar *N*[(3*S*,6*S*,9*R*,10*aR*)-3-[3-(morfolina-4-carbonil)azetidina-1-carbonil]-5-oxo-9-[(trimetilsilil)oxi]-decahidropirrol[1,2-*a*]azocin-6-il]carbamato de *tert*-butilo crudo (85.9 mg, 0.1516 mmol, 100% de rendimiento) como un sólido blanco.

Una solución de *N*[(3*S*,6*S*,9*R*,10*aR*)-3-[3-(morfolina-4-carbonil)azetidina-1-carbonil]-5-oxo-9-[(trimetilsilil)oxi]-decahidropirrol[1,2-*a*]azocin-6-il]carbamato de *tert*-butilo (85.9 mg, 0.1516 mmol, 1 *eq*) en CH₂Cl₂ (5 mL) se enfrió a -78°C, seguido por la adición de benzaldehído (22.9 μL, 227 μmol, 1.5 *eq*), Et₃SiH (36.1 μL, 227 μmol, 1.5 *eq*) y triflato de trimetilsililo (20.4 μL, 113 μmol, 0.75 *eq*). La reacción se agitó durante 10 minutos a -78°C y entonces se agitó durante 90 minutos a 0°C. La reacción se apagó mediante la adición de una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (10 mL) y el producto se extrajo con CH₂Cl₂ (10 mL x 3). Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de sodio y se filtraron para dar una solución de ((3*S*,6*S*,9*R*,10*aR*)-9-(benciloxi)-3-[3-(morfolina-4-carbonil)azetidina-1-carbonil]-5-oxodecahidropirrol[1,2-*a*]azocin-6-il)carbamato de *tert*-butilo.

*Paso 3: Preparación de (3*S*,6*S*,9*R*,10*aR*)-6-amino-9-(benciloxi)-3-[3-(morfolina-4-carbonil)azetidina-1-carbonil]-decahidropirrol[1,2-*a*]azocin-5-ona*

A la solución se agregó ácido trifluoroacético (0.5 mL) y la reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente entonces se concentró bajo presión reducida. La reacción se purificó mediante cromatografía de fase inversa [cartucho C18 que eluye con un gradiente de 5 a 40% de acetonitrilo en agua (con 0.1% de FA)] para dar (3*S*,6*S*,9*R*,10*aR*)-6-amino-9-(benciloxi)-3-[3-(morfolina-4-carbonil)azetidina-1-carbonil]-decahidropirrol[1,2-*a*]azocin-5-ona (41.0 mg, 0.08460 mmol, 56.0% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI) *m/z* = 485.4 [*M*+*H*]⁺.

Los siguientes intermedios en el **Cuadro 17** se prepararon de conformidad con el

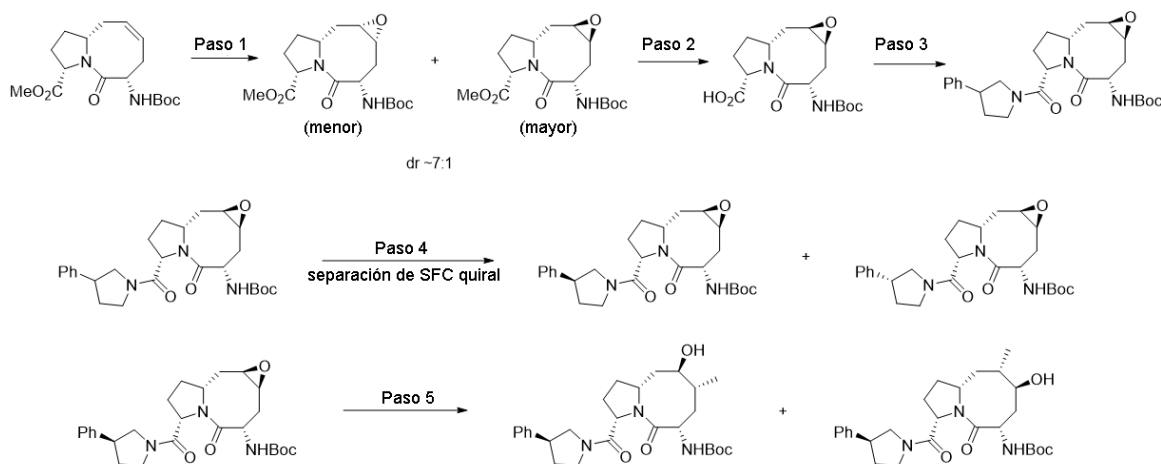
protocolo descrito para síntesis de (3*S*,6*S*,9*R*,10*aR*)-6-amino-9-(benciloxi)-3-[3-(morfolina-4-carbonil)azetidina-1-carbonil]-decahidropirrol[1,2-*a*]azocin-5-ona y usando el(los) intermedio(s) avanzado(s) apropiado(s) como materiales de partida. En donde sea apropiado el tratamiento final con TFA (Paso 3) se omitió y aminas N-Boc protegidas se aislaron.

5

CUADRO 17

Nombre	Estructura	LCMS
((3 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,8 <i>S</i> ,10 <i>aR</i>)-8-(benciloxi)-3-(3-(morfolina-4-carbonil)azetidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2- <i>a</i>]azocin-6-il)carbamato de terc-butilo		485.4 [M+H] ⁺
((3 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,8 <i>R</i> ,10 <i>aR</i>)-8-(benciloxi)-3-(3-(morfolina-4-carbonil)azetidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2- <i>a</i>]azocin-6-il)carbamato de terc-butilo		485.4 [M+H] ⁺
((3 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,9 <i>R</i> ,10 <i>aR</i>)-9-etoxi-3-(3-(morfolina-4-carbonil)azetidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2- <i>a</i>]azocin-6-il)carbamato de terc-butilo		523.3 [M+H] ⁺
((3 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,8 <i>S</i> ,10 <i>aR</i>)-8-etoxi-3-(3-(morfolina-4-carbonil)azetidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2- <i>a</i>]azocin-6-il)carbamato de terc-butilo		523.6 [M+H] ⁺
((3 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,8 <i>R</i> ,10 <i>aR</i>)-8-etoxi-3-(3-(morfolina-4-carbonil)azetidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2- <i>a</i>]azocin-6-il)carbamato de terc-butilo		523.6 [M+H] ⁺

Síntesis de ((3R,6R,8R,9R,10aS)-8,9-dihidroxi-5-oxo-3-(3-fenilpirrolidina-1-carbonil)decahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamato de terc-butilo, ((3S,6S,8R,9R,10aR)-9-hidroxi-8-metil-5-oxo-3-((S)-3-fenilpirrolidina-1-carbonil)decahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamato de terc-butilo, y ((3S,6S,8S,9S,10aR)-8-hidroxi-9-metil-5-oxo-3-((S)-3-fenilpirrolidina-1-carbonil)decahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamato de terc-butilo



Paso 1: Preparación de (1aS,3S,6S,8aR,9aR)-3-((terc-butoxicarbonil)amino)-4-oxodecahidrooxireno[2,3-d]pirrolo[1,2-a]azocina-6-carboxilato de metilo y (1aR,3S,6S,8aR,9aS)-3-((terc-butoxicarbonil)amino)-4-oxodecahidrooxireno[2,3-d]pirrolo[1,2-a]azocina-6-carboxilato de metilo

A una solución enfriada (0°C) de 1H-pirazol (40.2 mg, 591 µmol, 0.1 eq), metiltrioxorrenio (14.7 mg, 59.1 µmol, 0.01 eq) y H₂O₂ (6.66 g, 59.1 mmol, 10 eq) en CF₃CH₂OH (3 mL) se agregó lentamente (3S,6S,10aR,Z)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-oxo-1,2,3,5,6,7,10,10a-octahidropirrol[1,2-a]azocina-3-carboxilato de metilo (2.00 g, 5.91 mmol, 1 eq). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. A la mezcla se agregó una solución de NaHSO₃ acuoso saturado y la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (20 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante columna C18 (gradiente 15% a 60% de acetonitrilo en agua) para dar (1aS,3S,6S,8aR,9aR)-3-((terc-butoxicarbonil)amino)-4-oxodecahidrooxireno[2,3-d]pirrolo[1,2-a]azocina-6-carboxilato de metilo (1.50 g, 4.23 mmol, 72% de rendimiento) como el producto mayor aducto mayor y (1aR,3S,6S,8aR,9aS)-3-((terc-butoxicarbonil)amino)-4-oxodecahidrooxireno[2,3-d]pirrolo[1,2-a]azocina-6-carboxilato de metilo (aducto menor) (190 mg, 0.54 mmol, 9% de rendimiento) como el aducto menor.

(1aS,3S,6S,8aR,9aR)-3-((terc-butoxicarbonil)amino)-4-oxodecahidrooxireno[2,3-

d]pirrolo[1,2-a]azocina-6-carboxilato de metilo (diastereómero mayor): LCMS (ESI) m/z = 355 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.51 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.68 (dd, J = 14.9, 7.6 Hz, 1H), 4.60 – 4.48 (m, 1H), 4.27 – 4.13 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.29 – 3.20 (m, 1H), 3.18 – 3.08 (m, 1H), 2.55 – 2.36 (m, 2H), 2.34 – 2.13 (m, 3H), 2.09 – 1.91 (m, 3H), 1.42 (s, 9H).

5 (1aR,3S,6S,8aR,9aS)-3-((terc-butoxicarbonil)amino)-4-oxodecahidrooxireno[2,3-d]pirrolo[1,2-a]azocina-6-carboxilato de metilo (diastereómero menor): LCMS (ESI) m/z = 355 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.90 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.53 – 4.42 (m, 2H), 4.14 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.31 – 3.19 (m, 1H), 3.11 – 3.06 (m, 1H), 2.37 – 2.27 (m, 2H), 2.25 – 2.11 (m, 3H), 2.03 – 1.87 (m, 3H), 1.44 (s, 9H).

10 *Paso 2: Preparación de ácido (1aS,3S,6S,8aR,9aR)-3-((terc-butoxicarbonil)amino)-4-oxodecahidrooxireno[2,3-d]pirrolo[1,2-a]azocina-6-carboxílico*

A una solución de (1aS,3S,6S,8aR,9aR)-3-((terc-butoxicarbonil)amino)-4-oxodecahidrooxireno[2,3-d]pirrolo[1,2-a]azocina-6-carboxilato de metilo (390 mg, 1.10 mmol, 1.0 eq) en una mezcla de THF (8 mL) y H_2O (2 mL) se agregó LiOH· H_2O (138 mg, 3.30 mmol, 3.0 eq). La
15 reacción la mezcla se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente y se acidificó subsecuentemente con una solución acuosa de HCl 1 N a pH = 5 – 6. La mezcla ácida resultante se extrajo con EtOAc (20 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron con Na_2SO_4 anhidro, y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó sobre la columna C18 (gradiente 15% a 60% de acetonitrilo en agua) para dar ácido (1aS,3S,6S,8aR,9aR)-3-((terc-butoxicarbonil)amino)-4-oxodecahidrooxireno[2,3-d]pirrolo[1,2-a]azocina-6-carboxílico (300 mg, 0.88
20 mmol, 80% de rendimiento) como sólidos blancos. LCMS (ESI) m/z = 341 $[M+H]^+$.

Paso 3: Preparación de ((1aS,3S,6S,8aR,9aR)-4-oxo-6-(3-fenilpirrolidina-1-carbonil)decahidrooxireno[2,3-d]pirrolo[1,2-a]azocin-3-il)carbamato de terc-butilo

A una solución de ácido (1aS,3S,6S,8aR,9aR)-3-((terc-butoxicarbonil)amino)-4-oxodecahidrooxireno[2,3-d]pirrolo[1,2-a]azocina-6-carboxílico (300 mg, 0.88 mmol, 1 eq), Et_3N (445
25 mg, 4.40 mmol, 5 eq) y *rac*-3-fenilpirrolidina (129 mg, 0.88 mmol, 1 eq) en DMF (10 mL) se agregó HATU (399 mg, 1.05 mmol, 1.2 eq) en una porción. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas adicionales y se diluyó subsecuentemente con agua (5 mL). La mezcla bifásica se extrajo con CH_2Cl_2 (10 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas y lavadas con salmuera
30 (20 mL), se secó con Na_2SO_4 anhidro, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna flash sobre gel de sílice para proporcionar ((1aS,3S,6S,8aR,9aR)-4-oxo-6-(3-fenilpirrolidina-1-carbonil)decahidrooxireno[2,3-d]pirrolo[1,2-a]azocin-3-il)carbamato de terc-butilo (200 mg, 0.43 mmol, 48% de rendimiento) como aceite claro.
LCMS (ESI) m/z = 470.3 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.37 – 7.30 (m, 2H), 7.27 – 7.19 (m,
35 3H), 5.87 – 5.37 (m, 1H), 4.74 – 4.41 (m, 2H), 4.36 – 4.08 (m, 2H), 4.02 – 3.65 (m, 2H), 3.61 – 3.31

(m, 4H), 2.50 – 2.26 (m, 3H), 2.25 – 1.92 (m, 6H), 1.90 – 1.82 (m, 1H), 1.43 (s, 9H).

Paso 4: Preparación de ((1aS,3S,6S,8aR,9aR)-4-oxo-6-((S)-3-fenilpirrolidina-1-carbonil)decahidrooxireno[2,3-d]pirrolo[1,2-a]azocin-3-il)carbamato de terc-butilo y ((1aS,3S,6S,8aR,9aR)-4-oxo-6-((R)-3-fenilpirrolidina-1-carbonil)decahidrooxireno[2,3-d]pirrolo[1,2-a]azocin-3-il)carbamato de terc-butilo

5 ((1aR,3R,6R,8aS,9aS)-4-oxo-6-(3-fenilpirrolidina-1-carbonil)decahidrooxireno[2,3-d]pirrolo[1,2-a]azocin-3-il)carbamato de rac-terc-butilo (600 mg, 1.27 mmol, 1 eq), trietilamina (976 mg, 9.65 mmol, 5 eq) y (3S)-3-fenilpirrolidina (284 mg, 1.93 mmol, 1 eq) se separó mediante SFC (ChiralCel OX, 250×21.2mm I.D., 5µm, A para CO₂ y B para MeOH + 0.1% de NH₄OH, 40 mL/min) para generar Pico 1: ((1aS,3S,6S,8aR,9aR)-4-oxo-6-((R)- o (S)-3-fenilpirrolidina-1-carbonil)decahidrooxireno[2,3-d]pirrolo[1,2-a]azocin-3-il)carbamato de terc-butilo (400 mg, 0.8518 mmol, 67.1% de rendimiento). LCMS (ESI) m/z = 470.3 [M+H]⁺ y Pico 2: ((1aS,3S,6S,8aR,9aR)-4-oxo-6-((S)- o (R)-3-fenilpirrolidina-1-carbonil)decahidrooxireno[2,3-d]pirrolo[1,2-a]azocin-3-il)carbamato de terc-butilo (130 mg, 0.2768 mmol, 21.8% de rendimiento) como aceite claro. LCMS
10 (ESI) m/z = 470.3 [M+H]⁺.
15

Paso 5: Preparación de ((3S,6S,8R,9R,10aR)-9-hidroxi-8-metil-5-oxo-3-((S)-3-fenilpirrolidina-1-carbonil)decahidropirrolo[1,2-a]azocin-6-il)carbamato de terc-butilo y ((3S,6S,8S,9S,10aR)-8-hidroxi-9-metil-5-oxo-3-((S)-3-fenilpirrolidina-1-carbonil)decahidropirrolo[1,2-a]azocin-6-il)carbamato de terc-butilo

20 A una solución enfriada (0°C) de ((1aS,3S,6S,8aR,9aR)-4-oxo-6-((R)- o (S)-3-fenilpirrolidina-1-carbonil)decahidrooxireno[2,3-d]pirrolo[1,2-a]azocin-3-il)carbamato de terc-butilo (Pico 1) (200 mg, 0.43 mmol, 1 eq) en tolueno (5 mL) se agregó lentamente AlMe₃ (613 mg, 8.51 mmol, 20 eq) en una forma gota a gota. La mezcla de reacción se calentó subsecuentemente a temperatura ambiente. Después de 30 min, la mezcla de reacción se enfrió a 0°C y MeOH (10 mL) se
25 agregó subsecuentemente para apagar exceso de AlMe₃. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida y se purificó sobre la columna C18 (gradiente 20% a 70% de acetonitrilo en agua) para dar una mezcla regioisomérica inseparable de productos abiertos con anillo de epóxido (160 mg, 0.33 mmol, 77% de rendimiento). LCMS (ESI) m/z = 486.3 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, mezcla de isómeros, CDCl₃) δ 7.40 – 7.28 (m, 3H), 7.26 – 7.21 (m, 2H), 5.78 – 5.50 (m, 1H), 4.73 – 4.49 (m,
30 2H), 4.36 – 4.09 (m, 2H), 4.04 – 3.30 (m, 6H), 2.44 – 1.97 (m, 10H), 1.43 (s, 9H), 1.13 – 0.83 (m, 3H).

La mezcla de productos abiertos de anillo regioisomérico (60 mg, 0.124 mmol) se purificó mediante SFC (ChiralPak R,R-WHELK, 250×21.2mm I.D., 5µm; Fase móvil: A para CO₂ y B para MeOH + 0.1% de NH₄OH Gradiente: B 25%; caudal: 40 mL / min) para generar:

35 Pico 1: ((3S,6S,8R,9R,10aR)-9-hidroxi-8-metil-5-oxo-3-((R)- o (S)-3-fenilpirrolidina-1-

carbonil)decahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamato de terc-butilo (3.00 mg, 0.006177 mmol). LCMS (ESI) $m/z = 486.3$ $[M+H]^+$.

Pico 2: ((3S,6S,8S,9S,10aR)-8-hidroxi-9-metil-5-oxo-3-((S)- o (R)-3-fenilpirrolidina-1-carbonil)decahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamato de terc-butilo (5.00 mg, 0.01029 mmol) como sólidos blancos. LCMS (ESI) $m/z = 486.3$ $[M+H]^+$.

Procedimientos para Síntesis de Enlazadores:

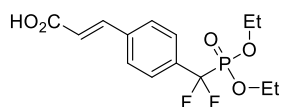
Los siguientes intermedios en el **Cuadro 18** se prepararon de conformidad con el protocolo descrito en WO 2020/205467.

10

CUADRO 18

Nombre	Estructura
ácido 5-((di(2-oxo-1,3-dioxol-5-yl)fluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico	
ácido 7-((di(2-oxo-1,3-dioxol-5-yl)fluorometil)-2-naftoico	
ácido 5-((di(2-oxo-1,3-dioxol-5-yl)fluorometil)-1H-indol-2-carboxílico	

Síntesis de ácido (E)-3-(4-((di(2-oxo-1,3-dioxol-5-yl)fluorometil)fenil)acrílico



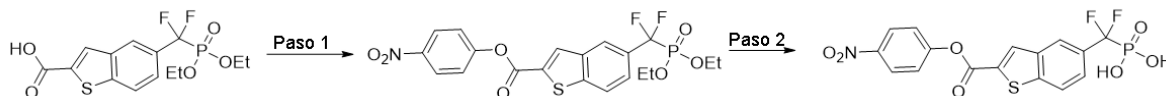
Ácido (E)-3-(4-((di(2-oxo-1,3-dioxol-5-yl)fluorometil)fenil)acrílico se preparó de conformidad con el protocolo descrito en US 2004/0225146.

15

Procedimiento representativo para la Preparación de Ácidos Fosfónicos de Ésteres Activos

Síntesis de ácido (difluoro(2-((4-nitrofenoxi)carbonil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico

20



Paso 1: Preparación de 5-((di(2-oxo-1,3-dioxol-5-yl)fluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de 4-nitrofenilo

A una mezcla de ácido 5-[(di(2-oxo-1,3-dioxol-5-yl)fluorometil]-1-benzotiofeno-2-carboxílico

(10.0 g, 27.4 mmol), EDCI (7.85 g, 41.0 mmol) y DMAP (836 mg, 6.85 mmol) en CH₂Cl₂ (80 mL) se agitó a temperatura ambiente. Después de 15 min, 4-nitrofenol (4.75 g, 34.2 mmol) se agregó y la mezcla amarilla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se apagó con agua (30 mL) y el producto se extrajo con CH₂Cl₂ (10 mL x 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron *in vacuo*. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía de fase inversa [cartucho C18 que eluye con un gradiente de 5 a 100% de acetonitrilo en agua] y las fracciones apropiadas se concentraron para dar 5-((dietoxifosforil)difluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de 4-nitrofenilo (7.80 g, 16.0 mmol, 59.0% de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS *m/z* = 486.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.32 – 8.37 (m, 3H), 8.22 (s, 1H), 8.01 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.51 – 7.45 (m, 2H), 4.14 – 4.32 (m, 4H), 1.34 (t, *J* = 7.8 Hz, 6H).

Paso 2: Preparación de ácido (difluoro(2-((4-nitrofenoxi)carbonil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico

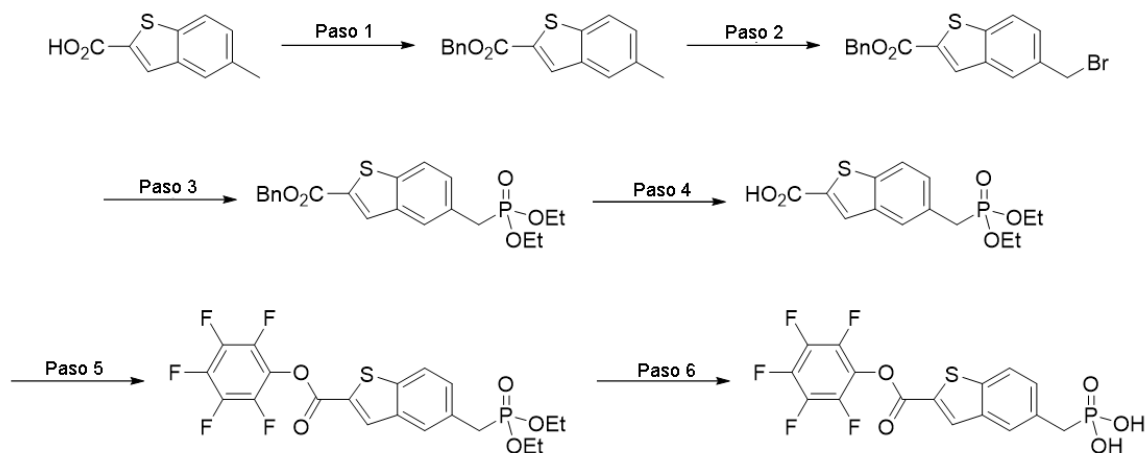
A una solución enfriada (0°C) de 5-((dietoxifosforil)difluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de 4-nitrofenilo (4.47 g, 9.20 mmol) en CH₂Cl₂ (39 mL) se agregó N,O-bis(trimetilsilil)trifluoroacetamida (12.1 mL, 46.0 mmol) y yodotrimetilsilano (5.23 mL, 36.8 mmol) como una solución en CH₂Cl₂ (10 mL). La mezcla de reacción se dejó calentar gradualmente a temperaturas ambiente. A la mezcla de reacción se agregó una mezcla de 2:1 H₂O / acetonitrilo (con 0.1% de TFA) (50 mL) y se observó precipitación de producto. Se removieron los volátiles *in vacuo* y el residuo crudo se suspendió en una mezcla de solución de acetonitrilo/agua (1:1 v/v, 100 mL). La suspensión se filtró, los sólidos se lavaron con una solución de acetonitrilo/agua de mezcla 2:1, y los sólidos se secaron bajo presión reducida para proporcionar ácido [difluoro({2-[(4-nitrofenoxi)carbonil]-1-benzotiofen-5-il})metil]fosfónico (6.5 g, 94%) como un sólido beige. El filtrado se concentró a 50% de volumen de solvente y la suspensión resultante se filtró y se lavó con solución de acetonitrilo/agua 1:2. El sólido se secó bajo presión reducida para proporcionar ácido [difluoro({2-[(4-nitrofenoxi)carbonil]-1-benzotiofen-5-il})metil]fosfónico adicional (0.4 g) como un sólido beige. Ambos productos se liofilizaron para dar ácido (difluoro(2-((4-nitrofenoxi)carbonil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico (6.90 g, 16.0 mmol, 98.0% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.66 – 7.74 (m, 3H), 8.27 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.36 – 8.41 (m, 2H), 8.66 (s, 1H).

Los siguientes intermedios en el **Cuadro 19** se prepararon usando un protocolo similar descrito anteriormente para síntesis de ácido [difluoro({2-[(4-nitrofenoxi)carbonil]-1-benzotiofen-5-il})metil]fosfónico y utilizando el(los) intermedio(s) avanzado(s) apropiado(s) como material(es) de partida.

CUADRO 19

Nombre	Estructura	LC-MS
ácido (difluoro(7-((4-nitrofenoxi)carbonil)naftalen-2-il)metil)fosfónico		424.1 [M+H] ⁺
ácido (difluoro(2-((perfluorofenoxi)carbonil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		475.0 [M+H] ⁺
ácido (difluoro(7-((perfluorofenoxi)carbonil)naftalen-2-il)metil)fosfónico		467.0 [M-H] ⁻

Síntesis de ácido ((2-((perfluorofenoxi)carbonil)benzo[*b*]tiofen-5-il)metil)fosfónico



5

*Preparación de ácido 5-metilbenzo[*b*]tiofeno-2-carboxílico*

Ácido 5-Metilbenzo[*b*]tiofeno-2-carboxílico se preparó de conformidad con el procedimiento descrito en WO 2016/100184.

*Paso 1: Preparación de 5-metilbenzo[*b*]tiofeno-2-carboxilato de bencilo*

10

A una solución de ácido 5-metilbenzo[*b*]tiofeno-2-carboxílico (21.2 g, 110.0 mmol, 1.0 eq) y K₂CO₃ (30.4 g, 220.0 mmol, 2.0 eq) en DMF (200 mL) se agregó bromuro de bencilo (20.6 g, 121.0 mmol, 1.1 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua helada (400 mL) y se agitó durante 5 minutos. Los sólidos resultantes se

filtraron, y la torta de filtro se lavó con agua (50 mL), se secó al vacío para dar 5-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxilato de bencilo (30.1 g, 106.0 mmol, 97% de rendimiento) como un sólido amarillo. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.01 (s, 1H), 7.71 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.46 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.42 – 7.35 (m, 3H), 7.29 – 7.26 (m, 1H), 5.38 (s, 2H), 2.47 (s, 3H).

5 *Paso 2: Preparación de 5-(bromometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de bencilo*

A una solución de 5-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxilato de bencilo (15.0 g, 53.1 mmol, 1.0 eq) y NBS (10.3 g, 58.4 mmol, 1.1 eq) en CCl_4 (30 mL) se agregó peróxido de benzoilo (1.3 g, 5.31 mmol, 0.1 eq). El frasco de reacción se sometió a tres ciclos de evacuación y se rellenó con N_2 (g). La mezcla se agitó a 80°C durante 16 horas bajo atmósfera constante de N_2 (g). La mezcla de
10 reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna flash sobre gel de sílice para dar 5-(bromometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de bencilo (6.80 g, 18.8 mmol, 36% de rendimiento) como un sólido amarillo.

Paso 3: Preparación de 5-((dietoxifosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de bencilo

Una solución de 5-(bromometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de bencilo (10.3 g, 28.5 mmol, 1.0 eq) se disolvió en fosfito de trietilo (30.0 g, 180.0 mmol, 6.3 eq) se agitó a 100°C durante 5 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida directamente, el residuo se purificó mediante cromatografía de columna flash sobre gel de sílice para dar 5-
15 ((dietoxifosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de bencilo (6.5 g, 15.5 mmol, 55% de rendimiento) como un aceite incoloro. LCMS (ESI) m/z = 419 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.04 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.49 – 7.33 (m, 6H), 5.39 (s, 2H), 4.08 – 3.93 (m, 4H), 3.26 (d, J = 21.5 Hz, 2H), 1.24 (t, J = 7.1 Hz, 6H).

Paso 4: Preparación de ácido 5-((dietoxifosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico

A una solución de 5-((dietoxifosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de bencilo
25 (5.6 g, 13.3 mmol, 1.0 eq) se disolvió en una mezcla de THF (80 mL) y H_2O (10 mL) se agregó LiOH (1.10 g, 26.6 mmol, 2.0 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y se acidificó subsecuentemente con solución acuosa de HCl 1 N (ajustado a pH ~3 a 4). El producto se precipitó de la solución tras la acidificación. Los sólidos resultantes se filtraron, la torta de filtro se lavó con agua (20 mL x 2), y los sólidos se secaron bajo vacío para dar ácido 5-((dietoxifosforil)metil)benzo[b]tiofeno-
30 2-carboxílico (3.9 g, 11.8 mmol, 88.9% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI) m/z = 329 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Paso 5: Preparación de 5-((dietoxifosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de perfluorofenilo

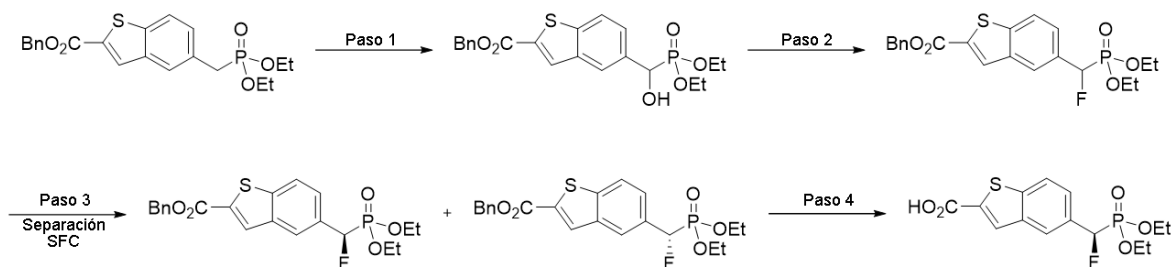
A una solución enfriada (0°C) de ácido 5-((dietoxifosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-
35 carboxílico (3.9 g, 11.8 mmol, 1.0 eq) en CH_2Cl_2 (50 mL) se agregó cloruro de oxalilo (2.2 g, 17.7

mmol, 1.5 eq) seguido por la adición de dos gotas de DMF. La mezcla se agitó a 0°C durante 30 min, seguido por evaporación de la mezcla de reacción a sequedad. Los sólidos resultantes se disolvieron en CH₂Cl₂ (50 mL), seguido por adición de Et₃N (3.6 g, 35.4 mmol, 3.0 eq) y pentafluorofenol (2.6 g, 14.1 mmol, 1.2 eq). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas adicionales y subsecuentemente, se vertió sobre H₂O (30 mL). La solución bifásica se extrajo con EtOAc (30 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice para dar 5-((dietoxifosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de perfluorofenilo (4.7 g, 9.5 mmol, 81% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI) m/z = 419 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.29 (s, 1H), 7.88 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.14 – 3.94 (m, 4H), 3.29 (d, J = 21.5 Hz, 2H), 1.26 (t, J = 7.0 Hz, 6H).

Paso 6: Preparación de ácido ((2-((perfluorofenoxi)carbonil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico

A una solución de 5-((dietoxifosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de perfluorofenilo (4.7 g, 9.5 mmol, 1.0 eq) en CH₂Cl₂ (60 mL) se agregó bromotrimetilsilano (12 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas y subsecuentemente se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna C18 para dar ácido ((2-((perfluorofenoxi)carbonil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico (3.7 g, 8.4 mmol, 89% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI) m/z = 439 [M+H]⁺.

Síntesis de ácido (R)- o (S)-5-((dietoxifosforil)fluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico y ácido (S)-5-((dietoxifosforil)fluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico



Paso 1: 5-((dietoxifosforil)(hidroxi)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de rac-bencilo

A una solución enfriada (-78°C) de 5-((dietoxifosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de bencilo (2.4 g, 5.73 mmol, 1 eq) en THF (75 mL) y 2-(bencenosulfonyl)-3-feniloxaziridina (2.97 g, 11.4 mmol, 2 eq) se agregó una solución 1 M de NaHMDS (11.4 mL, 11.4 mmol, 2 eq) en THF. Se observó una solución morado oscuro después de la adición de base que cambió a anaranjado después de la adición completa de la base. La mezcla se agitó durante 10 minutos adicionales, seguido por la adición de NH₄Cl saturado acuoso (50 mL). La mezcla se calentó a temperaturas ambiente y EtOAc (75 mL) y se agregó agua (25 mL). Después de agitar durante 30 minutos adicionales, se

separaron las fases. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (125 mL x 2). Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron, se concentraron bajo presión reducida. Otro lote de igual escala se realizó y se combinó para purificación. El material combinado (6.42 mmol, 12.15 mmol en total) se purificó mediante cromatografía flash (20% a 100% = EtOAc : heptano) para dar 5-((dietoxifosforil)(hidroxi)metil)benzo[*b*]tiofeno-2-carboxilato de rac-bencilo (3.69 g, 8.49 mmol, 70%) como un sólido pegajoso blanco. LCMS (ESI) m/z = 869.4 [2M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.10 (s, 1H), 8.04 – 8.00 (m, 1H), 7.88 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.51 – 7.47 (m, 2H), 7.46 – 7.35 (m, 3H), 5.42 (s, 2H), 5.17 (dd, *J* = 10.4, 4.5 Hz, 1H), 4.18 – 3.95 (m, 4H), 3.10 – 2.99 (m, 1H), 1.33 – 1.20 (m, 6H).

*Paso 2: 5-((dietoxifosforil)fluorometil)benzo[*b*]tiofeno-2-carboxilato de rac-bencilo*

A una solución enfriada (-78°C) (bajo N₂ (g)) de 5-((dietoxifosforil)(hidroxi)metil)benzo[*b*]tiofeno-2-carboxilato de rac-bencilo (**cc**) (1.56 g, 3.59 mmol, 1 eq) en CH₂Cl₂ (30 mL) se agregó trifluoruro de (dietilamino)azufre (568 µL, 4.30 mmol, 1.2 eq). La reacción se agitó durante 15 min, seguido por la adición de NaHCO₃ saturado acuoso (50 mL). Después de calentar a temperatura ambiente, el producto se extrajo con CH₂Cl₂ (50 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía de fase inversa en cartucho C18 (que eluye con 5-80% de acetonitrilo en agua) para dar 5-((dietoxifosforil)fluorometil)benzo[*b*]tiofeno-2-carboxilato de rac-bencilo (650 mg, 1.48 mmol, 41.6 %) como un aceite claro espeso. LCMS (ESI) m/z = 873.2 [2M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.12 (s, 1H), 8.02 – 7.99 (m, 1H), 7.92 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.51 – 7.51 (m, 2H), 7.46 – 7.36 (m, 3H), 5.82 (dd, *J* = 44.4, 7.5 Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.21 – 4.02 (m, 4H), 1.34 – 1.26 (m, 6H).

*Paso 3: Preparación de (R)-5-((dietoxifosforil)fluorometil)benzo[*b*]tiofeno-2-carboxilato de bencilo y (S)-5-((dietoxifosforil)fluorometil)benzo[*b*]tiofeno-2-carboxilato de bencilo*

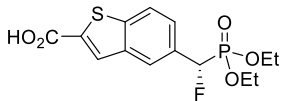
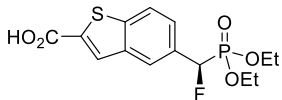
5-((dietoxifosforil)fluorometil)benzo[*b*]tiofeno-2-carboxilato de rac-bencilo (650 mg, 1.48 mmol) se envió a separación SFC quiral (Columna: Lux *+*Amilosa 3, 21.2 x 250 mm columna 5 µm, 75 mL/min, 40% de MeOH) para dar (R)- o (S)-5-((dietoxifosforil)fluorometil)benzo[*b*]tiofeno-2-carboxilato de bencilo (304 mg, 0.70 mmol, 46.8% de recuperación, 99.9% de ee) como un aceite claro espeso (Pico 1) y (R)- o (S)-5-((dietoxifosforil)fluorometil)benzo[*b*]tiofeno-2-carboxilato de bencilo (317 mg, 0.73 mmol, 49% de recuperación, 99.9% de ee) como un aceite claro espeso (Pico 2). **Nota:** Enantiómero de elución más rápida mediante SFC se asignó arbitrariamente como ácido (R)-5-(fluoro(fosfono)metil)benzo[*b*]tiofeno-2-carboxílico y enantiómero de elución más lenta mediante SFC como ácido (S)-5-(fluoro(fosfono)metil)benzo[*b*]tiofeno-2-carboxílico. Método HPLC para análisis de exceso enantiomérico: Lux Celulosa-3 150mm 45% H₂O+0.05% de TFA / 55% de MeCN 1mL/min 8 minutos.

Paso 4: Preparación de ácido (R)- o (S)-5-((dietoxifosforil)fluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico

A una mezcla de 10% de Pd/C (60 mg, 50% húmedo) y (R)-5-((dietoxifosforil)fluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de bencilo (Pico 1) (60 mg, 0.1374 mmol, 1 eq) en THF (5 mL) se desgasificó con N₂ (g) durante 5 minutos. A la mezcla se le hizo burbujear H₂ (g) durante 5 minutos entonces la reacción se dejó agitar a temperatura ambiente bajo H₂ (g) (1 atm). La mezcla de reacción se agitó hasta que se detectó el consumo de material de partida mediante LCMS. La mezcla de reacción se roció subsecuentemente N₂ (g) durante 15 minutos y se filtró sobre una almohadilla de Celite®. La torta de filtro se lavó con 2-MeTHF y el filtrado se concentró para dar ácido (R)- o (S)-5-((dietoxifosforil)fluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico (47.4 mg, 0.0137 mmol, 99%) como un aceite claro espeso. LCMS (ESI) m/z = 347.2 [M+H]⁺.

El siguiente intermedio en el **Cuadro 20** se preparó usando el procedimiento descrito anteriormente (en el Paso 4) partiendo de (S)- o (R)-5-((dietoxifosforil)fluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de bencilo (Pico 2) y usando los reactivos apropiados.

CUADRO 20

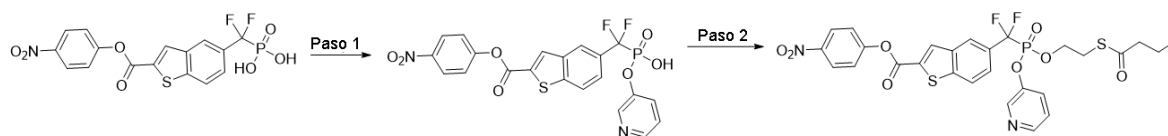
Nombre	Estructura	LCMS
ácido (S)- o (R)-5-((dietoxifosforil)fluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico	 	347.2 [M+H] ⁺

Métodos Representativos para Síntesis de Enlazadores Activados

Método 1: Método gradual de cloruro de ácido para síntesis de Enlazadores

20 Mixtos

Procedimiento representativo para la síntesis de 5-(((2-(butiriltio)etoxi)(piridin-3-iloxi)fosforil)difluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de 4-nitrofenilo



Paso 1: Preparación de 5-((difluoro(hidroxi)piridin-3-iloxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de 4-nitrofenilo

A una solución heterogénea enfriada (0°C) de ácido (difluoro(2-((4-nitrofenoxi)carbonil)benzo[b]tiofeno-5-il)metil)fosfónico (100 mg, 0.2329 mmol, 1 *eq*) en CH₂Cl₂ (4 mL) se agregó DMF catalítico (2 gotas) seguido por adición gota a gota de cloruro de oxalilo (198 µL, 2.32 mmol, 10 *eq*). La mezcla de reacción homogénea se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La reacción se concentró *in vacuo* y además se secó bajo alto vacío durante 30 minutos para dar un sólido amarillo. El sólido amarillo se diluyó en CH₂Cl₂ (4 mL) y se enfrió a -78°C.

Una solución de piridin-3-ol (22.0 mg, 232 µmol, 1 *eq*) y trietilamina (64.7 µL, 465 µmol, 2 *eq*) en CH₂Cl₂ (1 mL) [se sonicó durante 1 minutos para permitir solubilización] y se agregó lentamente. La mezcla de reacción homogénea se agitó a -78°C durante 2 min, entonces se dejó calentar a temperaturas ambiente y se agitó durante la noche. Después de 24 h, la mezcla de reacción se volvió heterogénea y la reacción se concentró bajo presión reducida. El producto 5-((difluoro(hidroxi)piridin-3-iloxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de 4-nitrofenilo crudo se usó directamente en el siguiente paso sin purificación o manipulación adicional. LCMS *m/z* = 507.2 [M+H]⁺.

Paso 2: Preparación de 5-(((2-(butiriltio)etoxi)(piridin-3-iloxi)fosforil)difluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de 4-nitrofenilo

A una solución enfriada (0°C) de 5-((difluoro(hidroxi)piridin-3-iloxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de nitrofenilo (117 mg, 0.2329 mmol, 1 *eq*) en CH₂Cl₂ (5 mL) se agregaron 2 gotas de DMF seguido por adición gota a gota de cloruro de oxalilo (198 µL, 2.32 mmol, 10 *eq*). La reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1.5 horas. análisis LCMS mostró conversión parcial a intermedio activado deseado. Cloruro de oxalilo adicional (198 µL, 2.32 mmol, 10 *eq*) se introdujo en la mezcla de reacción y la mezcla se agitó durante 1 hora adicional. La reacción se concentró *in vacuo* y además se secó bajo alto vacío durante 30 minutos para dar un sólido amarillo. El sólido amarillo se diluyó en CH₂Cl₂ (5 mL) y se enfrió a -78°C. A la solución enfriada se agregó lentamente una solución de 1-[(2-hidroxietil)sulfanil]butan-1-ona (103 mg, 698 µmol, 3 *eq*) diluida en CH₂Cl₂ (1 mL) [previamente secada al pasar a través de Na₂SO₄ anhidro] seguido por trietilamina (134 µL, 967 µmol, 2 *eq*). Después de agitar durante 2 min, la mezcla resultante se dejó calentar a temperaturas ambiente y se agitó durante la noche. A la mezcla se agregó Celite® y la mezcla se concentró cuidadosamente *in vacuo*. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía flash (elución de gradiente 0 a 60% de EtOAc en heptanos) para dar 5-(((2-(butiriltio)etoxi)(piridin-3-iloxi)fosforil)difluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de 4-nitrofenilo (22.0 mg, 0.03455 mmol,

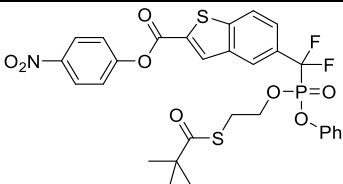
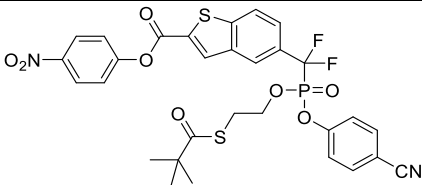
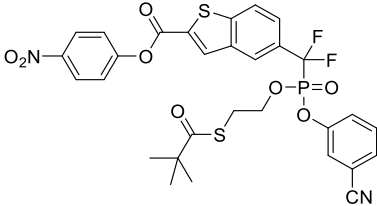
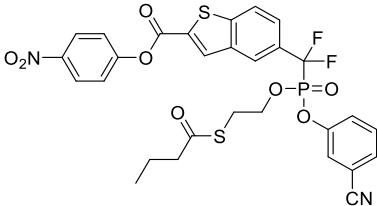
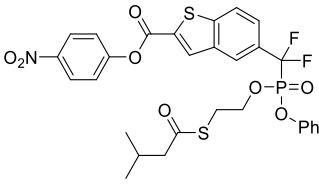
14.9% de rendimiento) como un aceite claro. LCMS m/z = 637.2 $[M+H]^+$; 1H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.50 – 8.44 (m, 2H), 8.33 – 8.38 (m, 3H), 8.25 (s, 1H), 8.04 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.57 – 7.53 (m, 1 H), 7.50 – 7.45 (m, 2H), 7.31 – 7.26 (m, 1H), 4.37 – 4.24 (m, 2 H), 3.20 – 3.08 (m, 2H), 2.52 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.67 (sexteto, J = 7.3 Hz, 2H), 0.94 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

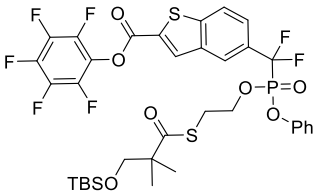
5 Los siguientes intermedios en el **Cuadro 21** se prepararon usando un protocolo similar descrito anteriormente para síntesis de 5-(((2-(butiriltio)etoxi)(piridin-3-iloxi)fosforil)difluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de 4-nitrofenilo y utilizando el(los) intermedio(s) avanzado(s) apropiado(s) como material(es) de partida.

10

CUADRO 21

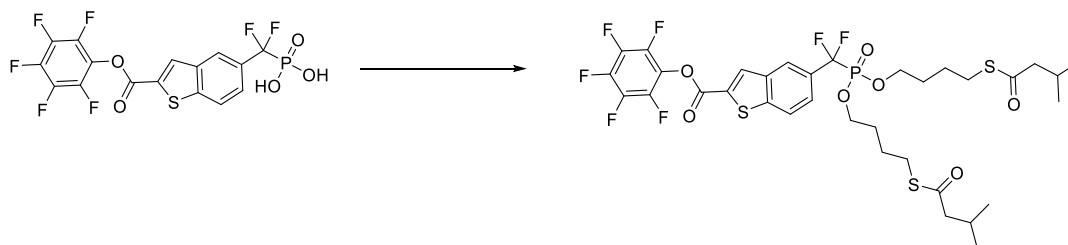
Nombre	Estructura	LCMS	NMR
5-(((2-(butiriltio)etoxi)(fenoxi)fosforil)difluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de 4-nitrofenilo			1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.67 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.40 – 8.35 (m, 3H), 7.79 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.44 – 7.37 (m, 2H), 7.29 – 7.23 (m, 1H), 7.18 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.36 – 4.20 (m, 2H), 3.15 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.58 – 2.52 (m, 2H), 1.58 – 1.50 (m, 2H), 0.85 (q, J = 7.3 Hz, 3H)
5-(((2-(butiriltio)etoxi)(naptalen-1-iloxi)fosforil)difluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de 4-nitrofenilo			1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.65 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.39 (d, J = 9.3 Hz, 3H), 8.00 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.87 – 7.80 (m, 3H), 7.70 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.64 – 7.58 (m, 1H), 7.58 – 7.53 (m, 1H), 7.49 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.35 – 4.23 (m, 2H), 3.11 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.45 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.48 (sexteto, J = 7.4 Hz, 2H), 0.81 (t, J = 7.5 Hz,

			3H)
5-(difluoro(fenoxi(2-(pivaloitio)etoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de 4-nitrofenilo			¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.67 (s, 1H), 8.49 – 8.34 (m, 4H), 7.80 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.41 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.30 – 7.15 (m, 3H), 4.33 – 4.23 (m, 2H), 3.12 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 1.12 (s, 9H)
5-(((4-cianofenoxi)(2-(pivaloitio)etoxi)fosforil)difluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de 4-nitrofenilo			
5-(((3-cianofenoxi)(2-(pivaloitio)etoxi)fosforil)difluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de 4-nitrofenilo			¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.66 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.42 – 8.34 (m, 3H), 7.83 – 7.67 (m, 5H), 7.66 – 7.59 (m, 1H), 7.58 – 7.53 (m, 1H), 4.40 – 4.28 (m, 2H), 3.14 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 1.12 (s, 9H)
5-(((2-(butiriltio)etoxi)(3-cianofenoxi)fosforil)difluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de 4-nitrofenilo		661.1 [M+H] ⁺	
5-(difluoro((2-((3-metilbutanoil)tio)etoxi)(fenoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de			¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.67 (s, 1H), 8.49 – 8.34 (m, 4H), 7.80 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.41 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.30

4-nitrofenilo			- 7.15 (m, 3H), 4.33 – 4.23 (m, 2H), 3.12 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 1.12 (s, 9H)
5-(((2-(((3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2,2-dimetilpropanoil)tio)etoxi)(fenoxi)fosforil)difluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de perfluorofenilo		847.0 [M+Na] ⁺	

Método 2: Método de cloruro de ácido en un solo recipiente para la síntesis de Enlazadores activados

5 Procedimiento representativo para la síntesis de 5-((bis(4-((3-metilbutanoil)tio)butoxi)fosforil)difluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de perfluorofenilo



A una solución enfriada (0°C) de 3 (200 mg, 0.42 mmol, 1.0 *eq*) en CH₂Cl₂ seco (15 mL) y DMF catalítico (3.2 µL, 42.1 µmol, 0.1 *eq*) se agregó en una forma gota a gota cloruro de oxalilo (266 mg, 2.10 mmol, 5.0 *eq*). La mezcla de reacción se dejó calentar a 40°C. Después de agitar durante 2 h, la mezcla de reacción se concentró *in vacuo* y se secó (para remover exceso de cloruro de oxalilo). Los sólidos resultantes se volvieron a disolver en CH₂Cl₂ anhidro (5 mL) y se enfriaron a 0°C. A la solución enfriada se agregó 3-metilbutanotioato de S-(4-hidroxibutilo) (239 mg, 1.26 mmol, 3.0 *eq*), DMAP (5.14 mg, 42.1 µmol, 0.1 *eq*) y una solución de N,N-diisopropiletilamina (217 mg, 1.68 mmol, 4.0 *eq*) en CH₂Cl₂ anhidro (10 mL). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas adicionales. La reacción se apagó al agregar H₂O (10 mL) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 10 mL). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentraron *in vacuo*. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna flash para proporcionar 5-((bis(4-((3-

metilbutanoil)tio)butoxi)fosforil)difluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de perfluorofenilo (15.0 mg, 18.3 μmol , 4.4% de rendimiento). LCMS (ESI) $m/z = 819 [M+H]^+$.

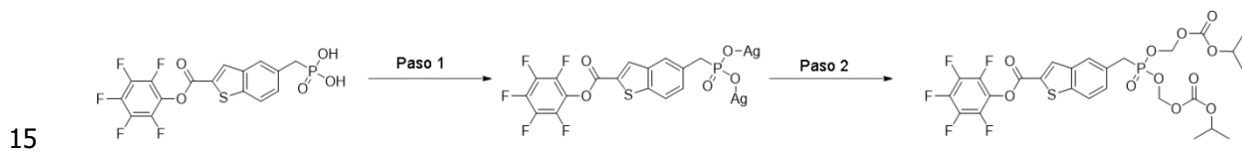
Los siguientes intermedios en el **Cuadro 22** se prepararon usando un protocolo similar descrito anteriormente para síntesis de 5-((bis(4-((3-metilbutanoil)tio)butoxi)fosforil)difluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de perfluorofenilo y utilizando el(los) intermedio(s) avanzado(s) apropiado(s) como material(es) de partida.

CUADRO 22

Nombre	Estructura	LC-MS	NMR
5-((bis(2-(pivaloitio)etoxi)fosforil)difluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de 4-nitrofenilo			^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.66 (s, 1H), 8.41 – 8.32 (m, 4H), 7.76 – 7.65 (m, 3H), 4.22 – 4.11 (m, 4H), 3.12 (t, J = 6.4 Hz, 4H), 1.16 (s, 18H)
5-((bis(2-(pivaloitio)etoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de perfluorofenilo		749.0 [M+Na] $^+$	

10 Método 3: Método de sal de plata en un recipiente para la síntesis de Enlazadores activados

Procedimiento representativo para la síntesis de 5-((bis(((isopropoxycarbonil)oxi)metoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de perfluorofenilo



Paso 1: Preparación de ((2-((perfluorofenoxi)carbonil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfonato de plata(I)

A una solución de ácido ((2-((perfluorofenoxi)carbonil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico (300 mg, 684 μmol , 1.0 eq) en una mezcla de H_2O desionizada (4 mL) y THF (2 mL) se agregó resina Amberlite IR120® (forma de Na^+) (1.5 g). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y la suspensión se filtró subsecuentemente. Al filtrado se agregó

una solución de AgNO₃ (463 mg, 2.73 mmol, 4.0 eq) en H₂O desionizada (2 mL) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora adicional. Se observó la formación de un precipitado blanco y los sólidos se recolectaron mediante filtración. La torta de filtro entonces se lavó con H₂O fría (3 x 2 mL), y el sólido se secó bajo presión reducida para generar ((2-
5 ((perfluorofenoxi)carbonil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfonato de plata(I) como un polvo seco. La sal de plata se usó sin purificación adicional.

Paso 2: Preparación de 5-((bis(((isopropoxycarbonil)oxi)metoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de perfluorofenilo

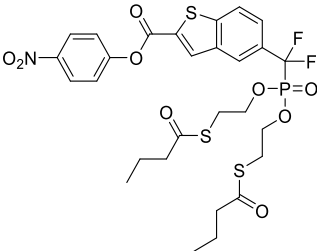
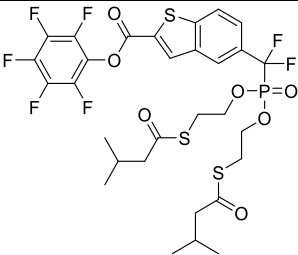
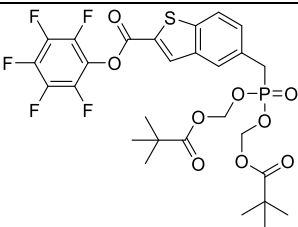
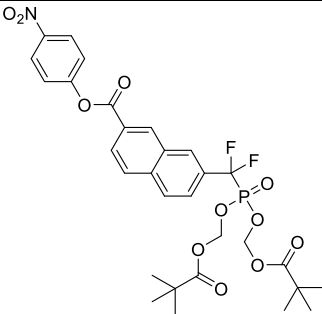
A una suspensión de ((2-((perfluorofenoxi)carbonil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfonato de plata(I) se suspendió en tolueno anhidro (10 mL) y 2-metilpropanoato de yodometilo (500 mg, 2.05 mmol, 3.0 eq) se agregó en una forma gota a gota. Después de la adición, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas adicionales. El progreso de la reacción se monitoreó mediante LCMS, y después de la finalización, la sal de plata sin reaccionar se recuperó mediante filtración. La solución de filtrado se concentró *in vacuo*, y el residuo resultante se purificó mediante
15 cromatografía de fase inversa [elución de columna C18 de gradiente agua/acetonitrilo = 90% a 1%] para dar 5-((bis(((isopropoxycarbonil)oxi)metoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de perfluorofenilo (165 mg, 246 μmol, 36% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI) *m/z* = 671 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.28 (s, 1H), 7.96 – 7.80 (m, 2H), 7.48 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.70 – 5.53 (m, 4H), 4.90 (dt, *J* = 12.6, 6.2 Hz, 2H), 3.42 (d, *J* = 22.2 Hz, 2H), 1.31 (d, *J* = 6.2 Hz,
20 12H).

Los siguientes intermedios en el **Cuadro 23** se prepararon usando un protocolo similar descrito anteriormente para síntesis de 5-((bis(4-((3-metilbutanoil)tio)butoxi)fosforil)difluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de perfluorofenilo y utilizando el(los) intermedio(s) avanzado(s) apropiado(s) como material(es) de partida.

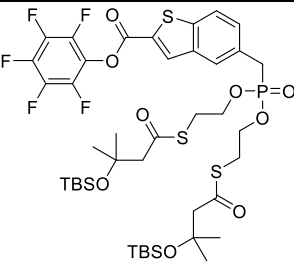
25

CUADRO 23

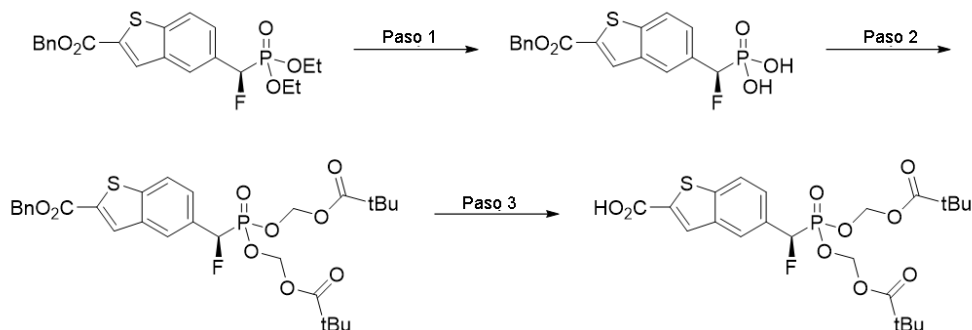
Nombre	Estructura	LCMS	NMR
5-((bis(2-(butiriltio)etoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de perfluorofenilo		699 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.31 (s, 1H), 7.96 – 7.80 (m, 2H), 7.50 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 4.08 – 4.03 (m, 4H), 3.33 (d, <i>J</i> _{HP} = 21.6 Hz, 2H), 3.08 (t, <i>J</i> = 6.5 Hz, 4H), 2.52 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 4H), 1.72 – 1.63 (m, 4H),

			0.94 (t, J = 7.4 Hz, 6H)
5-((bis(2-(butiriltio)etoxi)fosforil)difluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de 4-nitrofenilo		690 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.35 – 8.34 (m, 3H), 8.23 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.29 – 4.19 (m, 4H), 3.27 – 3.03 (m, 4H), 2.54 (t, J = 7.4 Hz, 4H), 1.75 – 1.63 (m, 4H), 0.95 (t, J = 7.4 Hz, 6H)
5-((bis(2-((3-metilbutanoil)tio)etoxi)fosforil)difluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de perfluorofenilo			¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.41 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.34 – 4.08 (m, 4H), 3.25 – 3.05 (m, 4H), 2.43 (d, J = 7.1 Hz, 4H), 2.14 (dt, J = 13.7, 6.8 Hz, 2H), 0.95 (s, 6H), 0.94 (s, 6H)
bis(2,2-dimetilpropanoato) de (((2-((perfluorofenoxi)carbonil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosforil)bis(oxi))bis(metileno)		689 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.28 (s, 1H), 7.90 – 7.86 (m, 2H), 7.50 – 7.45 (m, 1H), 5.68 – 5.56 (m, 4H), 3.38 (m, 2H), 1.19 (s, 18H)
bis(2,2-dimetilpropanoato) de (((difluoro(7-((4-nitrofenoxi)carbonil)naftalen-2-il)metil)fosforil)bis(oxi))bis(metileno)		674.1 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.90 (s, 1H), 8.40 – 8.34 (m, 2H), 8.34 – 8.26 (m, 2H), 8.04 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.85 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.52 – 7.47 (m, 2H), 5.81 – 5.66 (m, 4H), 1.21 (s, 18H)

5-((bis(2-((3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-metilbutanoil)tio)etoxi)fosforil)difluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de perfluorofenilo			^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.39 – 8.30 (m, 3H), 8.22 (s, 1H), 8.01 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 4.25 – 4.13 (m, 4H), 3.57 (s, 4H), 3.16 – 3.05 (m, 4H), 1.18 (s, 12H), 0.84 (s, 18H), 0.00 (s, 12H)
5-((bis(2-((3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropanoil)tio)etoxi)fosforil)difluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de perfluorofenilo		893.2 [M+Na] $^+$	
7-((bis(2-((3-metilbutanoil)tio)etoxi)fosforil)difluorometil)-2-naftoato de perfluorofenilo		799 [M+Na] $^+$	
5-(((bis(((isopropoxycarbonyl)oxi)metoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de perfluorofenilo			^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.28 (s, 1H), 7.96 – 7.80 (m, 2H), 7.48 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.70 – 5.53 (m, 4H), 4.90 (dt, J = 12.6, 6.2 Hz, 2H), 3.42 (d, J = 22.2 Hz, 2H), 1.31 (d, J = 6.2 Hz, 12H)

5-((bis(2-((3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-metilbutanoil)tio)etoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de perfluorofenilo		¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.30 (s, 1H), 7.95 – 7.80 (m, 2H), 7.50 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.01 (dd, J = 14.7, 7.0 Hz, 4H), 3.58 (d, J = 10.6 Hz, 4H), 3.32 (d, J = 21.6 Hz, 2H), 3.04 (t, J = 6.7 Hz, 4H), 1.18 (d, J = 8.5 Hz, 12H), 0.84 (s, 18H), 0.00 (d, J = 3.5 Hz, 12H)
--	---	---

ácido (R)- o (S)-((bis((pivaloiloxi)metoxi)fosforil)fluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico



5 *Paso 1: Preparación de ácido (R)- o (S)-((2-((benciloxi)carbonil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)fosfónico*

A una solución enfriada (0°C) de (R)- o (S)-5-((dietoxifosforil)fluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de bencilo (Pico 1) (205 mg, 0.4697 mmol) en CH₂Cl₂ (8.0 mL) se agregó BSTFA (746 μ L, 2.81 mmol) seguido por una solución 1.0 M de yoduro de trimetilsililo (1.87 mL, 1.87 mmol) en CH₂Cl₂. Después de agitar durante 1 h, se agregó una mezcla de acetonitrilo (0.66 mL), agua (0.33 mL) y 0.1% de TFA. El solvente se removió bajo presión reducida a 0°C. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía de fase inversa (cartucho C18 que eluye con 5 a 40% de acetonitrilo en agua) para dar ácido (R)- o (S)-((2-((benciloxi)carbonil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)fosfónico (163 mg, 0.4285 mmol) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.33 (s, 1H), 8.11 – 8.06 (m, 2H), 7.58 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.51 – 7.47 (m, 2H), 7.45 – 7.33 (m, 3H), 5.84 (dd, J = 44.6, 8.3 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H).

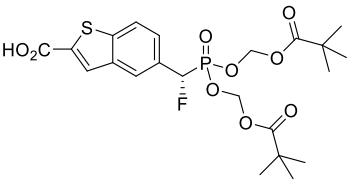
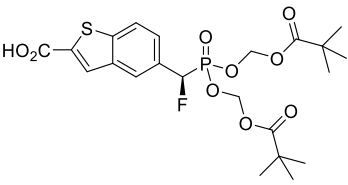
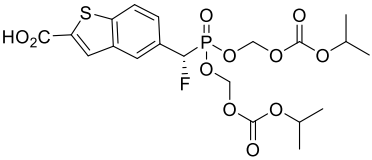
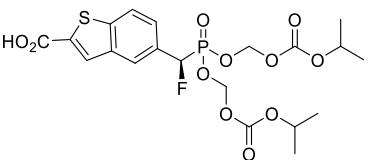
Paso 2: Preparación de ácido (R)- o (S)-((2-((benciloxi)carbonil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)fosfónico

[Se condujo la siguiente reacción en un recipiente cubierto con papel de aluminio y en la ausencia de luz ambiental]: A una suspensión de ácido (R)- o (S)-((2-((benciloxi)carbonil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)fosfónico (163 mg, 0.4285 mmol, 1 *eq*) en agua (5 mL) se agregó una solución de hidróxido de sodio acuoso (34.2 mg, 857 μ mol, 2 *eq*) en agua (2 mL).
 5 A la solución amarilla se agregó nitrato de plata(I) (181 mg, 1.07 mmol, 2.5 *eq*) y la suspensión blanquecina resultante se agitó durante 1.5 horas a temperatura ambiente. La suspensión se enfrió a 0°C, se filtró, y se secó bajo alto vacío. Los sólidos se volvieron a suspender en acetonitrilo, se concentraron bajo presión reducida, y además se secaron bajo alto vacío (3 h). El polvo amarillo oscuro resultante se suspendió en tolueno (10 mL) y 2,2-dimetilpropanoato de yodometilo (191 μ L, 1.28
 10 mmol, 3 *eq*) se agregó. Después de agitar durante 20 h, la mezcla de reacción se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró y se enjuagó con tolueno. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó (cartucho C18 que eluye con 5-100% de acetonitrilo en agua) para dar bis(2,2-dimetilpropanoato) de (R)- o (S)-(((2-((benciloxi)carbonil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)fosforil)bis(oxi))bis(metileno) (122 mg, 0.2004
 15 mmol, 46.9 %) como un aceite claro. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.11 (s, 1 H), 8.01 – 7.99 (m, 1 H), 7.92 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.52 – 7.47 (m, 2 H), 7.46 – 7.36 (m, 3H), 8.87 (dd, J = 44.3, 7.5 Hz, 1H), 5.72 – 5.62 (m, 4H), 5.43 (s, 2H), 1.21 (s, 18H).

Paso 3: Preparación de ácido (R)- o (S)-5-((bis((pivaloiloxi)metoxi)fosforil)fluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico
 20 A una solución de bis(2,2-dimetilpropanoato) de (R)-(((2-((benciloxi)carbonil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)fosforil)bis(oxi))bis(metileno) (122 mg, 0.200 mmol, 1 *eq*) en THF (10 mL) bajo N₂ (g) se agregó 10% de Pd/C (50% húmedo, 120 mg, 0.1127 mmol, 0.56 *eq*). A la suspensión se le hizo burbujear H₂ (g) durante 5 minutos. La mezcla de reacción se agitó bajo H₂ (g) (1 atm) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 22 h, la mezcla de
 25 reacción se purgó con N₂ (g) y se filtró sobre Celite®. La almohadilla de filtro se lavó con THF y se concentró bajo presión reducida para dar ácido (R)-5-((bis((pivaloiloxi)metoxi)fosforil)fluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico (0.200 mmol, 99.9%) como un aceite claro espeso. LC-MS (ESI) m/z [M+H]⁺ = 519.1.

Los siguientes intermedios en el **Cuadro 24** se prepararon usando un protocolo similar
 30 descrito anteriormente para síntesis de ácido (R)- o (S)-5-((bis((pivaloiloxi)metoxi)fosforil)fluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico y utilizando el(los) intermedio(s) avanzado(s) apropiado(s) como material(es) de partida. La configuración absoluta del material de partida, ácido (R)- o (S)-((2-((benciloxi)carbonil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)fosfónico no se determinó, pero el pico de elución ("Pico 1" o "Pico 2") del material de partida utilizado se indicó
 35 en el cuadro

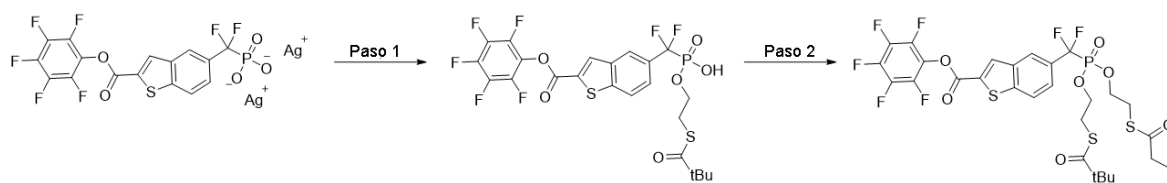
CUADRO 24

Nombre	Estructura	LCMS	NMR
ácido (R)- o (S)-5- ((bis((pivaloiloxi)metoxi)fosforil)fluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico	  (Pico 2 de bloque de construcción de fosfonato se utilizó para síntesis)	519.1 [M+H] ⁺	
ácido (R)- o (S)-5- ((bis(((isopropoxycarbonil)oxi)metoxi)fosforil)fluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico	  (Pico 2 de bloque de construcción de fosfonato se utilizó para síntesis)	689 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.35 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.97 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.93 (dd, J = 44.2, 7.3 Hz, 1H), 5.73-5.54 (m, 4H), 4.97-4.84 (m, 2H), 1.33-1.29 (m, 12H)

Método 4: Método gradual de sal de plata para la síntesis de Enlazadores mixtos

5

Procedimiento representativo para el 5-(((2-(butiriltio)etoxi)(2-(pivaloiltio)etoxi)fosforil)difluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de perfluorofenilo



Paso 1: Preparación de 5-(difluoro(hidroxi(2-(pivaloiltio)etoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de perfluorofenilo

- (difluoro(2-((perfluorofenoxi)carbonil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfonato de plata(I) se sintetizó partiendo de ácido (difluoro(2-((perfluorofenoxi)carbonil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico usando el método descrito en el Paso 1, Método 3 para la síntesis de ((2-((perfluorofenoxi)carbonil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfonato de plata(I).

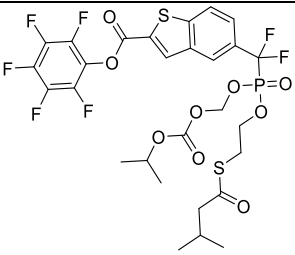
A una suspensión de ((2-((perfluorofenoxi)carbonil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfonato de plata(I) (647 mg, 940 μmol , 1.0 eq) en tolueno anhidro (10 mL) se agregó en una forma gota a gota 2,2-dimetilpropanotioato de S-(2-yodoetilo) (310 mg, 1.14 mmol, 1.2 eq). Después de la adición completa del alcohol, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas adicionales. La mezcla heterogénea se filtró, y el filtrado se concentró *in vacuo*. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de fase inversa para dar 5-(difluoro(hidroxi(2-(pivaloiltio)etoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de perfluorofenilo (240 mg, 388 μmol , 41% de rendimiento). LCMS (ESI) $m/z = 617$ $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Paso 2: Preparación de 5-(((2-(butiriltio)etoxi)(2-(pivaloiltio)etoxi)fosforil)difluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de perfluorofenilo

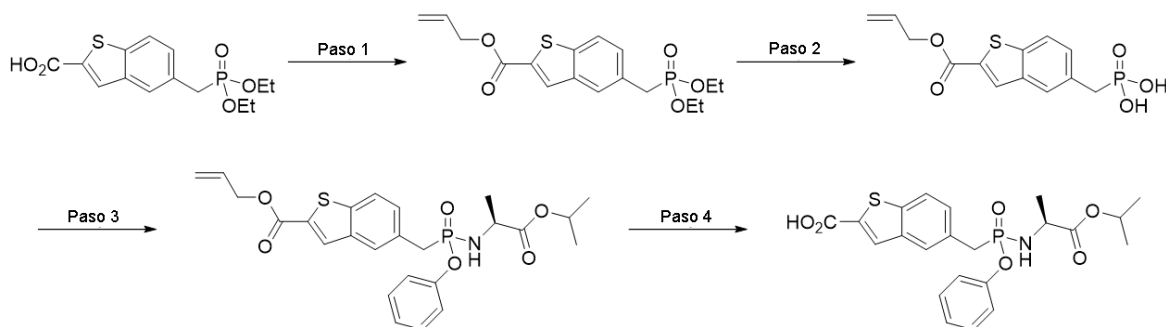
5-(((2-(butiriltio)etoxi)(2-(pivaloiltio)etoxi)fosforil)difluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de perfluorofenilo se sintetizó usando protocolo similar descrito anteriormente. Partiendo con 5-(difluoro(hidroxi(2-(pivaloiltio)etoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de perfluorofenilo (190 mg, 307 μmol , 1.0 eq), AgNO_3 (207 mg, 1.22 mmol, 4.0 eq), y butanotioato de S-(2-yodoetilo) (94.9 mg, 368 μmol , 1.2 eq) produjo 5-(((2-(butiriltio)etoxi)(2-(pivaloiltio)etoxi)fosforil)difluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de perfluorofenilo (55.0 mg, 73.4 μmol , 24%) como un sólido blanco. LCMS (ESI) $m/z = 749$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Los siguientes intermedios en el **Cuadro 25** se prepararon usando un protocolo similar descrito anteriormente para síntesis de 5-(((2-(butiriltio)etoxi)(2-(pivaloiltio)etoxi)fosforil)difluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de perfluorofenilo y utilizando el(los) intermedio(s) avanzado(s) apropiado(s) como material(es) de partida.

CUADRO 25

Nombre	Estructura	LCMS	NMR
5-(difluoro(((isopropoxi-carbonil)oxi)metoxi)(2-((3-metilbutanoil)tio)etoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de perfluorofenilo		757 [M+Na] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.40 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.69 (ddd, J = 17.8, 12.2, 5.2 Hz, 2H), 4.93 (dt, J = 12.5, 6.3 Hz, 1H), 4.34-4.14 (m, 2H), 3.14 (td, J = 6.6, 3.0 Hz, 2H), 2.42 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 2.13 (dt, J = 13.7, 6.8 Hz, 1H), 1.33 (s, 3H), 1.31 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.93 (s, 3H)

Preparación de ácido 5-((((S)-1-isopropoxi-1-oxopropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico



5

Paso 1: Preparación de 5-(((dietoxifosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de alilo

A una suspensión de ácido 5-(((dietoxifosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico (1.0 g, 3.0 mmol, 1.0 eq) y K₂CO₃ (839 mg, 6.1 mmol, 2.0 eq) en DMF (20 mL) se agregó 3-bromoprop-1-eno (440 mg, 3.6 mmol, 1.2 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas y se vertió sobre agua (30 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc (25 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía de columna para dar 5-(((dietoxifosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de alilo (0.980 g, 2.7 mmol, 88% de rendimiento) como un sólido amarillo claro. LCMS (ESI) *m/z* = 369 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.04 (s, 1H), 7.84 – 7.77 (m, 2H), 7.45 – 7.37 (m, 1H), 6.18 – 5.94 (m, 1H), 5.49 – 5.39 (m, 1H), 5.36 – 5.28 (m, 1H), 4.87 – 4.83 (m, 2H), 4.08 – 3.97 (m, 4H), 3.27 (d, J = 21.4 Hz, 2H), 1.25 (t, J = 7.1 Hz, 6H).

15

Paso 2: Preparación de ácido ((2-((aliloxi)carbonil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico

A una solución de 5-((dietoxifosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de alilo (980 mg, 2.7 mmol, 1.0 eq) en CH₂Cl₂ (15 mL) se agregó bromotrimetilsilano (3 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas y subsecuentemente se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se trituró con H₂O (5 mL) y los precipitados resultantes se filtraron. La torta de filtro se lavó con H₂O (5 mL x 2) y se secó bajo presión reducida para dar ácido ((2-((aliloxi)carbonil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico (0.710 g, 2.3 mmol, 86% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI) m/z = 313 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.20 (s, 1H), 7.96 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.92 – 7.83 (m, 1H), 7.50 – 7.38 (m, 1H), 6.12 – 5.98 (m, 1H), 5.46 – 5.38 (m, 1H), 5.32 – 5.27 (m, 1H), 4.85 – 4.80 (m, 2H), 3.08 (d, J = 21.2 Hz, 2H).

Paso 3: Preparación de 5-((((S)-1-isopropoxi-1-oxopropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de alilo

A una solución enfriada (0°C) (bajo una corriente constante de N₂ (g)) de ácido ((2-((aliloxi)carbonil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico (2.80 g, 8.96 mmol, 1 eq) y DMF catalítico (1 gota) en CH₂Cl₂ seco (50 mL) se agregó cloruro de oxalilo (3.40 g, 26.8 mmol, 3 eq). Después de que se detuvo la efervescencia de gas, la mezcla se calentó a 40°C. Después de 2 h, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró *in vacuo* para dar sólidos amarillos. Los sólidos se diluyeron subsecuentemente a CH₂Cl₂ (50 mL) y se enfriaron a 0°C. A la solución enfriada se agregó fenol (0.843 g, 8.96 mmol, 1 eq) y Et₃N (4.53 g, 44.8 mmol, 5 eq). Después de adición completa, la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h, seguido por introducción de (2S)-2-aminopropanoato de propan-2-ilo (1.75 g, 13.4 mmol, 1.5 eq) a la mezcla. Después de agitar durante 2 horas adicionales, la mezcla se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante columna C18 (elución 50% a 80% de acetonitrilo en agua) para dar 5-((((S)-1-isopropoxi-1-oxopropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de alilo (2.23 g, 4.44 mmol, 49.6% de rendimiento) como sólidos blancos. LCMS (ESI) m/z = 502.0 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.05 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.91 – 7.80 (m, 2H), 7.53 – 7.43 (m, 1H), 7.29 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.18 – 7.09 (m, 3H), 6.05 (ddd, J = 16.1, 10.9, 5.6 Hz, 1H), 5.48 – 5.40 (m, 1H), 5.32 (dd, J = 10.4, 1.2 Hz, 1H), 4.98 – 4.87 (m, 1H), 4.85 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.04 – 3.85 (m, 1H), 3.44 (dd, J = 20.7, 14.1 Hz, 2H), 3.12 (t, J = 10.9 Hz, 1H), 1.21 – 1.10 (m, 9H).

Paso 4: Preparación de ácido 5-((((S)-1-isopropoxi-1-oxopropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico

Una solución de 5-((((S)-1-isopropoxi-1-oxopropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de alilo (90 mg, 0.1794 mmol, 1 eq), pirrolidina (12.7 mg, 179 μmol, 1 eq), Pd(PPh₃)₄ (10.3 mg, 8.97 μmol, 0.05 eq) en CH₂Cl₂ (5 mL) se agitó bajo N₂ (g). Después de 2 h, la reacción se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó mediante

columna C18 (elución 30% a 70% de acetonitrilo en agua) para generar ácido 5-((((S)-1-isopropoxi-1-oxopropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico (64.0 mg, 0.1386 mmol, 77.4% de rendimiento) como sólidos blancos. LCMS (ESI) m/z = 462.1 $[M+H]^+$.

- Los siguientes intermedios en el **Cuadro 26** se prepararon usando el protocolo descrito anteriormente para síntesis de ácido 5-((((S)-1-isopropoxi-1-oxopropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico y utilizando los materiales de partida y modificaciones apropiados.

CUADRO 26

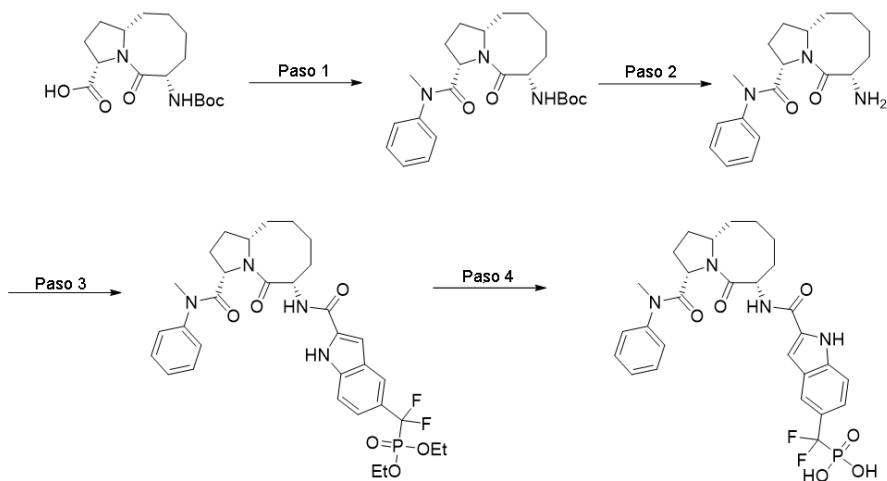
Nombre	Estructura	LCMS	NMR
ácido 5-(fluoro(((S)-1-isopropoxi-1-oxopropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico		480.1 $[M+H]^+$	

10

Síntesis de Análogos de Ácido fosfónico:

Método 1: Procedimiento representativo para la síntesis de Análogos de Ácido fosfónico mediante Acoplamiento de Aminoácido de Enlazadores de Ácido carboxílico con Núcleos de Aminoácido.

- 15 **Ácido (difluoro(2-(((3S,6S,10aS)-3-(metil(fenil)carbamoil)-5-oxodecahidropirrolo[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)-1H-indol-5-il)metil)fosfónico (1)**



Paso 1: Preparación de ((3S,6S,10aS)-3-(metil(fenil)carbamoil)-5-

oxodecahidropirrolol[1,2-a]azocin-6-il)carbamato de terc-butilo

A una solución de ácido (3S,6S,10aS)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-oxodecahidropirrolol[1,2-a]azocina-3-carboxílico (400 mg, 1.22 mmol, 1.0 eq), *N*-metilanilina (261 mg, 2.44 mmol, 2.0 eq) y Et₃N (246 mg, 2.44 mmol, 2.0 eq) en CH₂Cl₂ (10 mL) se agregó T₃P (1.55 g, 2.44 mmol, 2 eq). La mezcla resultante se agitó durante 12 horas a 40°C. La mezcla de reacción se diluyó con agua (5 mL) y se extrajo con CH₂Cl₂ (10 mL x 3). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna flash para proporcionar ((3S,6S,10aS)-3-(metil(fenil)carbamoil)-5-oxodecahidropirrolol[1,2-a]azocin-6-il)carbamato de terc-butilo (240 mg, 578 µmol, 47% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI) *m/z* = 416 [M+H]⁺.

Paso 2: Preparación de (3S,6S,10aS)-6-amino-N-metil-5-oxo-N-fenildecadhidropirrolol[1,2-a]azocina-3-carboxamida

A una solución de ((3S,6S,10aS)-3-(metil(fenil)carbamoil)-5-oxodecahidropirrolol[1,2-a]azocin-6-il)carbamato de terc-butilo (100 mg, 240 µmol, 1 eq) en CH₂Cl₂ (6 mL) se agregó ácido trifluoroacético (3 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, se enfrió subsecuentemente a 0°C, y se neutralizó cuidadosamente con NaHCO₃ acuoso hasta ser básico (ajustado a pH = 8-9). La mezcla resultante entonces se extrajo con CH₂Cl₂ (10 mL x 3 mL), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 10 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentraron bajo presión reducida para dar (3S,6S,10aS)-6-amino-N-metil-5-oxo-N-fenildecadhidropirrolol[1,2-a]azocina-3-carboxamida cruda (76 mg, 240 µmol) como un sólido blanco, que se usó en el siguiente paso directamente sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z* = 316 [M+H]⁺.

Paso 3: Preparación de (difluoro(2-(((3S,6S,10aS)-3-(metil(fenil)carbamoil)-5-oxodecahidropirrolol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)-1H-indol-5-il)metil)fosfonato de dietilo

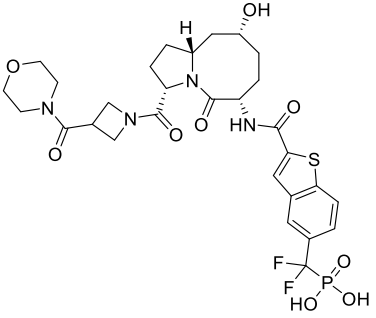
A una solución de (3S,6S,10aS)-6-amino-N-metil-5-oxo-N-fenildecadhidropirrolol[1,2-a]azocina-3-carboxamida (76 mg, 240 µmol, 1.0 eq) y ácido 5-[(dietoxifosforil)difluorometil]-1H-indol-2-carboxílico (83.3 mg, 240 µmol, 1.0 eq) en DMF (3 mL) se agregó HATU (118 mg, 312 µmol, 1.3 eq) y Et₃N (72.8 mg, 720 µmol, 3.0 eq). La mezcla resultante se agitó durante 2 horas adicionales a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (10 mL) y se extrajo con CH₂Cl₂ (10 mL x 3). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentraron *in vacuo*. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna flash para proporcionar (difluoro(2-(((3S,6S,10aS)-3-(metil(fenil)carbamoil)-5-oxodecahidropirrolol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)-1H-indol-5-il)metil)fosfonato de dietilo (100 mg, 155 µmol, 65% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI) *m/z* = 645 [M+H]⁺.

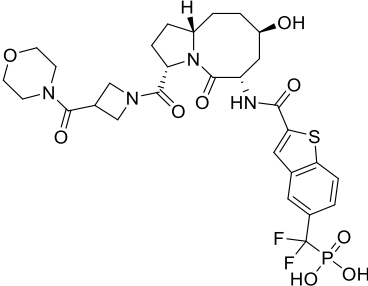
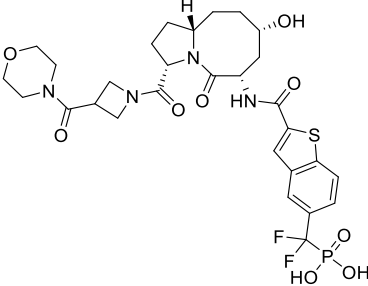
Paso 4: Preparación de ácido (difluoro(2-(((3S,6S,10aS)-3-(metil(fenil)carbamoil)-5-oxodecahidropirrolol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)-1H-indol-5-il)metil)fosfónico (1)

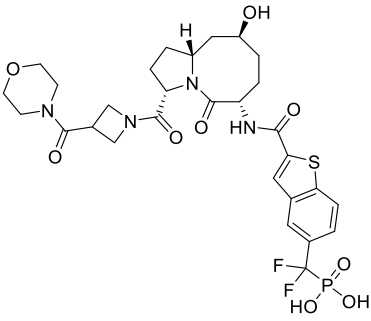
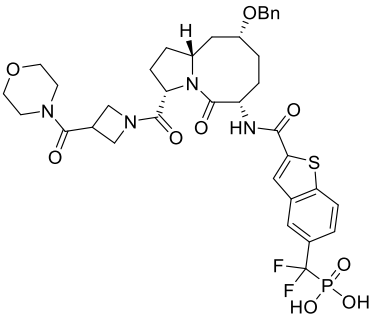
A una solución enfriada (0°C) de (difluoro(2-(((3S,6S,10aS)-3-(metil(fenil)carbamoil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)-1H-indol-5-il)metil)fosfonato de dietilo (100 mg, 155 µmol, 1.0 eq) en CH₂Cl₂ (10 mL) se agregó en una forma gota a gota bromotrimetilsilano (355 mg, 2.32 mmol, 15.0 eq). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó. Después de 12 h, la mezcla de reacción se apagó mediante adición de H₂O (5 mL). La mezcla bifásica se extrajo usando CH₂Cl₂ (3 x 10 mL). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentraron *in vacuo*. El residuo resultante se purificó mediante HPLC de fase inversa para proporcionar ácido (difluoro(2-(((3S,6S,10aS)-3-(metil(fenil)carbamoil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)-1H-indol-5-il)metil)fosfónico (**1**) (8.70 mg, 14.7 µmol, 9.5% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI) *m/z* = 589 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.74 (s, 1H), 8.51 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.41 (m, 8H), 4.96 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.17 (m, 4H), 3.16 (s, 3H), 1.93 (m, 8H), 1.57 (m, 4H)

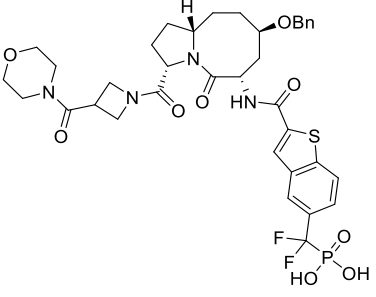
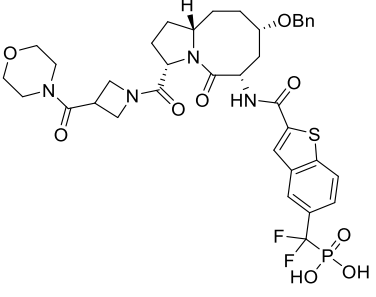
Los siguientes compuestos en el **Cuadro 27** se prepararon de conformidad con el procedimiento representativo descrito anteriormente para la síntesis de ácido (difluoro(2-(((3S,6S,10aS)-3-(metil(fenil)carbamoil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)-1H-indol-5-il)metil)fosfónico (**1**) y utilizando los materiales de partida y modificaciones apropiados.

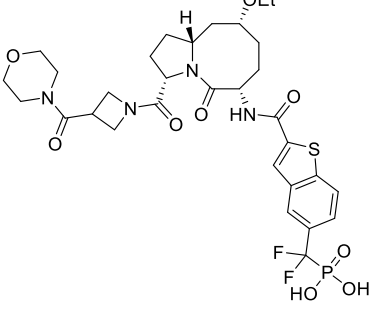
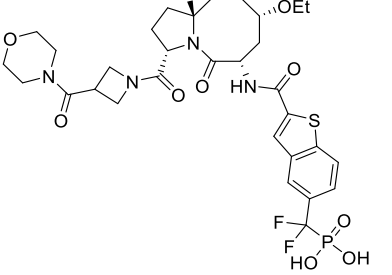
CUADRO 27

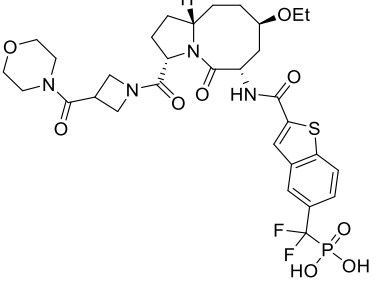
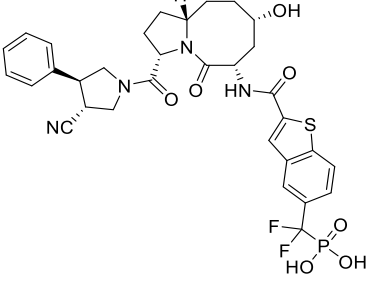
Compu esto	Nombre	Estructura	LCMS	NMR
2	ácido (difluoro(2- (((3S,6S,9R,10 aR)-9-hidroxi- 3-(3- (morfolina-4- carbonil)azetid ina-1- carbonil)-5- oxodecahidrop irrol[1,2- a]azocin-6- il)carbamoil)be nzo[b]tiofen- 5-		685.3 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.17 – 8.09 (m, 2H), 8.04 – 7.95 (m, 1H), 7.70 – 7.62 (m, 1H), 4.87 – 4.81 (m, 1H), 4.71 – 4.62 (m, 1H), 4.51 – 4.36 (m, 3H), 4.32 – 4.20 (m, 1H), 4.14 – 4.04 (m, 1H), 3.97 – 3.88 (m, 1H), 3.83 – 3.71 (m, 1H), 3.68 – 3.43 (m, 6H), 3.35 (t, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 3.30 – 3.23 (m, 1H), 2.45 – 2.20 (m, 3H), 2.20 – 1.84 (m, 6H), 1.84 – 1.75 (m, 1H)

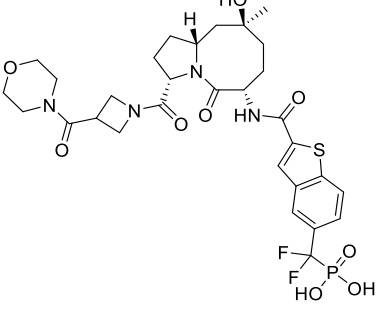
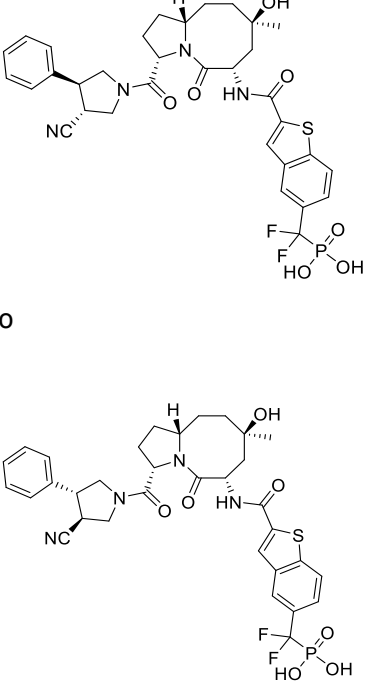
	il)metil)fosfónico			
3	ácido (difluoro(2- (((3S,6S,8R,10 aR)-8-hidroxi- 3-(3- (morfolina-4- carbonil)azetid ina-1- carbonil)-5- oxodecahidrop irrolol[1,2- a]azocin-6- il)carbamoil)be nzo[b]tiofen- 5- il)metil)fosfónico		685.2 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.21 – 8.11 (m, 2H), 8.06 – 7.97 (m, 1H), 7.72 – 7.63 (m, 1H), 5.08 – 4.97 (m, 1H), 4.71 – 4.61 (m, 1H), 4.49 – 4.34 (m, 3H), 4.32 – 4.21 (m, 2H), 4.15 – 4.02 (m, 1H), 3.86 – 3.74 (m, 1H), 3.69 – 3.46 (m, 6H), 3.41 – 3.35 (m, 1H), 3.35 – 3.32 (m, 1H), 2.35 – 2.18 (m, 3H), 2.17 – 1.80 (m, 6H), 1.79 – 1.70 (m, 1H)
4	ácido (difluoro(2- (((3S,6S,8S,10 aR)-8-hidroxi- 3-(3- (morfolina-4- carbonil)azetid ina-1- carbonil)-5- oxodecahidrop irrolol[1,2- a]azocin-6- il)carbamoil)be nzo[b]tiofen- 5- il)metil)fosfónico		685.3 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.15 – 8.14 (m, 2H), 8.03 – 8.00 (m, 1H), 7.68 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.97 – 4.89 (m, 1H), 4.66 (t, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 4.46 – 4.31 (m, 3H), 4.34 – 4.23 (m, 1H), 4.15 – 4.05 (m, 1H), 4.04 – 3.96 (m, 1H), 3.85 – 3.74 (m, 1H), 3.68 – 3.48 (m, 6H), 3.40 – 3.32 (m, 2H), 2.35 – 2.14 (m, 4H), 2.13 – 1.83 (m, 5H), 1.82 – 1.71 (m, 1H)

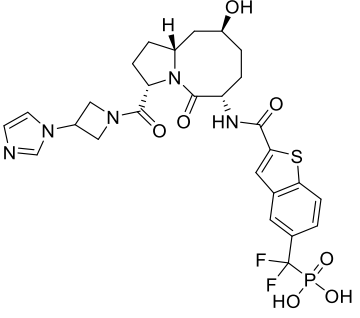
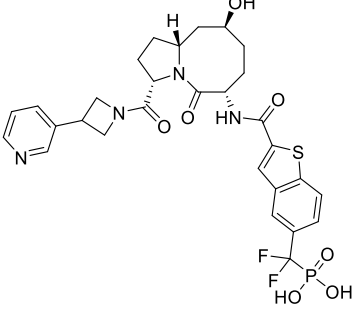
	il)metil)fosfóni co			
5	ácido (difluoro(2- (((3S,6S,9S,10 aR)-9-hidroxi- 3-(3- (morfolina-4- carbonil)azetid ina-1- carbonil)-5- oxodecahidrop irrolo[1,2- a]azocin-6- il)carbamoil)be nzo[b]tiofen- 5- il)metil)fosfóni co		685.1 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.18 – 8.11 (m, 2H), 8.05 – 7.97 (m, 1H), 7.71 – 7.63 (m, 1H), 5.21 – 5.08 (m, 1H), 4.74 – 4.57 (m, 2H), 4.51 – 4.37 (m, 2H), 4.32 – 4.20 (m, 2H), 4.14 – 4.04 (m, 1H), 3.84 – 3.73 (m, 1H), 3.69 – 3.47 (m, 6H), 3.41 – 3.32 (m, 2H), 2.34 – 2.10 (m, 5H), 2.09 – 1.92 (m, 2H), 1.89 – 1.70 (m, 3H)
6	ácido ((2- (((3S,6S,9R,10 aR)-9- (benciloxi)-3- (3-(morfolina- 4- carbonil)azetid ina-1- carbonil)-5- oxodecahidrop irrolo[1,2- a]azocin-6- il)carbamoil)be nzo[b]tiofen- 5- il)difluorometil		775.3 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.17 – 8.09 (m, 2H), 8.05 – 7.95 (m, 1H), 7.71 – 7.63 (m, 1H), 7.40 – 7.22 (m, 5H), 4.86 – 4.78 (m, 1H), 4.71 – 4.63 (m, 1H), 4.63 – 4.51 (m, 2H), 4.49 – 4.37 (m, 3H), 4.31 – 4.20 (m, 1H), 4.13 – 4.05 (m, 1H), 3.83 – 3.44 (m, 9H), 3.38 – 3.34 (m, 1H), 2.43 – 2.22 (m, 3H), 2.22 – 2.10 (m, 1H), 2.08 – 1.87 (m, 6H)

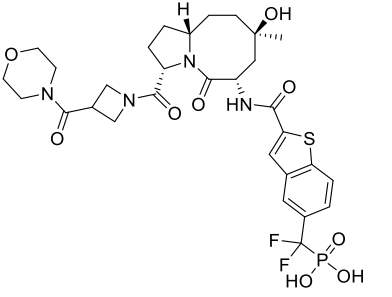
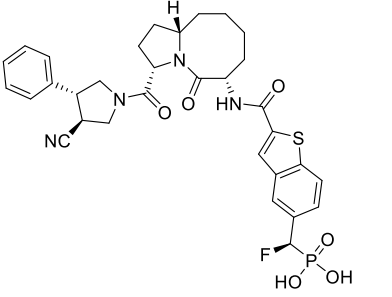
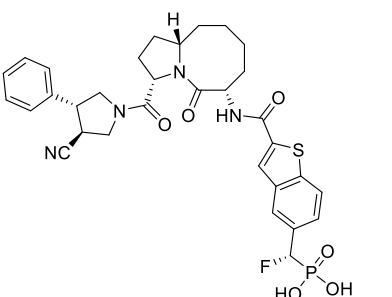
	)fosfónico			
7	ácido ((2-(((3S,6S,8R,10aR)-8-(benciloxi)-3-(3-(morfolina-4-carbonil)azetidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrolo[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)difluorometil)fosfónico		775.3 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.19 – 8.11 (m, 2H), 8.06 – 7.99 (m, 1H), 7.72 – 7.64 (m, 1H), 7.40 – 7.20 (m, 5H), 5.13 – 5.02 (m, 1H), 4.73 – 4.64 (m, 1H), 4.62 – 4.51 (m, 2H), 4.49 – 4.36 (m, 3H), 4.34 – 4.23 (m, 1H), 4.22 – 4.06 (m, 2H), 3.85 – 3.74 (m, 1H), 3.69 – 3.52 (m, 6H), 3.40 – 3.33 (m, 2H), 2.44 – 2.32 (m, 1H), 2.31 – 1.95 (m, 7H), 1.92 – 1.72 (m, 2H)
8	ácido ((2-(((3S,6S,8S,10aR)-8-(benciloxi)-3-(3-(morfolina-4-carbonil)azetidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrolo[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)difluorometil)fosfónico		775.3 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.15 (s, 2H), 8.02 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.39 – 7.22 (m, 5H), 4.85 – 4.81 (m, 1H), 4.70 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 4.63 – 4.53 (m, 2H), 4.46 – 4.36 (m, 2H), 4.34 – 4.19 (m, 2H), 4.13 – 4.03 (m, 1H), 3.82 – 3.73 (m, 1H), 3.72 – 3.53 (m, 7H), 3.39 – 3.32 (m, 2H), 2.46 – 2.43 (m, 1H), 2.32 – 1.93 (m, 6H), 1.90 – 1.67 (m, 3H)

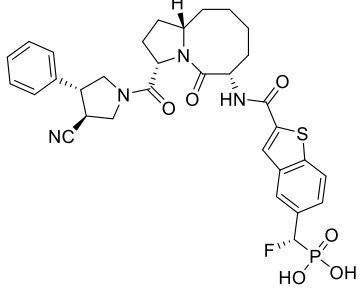
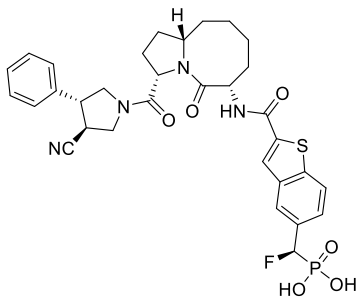
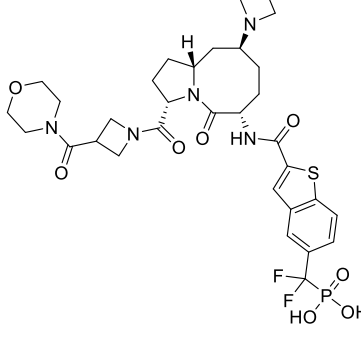
9	ácido ((2-(((3S,6S,9R,10aR)-9-etoxi-3-(3-(morfolina-4-carbonil)azetidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)difluorometil)fosfónico		713.2 [M+H]⁺	¹H NMR (400 MHz, metanol-<i>d</i>₄) δ 8.19 – 8.09 (m, 2H), 8.05 – 7.97 (m, 1H), 7.72 – 7.64 (m, 1H), 4.73 – 4.62 (m, 1H), 4.53 – 4.36 (m, 3H), 4.31 – 4.19 (m, 1H), 4.14 – 4.03 (m, 1H), 3.86 – 3.74 (m, 1H), 3.69 – 3.46 (m, 10H), 3.41 – 3.33 (m, 2H), 2.38 – 2.21 (m, 3H), 2.15 – 1.82 (m, 7H), 1.18 (t, J = 7.0 Hz, 3H)
10	ácido ((2-(((3S,6S,8S,10aR)-8-etoxi-3-(3-(morfolina-4-carbonil)azetidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)difluorometil)fosfónico		713.2 [M+H]⁺	¹H NMR (400 MHz, metanol-<i>d</i>₄) δ 8.16 – 8.14 (m, 2H), 8.02 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.73 – 4.66 (m, 1H), 4.46 – 4.21 (m, 4H), 4.13 – 4.04 (m, 1H), 3.83 – 3.73 (m, 1H), 3.68 – 3.46 (m, 10H), 3.40 – 3.32 (m, 2H), 2.40 – 2.12 (m, 3H), 2.07 – 1.71 (m, 7H), 1.21 – 1.15 (m, 3H)

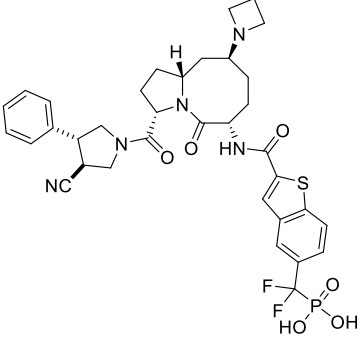
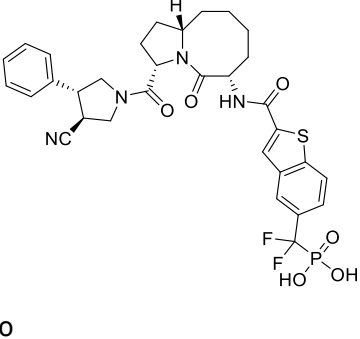
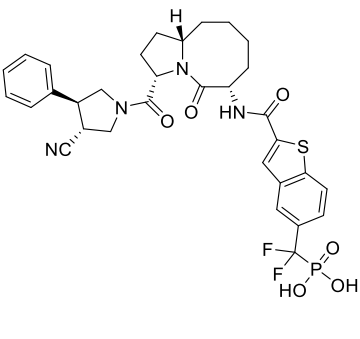
11	ácido ((2-(((3S,6S,8R,10aR)-8-etoxi-3-(3-(morfolina-4-carbonil)azetidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrolo[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)difluorometil)fosfónico		713.3 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.20 – 8.10 (m, 2H), 8.02 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.09 – 4.98 (m, 1H), 4.72 – 4.62 (m, 1H), 4.49 – 4.35 (m, 3H), 4.32 – 4.22 (m, 1H), 4.16 – 4.05 (m, 1H), 4.04 – 3.94 (m, 1H), 3.86 – 3.72 (m, 1H), 3.69 – 3.45 (m, 8H), 3.41 – 3.33 (m, 2H), 2.39 – 2.15 (m, 3H), 2.12 – 1.72 (m, 7H), 1.19 (t, J = 7.1 Hz, 3H)
12	ácido ((2-(((3S,6S,8S,10aR)-3-((3R,4S)-3-ciano-4-fenilpirrolidina-1-carbonil)-8-hidroxi-5-oxodecahidropirrolo[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)difluorometil)fosfónico		687.2 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.22 – 8.11 (m, 2H), 8.07 – 7.96 (m, 1H), 7.67 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.50 – 7.25 (m, 5H), 5.02 – 4.92 (m, 1H), 4.67 – 4.56 (m, 1H), 4.47 – 4.34 (m, 1H), 4.24 – 4.15 (m, 1H), 4.15 – 3.86 (m, 3H), 3.83 – 3.56 (m, 2H), 3.55 – 3.39 (m, 1H), 2.51 – 2.18 (m, 4H), 2.17 – 2.06 (m, 1H), 2.05 – 1.84 (m, 4H), 1.83 – 1.69 (m, 1H)

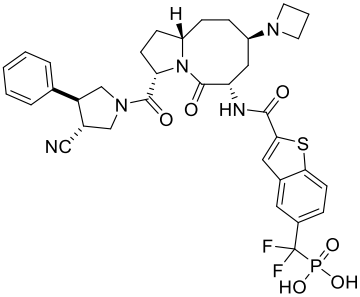
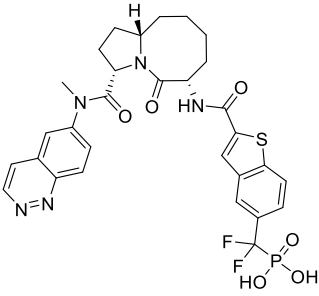
13	ácido (difluoro(2- (((3S,6S,9S,10 aR)-9-hidroxi- 9-metil-3-(3- (morfolina-4- carbonil)azetid ina-1- carbonil)-5- oxodecahidrop irrolo[1,2- a]azocin-6- il)carbamoil)be nzo[b]tiofen- 5- il)metil)fosfóni co		699.3 [M+H]⁺	¹H NMR (400 MHz, metanol- <i>d</i>₄) δ 8.15 – 8.11 (m, 2H), 8.03 – 7.96 (m, 1H), 7.66 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.32 – 5.23 (m, 1H), 4.72 – 4.57 (m, 2H), 4.50 – 4.36 (m, 2H), 4.30 – 4.20 (m, 1H), 4.13 – 4.05 (m, 1H), 3.83 – 3.73 (m, 1H), 3.67 – 3.46 (m, 6H), 3.38 – 3.32 (m, 2H), 2.38 – 2.10 (m, 5H), 2.04 – 1.89 (m, 1H), 1.85 – 1.72 (m, 2H), 1.71 – 1.55 (m, 2H), 1.28 (s, 3H)
14	ácido ((2- (((3S,6S,8R,10 aR)-3-((3R,4S o 3S,4R)-3- ciano-4- fenilpirrolidina -1-carbonil)-8- hidroxi-8- metil-5- oxodecahidrop irrolo[1,2- a]azocin-6- il)carbamoil)be nzo[b]tiofen- 5- il)difluorometil)fosfónico	 Pico de SFC 1 se usó para prueba biológica	701.2 [M+H]⁺	¹H NMR (400 MHz, metanol- <i>d</i>₄) δ 8.18 – 8.13 (m, 2H), 8.06 – 7.99 (m, 1H), 7.68 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.50 – 7.26 (m, 5H), 5.18 – 5.09 (m, 1H), 4.66 – 4.54 (m, 2H), 4.23 – 4.14 (m, 0.8H), 4.13 – 4.05 (m, 1.2H), 3.92 (t, J = 10.1 Hz, 0.5H), 3.83 – 3.75 (m, 0.5H), 3.75 – 3.70 (m, 0.7H), 3.67 – 3.57 (m, 1.3H), 3.52 – 3.37 (m, 1H), 2.44 – 2.33 (m, 1H), 2.33 – 2.13 (m, 2H), 2.10 – 1.93 (m, 3.5H), 1.90 – 1.73 (m, 2.5H), 1.71 – 1.60 (m, 1H), 1.36 – 1.30 (m, 3H)

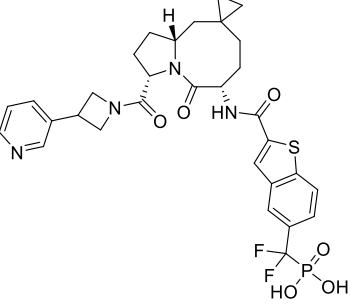
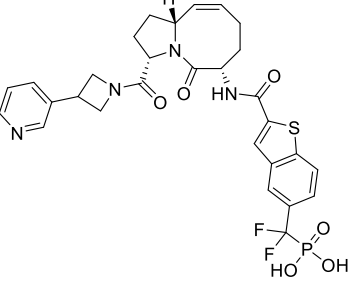
15	ácido ((2- (((3S,6S,9S,10 aR)-3-(3-(1H- imidazol-1- il)azetidina-1- carbonil)-9- hidroxi-5- oxodecahidrop irrolo[1,2- a]azocin-6- il)carbamoil)be nzo[b]tiofen- 5- il)difluorometil)fosfónico		638.2 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ 9.09 – 9.03 (m, 1H), 8.22 – 8.16 (m, 1H), 8.16 – 8.11 (m, 1H), 8.05 – 7.99 (m, 1H), 7.95 – 7.87 (m, 1H), 7.76 – 7.69 (m, 1H), 7.58 – 7.53 (m, 1H), 5.43 – 5.32 (m, 1H), 5.20 – 5.08 (m, 1H), 4.81 – 4.70 (m, 1H), 4.69 – 4.60 (m, 1H), 4.56 – 4.16 (m, 5H), 2.35 – 1.69 (m, 10H)
16	ácido (difluoro(2- (((3S,6S,9S,10 aR)-9-hidroxi- 5-oxo-3-(3- (piridin-3- il)azetidina-1- carbonil)decah idropirrolo[1,2 -a]azocin-6- il)carbamoil)be nzo[b]tiofen- 5- il)metil)fosfóni co		649.2 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.69 – 8.40 (m, 2H), 8.25 – 7.99 (m, 3H), 7.97 – 7.87 (m, 1H), 7.78 – 7.69 (m, 1H), 7.64 – 7.47 (m, 1H), 5.22 – 5.09 (m, 1H), 5.05 – 4.91 (m, 1H), 4.75 – 4.59 (m, 2H), 4.58 – 4.35 (m, 2H), 4.34 – 4.22 (m, 1H), 4.11 – 3.94 (m, 2H), 2.38 – 2.12 (m, 5H), 2.11 – 1.96 (m, 2H), 1.95 – 1.71 (m, 3H)

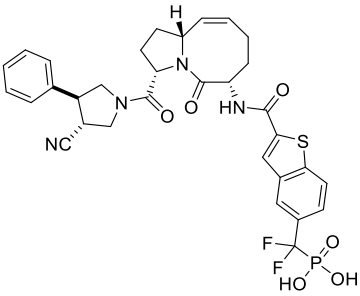
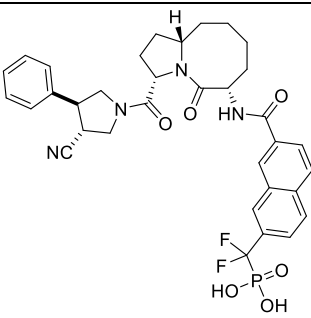
17	ácido (difluoro(2- (((3S,6S,8R,10 aR)-8-hidroxi- 8-metil-3-(3- (morfolina-4- carbonil)azetid ina-1- carbonil)-5- oxodecahidrop irrolol[1,2- a]azocin-6- il)carbamoil)be nzo[b]tiofen- 5- il)metil)fosfóni co		699.3 [M+H]⁺	¹H NMR (400 MHz, metanol- d₄) δ 8.16 – 8.10 (m, 2H), 8.03 – 7.96 (m, 1H), 7.69 – 7.64 (m, 1H), 5.15 – 5.09 (m, 1H), 4.71 – 4.64 (m, 1H), 4.59 – 4.51 (m, 1H), 4.48 – 4.35 (m, 2H), 4.32 – 4.20 (m, 1H), 4.12 – 4.05 (m, 1H), 3.82 – 3.72 (m, 1H), 3.67 – 3.43 (m, 6H), 3.37 – 3.33 (m, 1H), 3.29 – 3.20 (m, 1H), 2.30 – 2.10 (m, 3H), 2.08 – 1.91 (m, 4H), 1.85 – 1.58 (m, 3H), 1.31 (s, 3H)
18	ácido ((2- (((3S,6S,10aS) -3-((3S,4R o 3R, 4S)-3- ciano-4- fenilpirrolidina -1-carbonil)-5- oxodecahidrop irrolol[1,2- a]azocin-6- il)carbamoil)be nzo[b]tiofen- 5- il)fluorometil)f osfónico	 o  Pico de SFC 1 se usó para prueba biológica	653.1 [M+H]⁺	¹H NMR (400 MHz, metanol- d₄) δ 8.11 (s, 1H), 8.07 – 8.00 (m, 1H), 7.98 – 7.91 (m, 1H), 7.64 – 7.55 (m, 1H), 7.45 – 7.27 (m, 5H), 5.82 (m, 1H), 5.09 – 4.97 (m, 1H), 4.74 – 4.63 (m, 1H), 4.58 – 4.38 (m, 2H), 4.13 – 3.91 (m, 1H), 3.90 – 3.64 (m, 2H), 3.63 – 3.46 (m, 2H), 2.43 – 2.16 (m, 2H), 2.13 – 1.93 (m, 6H), 1.91 – 1.75 (m, 2H), 1.73 – 1.55 (m, 2H)

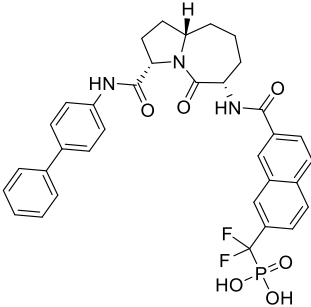
19	ácido ((2- (((3S,6S,10aS) -3-((3S,4R o 3R, 4S))-3- ciano-4- fenilpirrolidina -1-carbonil)-5- oxodecahidrop irrol[1,2- a]azocin-6- il)carbamoil)be nzo[b]tiofen- 5- il)fluorometil)f osfónico	  Pico de SFC 2 se usó para prueba biológica	653.1 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.12 (s, 1H), 8.06 – 8.00 (m, 1H), 7.99 – 7.91 (m, 1H), 7.63 – 7.55 (m, 1H), 7.45 – 7.26 (m, 5H), 5.83 (m, 1H), 5.09 – 4.99 (m, 1H), 4.75 – 4.64 (m, 1H), 4.58 – 4.37 (m, 2H), 4.12 – 3.92 (m, 1H), 3.89 – 3.65 (m, 2H), 3.64 – 3.50 (m, 2H), 2.40 – 2.18 (m, 2H), 2.11 – 1.93 (m, 6H), 1.91 – 1.77 (m, 2H), 1.71 – 1.58 (m, 2H)
20	ácido ((2- (((3S,6S,9S,10 aR)-9- (azetidin-1-il)- 3-(3- (morfolina-4- carbonil)azetid ina-1- carbonil)-5- oxodecahidrop irrol[1,2- a]azocin-6- il)carbamoil)be nzo[b]tiofen- 5- il)difluorometil		724.1 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.22 – 8.13 (m, 2H), 8.13 – 8.04 (m, 1H), 7.78 – 7.71 (m, 1H), 4.81 – 4.58 (m, 1H), 4.57 – 4.37 (m, 1H), 4.36 – 4.21 (m, 2H), 4.19 – 3.88 (m, 4H), 3.82 – 3.67 (m, 2H), 3.66 – 3.54 (m, 6H), 3.53 – 3.43 (m, 1H), 3.42 – 3.32 (m, 2H), 3.14 – 3.01 (m, 1H), 2.54 – 2.37 (m, 1H), 2.35 – 2.23 (m, 1H), 2.22 – 2.04 (m, 2H), 2.02 – 1.79 (m, 2H), 1.78 – 1.49 (m, 4H), 1.47 – 1.36 (m, 1H), 0.66 – 0.52

	)fosfónico			(m, 1H), 0.44 – 0.30 (m, 1H)
21	ácido ((2-(((3S,6S,9S,10aR)-9-(azetidin-1-il)-3-(<i>rel</i> (trans)-3-ciano-4-fenilpirrolidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)difluorometil)fosfónico		726.1 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.27 – 8.12 (m, 2H), 8.10 – 8.01 (m, 1H), 7.81 – 7.73 (m, 1H), 7.51 – 7.21 (m, 5H), 4.63 – 4.48 (m, 1H), 4.46 – 4.30 (m, 1H), 4.16 – 3.36 (m, 10H), 3.24 – 3.11 (m, 1H), 2.51 – 1.84 (m, 6H), 1.82 – 1.49 (m, 4H), 1.49 – 1.36 (m, 1H), 0.69 – 0.54 (m, 1H), 0.44 – 0.27 (m, 1H)
22	ácido ((2-(((3S,6S,10aS)-3-((3S,4R o 3R, 4S))-3-ciano-4-fenilpirrolidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)difluorometil)fosfónico	  Pico de SFC 2 se usó para prueba	671.0 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.19 – 8.13 (m, 2H), 8.02 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.43 – 7.29 (m, 5H), 5.08 – 4.99 (m, 1H), 4.75 – 4.65 (m, 1H), 4.58 – 4.50 (m, 0.5H), 4.49 – 4.39 (m, 1.5H), 4.07 (dd, J = 11.5, 8.1 Hz, 0.5H), 3.96 (dd, J = 11.7, 7.6 Hz, 0.5H), 3.85 (t, J = 9.7 Hz, 0.5H), 3.80 – 3.66 (m, 1.5H), 3.66 – 3.50 (m, 2H), 2.42 – 2.17 (m, 2H), 2.13 – 1.93 (m, 6H), 1.92 – 1.75 (m, 2H), 1.75 – 1.58 (m, 2H)

		biológica		
23	ácido ((2-(((3S,6S,8R,10aS)-8-(azetidin-1-il)-3-(<i>rel</i> -trans)-3-ciano-4-fenilpirrolidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)difluorometil)fosfónico		726.1 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.19 – 8.14 (m, 1H), 8.13 – 8.07 (m, 1H), 7.97 – 7.91 (m, 1H), 7.79 – 7.70 (m, 1H), 7.44 – 7.24 (m, 5H), 4.71 – 4.56 (m, 1H), 4.45 – 3.38 (m, 13H), 2.63 – 2.46 (m, 1H), 2.46 – 2.18 (m, 3H), 2.13 – 1.74 (m, 6H), 1.73 – 1.56 (m, 1H), 1.17 – 1.02 (m, 1H)
24	ácido ((2-(((3S,6S,10aS)-3-(cinolin-6-il(metil)carbamoil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)difluorometil)fosfónico		658.1 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ 9.29 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 8.16 – 8.13 (m, 1H), 8.13 – 8.06 (m, 3H), 7.96 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.00 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 4.63 – 4.48 (m, 1H), 4.44 – 4.31 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 2.22 – 1.95 (m, 8H), 1.92 – 1.75 (m, 2H), 1.73 – 1.57 (m, 2H)

25	ácido (difluoro(2- (((3'S,6'S,10a' R)-5'-oxo-3'- (3-(piridin-3- il)azetidina-1- carbonil)octahi dro-1'H- espiro[ciclopro pano-1,9'- pirrolo[1,2- a]azocin]-6'- il)carbamoil)be nzo[b]tiofen- 5- il)metil)fosfóni co		659.2 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, metanol- d ₄ + 1 gota de NaOD) δ 8.59 – 8.53 (m, 1H), 8.50 – 8.42 (m, 1H), 8.33 – 8.26 (m, 1H), 8.19 – 8.13 (m, 1H), 8.12 – 8.06 (m, 0.4H), 7.98 – 7.92 (m, 0.6H), 7.90 – 7.82 (m, 2H), 7.53 – 7.44 (m, 1H), 5.23 – 5.13 (m, 1H), 5.05 – 4.97 (m, 1H), 4.75 – 4.61 (m, 1H), 4.60 – 4.27 (m, 3H), 4.17 – 3.94 (m, 2H), 2.72 – 2.51 (m, 2H), 2.35 – 2.17 (m, 2H), 2.10 – 1.99 (m, 1H), 1.98 – 1.85 (m, 2H), 1.84 – 1.71 (m, 1H), 1.36 – 1.19 (m, 1H), 0.81 – 0.68 (m, 2H), 0.61 – 0.47 (m, 2H), 0.43 – 0.34 (m, 1H)
26	ácido (difluoro(2- (((3S,6S,10aR, Z)-5-oxo-3-(3- (piridin-3- il)azetidina-1- carbonil)- 1,2,3,5,6,7,8,1 0a- octahidropirrol o[1,2- a]azocin-6- il)carbamoil)be nzo[b]tiofen- 5-		631.1 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, metanol- d ₄) δ 8.57 – 8.51 (m, 1H), 8.49 – 8.40 (m, 1H), 8.30 – 8.24 (m, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.10 – 7.92 (m, 1H), 7.91 – 7.80 (m, 2H), 7.53 – 7.41 (m, 1H), 5.88 – 5.75 (m, 1H), 5.68 – 5.57 (m, 1H), 5.03 – 4.95 (m, 2H), 4.87 – 4.79 (m, 1H), 4.74 – 4.58 (m, 2H), 4.57 – 4.37 (m, 1H), 4.33 – 3.96 (m, 2H), 3.24 – 3.11 (m, 1H), 2.44 – 2.31 (m, 1H), 2.25 – 1.87 (m, 6H)

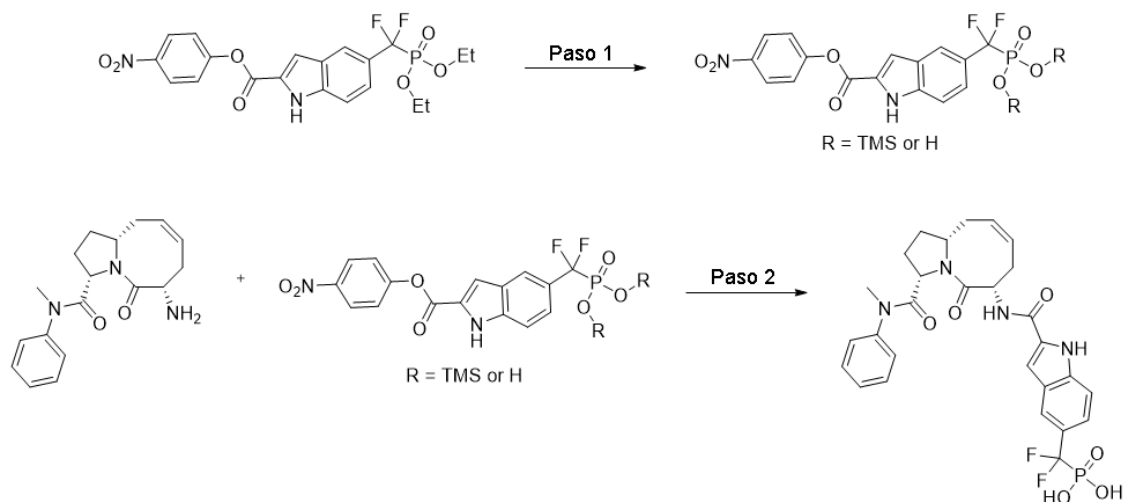
	il)metil)fosfónico			
27	ácido ((2-(((3S,6S,10aR,Z)-3-(<i>rel</i> -trans)3-ciano-4-fenilpirrolidina-1-carbonil)-5-oxo-1,2,3,5,6,7,8,10a-octahidropirrol-1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)difluorometil)fosfónico		669.1 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.20 – 8.12 (m, 2H), 8.06 – 7.99 (m, 1H), 7.68 – 7.66 (m, 1H), 7.46 – 7.28 (m, 5H), 5.85 – 5.75 (m, 1H), 5.65 – 5.62 (m, 1H), 5.01 – 4.96 (m, 1H), 4.85 – 4.77 (m, 2H), 4.52 – 3.98 (m, 2H), 3.97 – 3.39 (m, 4H), 3.27 – 3.17 (m, 1H), 2.43 – 2.34 (m, 1H), 2.28 – 2.15 (m, 1H), 2.13 – 1.89 (m, 5H), 1.40 – 1.09 (m, 1H)
28	ácido ((7-(((3S,6S,10aS)-3-(<i>rel</i> -trans)-3-ciano-4-fenilpirrolidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrol-1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)naftalen-2-il)difluorometil)fosfónico		665.4 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.55 – 8.50 (m, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.01 – 7.92 (m, 3H), 7.90 – 7.83 (m, 1H), 7.49 – 7.27 (m, 5H), 5.14 – 5.05 (m, 1H), 4.75 – 4.62 (m, 1H), 4.60 – 4.41 (m, 2H), 4.17 – 4.03 (m, 1H), 4.02 – 3.84 (m, 1H), 3.84 – 3.68 (m, 1H), 3.67 – 3.45 (m, 2H), 2.42 – 2.20 (m, 2H), 2.14 – 1.93 (m, 6H), 1.92 – 1.77 (m, 2H), 1.76 – 1.60 (m, 2H)

29	ácido ((7-(((3S,6S,9aS)-3-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbamoil)-5-oxooctahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)naftalen-2-il)difluorometil) fosfónico		648.2 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.53 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.07 – 7.93 (m, 3H), 7.78 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.70 – 7.62 (m, 2H), 7.61 – 7.52 (m, 4H), 7.41 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 7.35 – 7.26 (m, 1H), 4.86 (s, 1H), 4.74 (dd, <i>J</i> = 8.0, 4.0 Hz, 1H), 4.12 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 2.34 (dd, <i>J</i> = 12.4, 5.6 Hz, 1H), 2.26 – 2.02 (m, 4H), 2.00 – 1.82 (m, 5H)
----	--	---	-----------------------------	--

Método 2: Procedimiento Representativo para la Síntesis de Análogos de Ácido Fosfónico por Acoplamiento Directo de o Ésteres de Enlazador Activado de p-Nitrofenilo de Perfluorofenilo con Núcleos de Aminoácido

5

Síntesis de ácido difluoro(2-(((3S,6S,10aR,Z)-3-(metil(fenil)carbamoil)-5-oxo-1,2,3,5,6,7,10,10a-octahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)-1H-indol-5-il)metil)fosfónico (30)



Paso 1: Preparación de 5-((bis((trimetilsilil)oxi)fosforil)difluorometil)-1H-indol-2-carboxilato de 4-nitrofenilo

10

A una solución de 5-((dietoxifosforil)difluorometil)-1H-indol-2-carboxilato 4-nitrofenilo de (70 mg, 149 μmol, 1.0 eq.) en CH₂Cl₂ (4 mL) se agregó TMSBr (228 mg, 1.49 mmol, 10.0 eq.) gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Después

de finalización, la reacción se concentró bajo presión reducida para proporcionar 5-((bis((trimetilsilil)oxi)fosforil)difluorometil)-1H-indol-2-carboxilato de 4-nitrofenilo (77.0 mg, 146 μ mol, 99 %) como un sólido amarillo, que se usó en el siguiente paso directamente sin purificación adicional. LCMS (ESI) m/z = 413 [(M-144)+H]⁺. (Éster de TMS fue hidrólisis cuando LCMS, sólo se detectó masa ácida parental).

Paso 2: Preparación de (3S,6S,10aR,Z)-6-amino-N-metil-5-oxo-N-fenil-1,2,3,5,6,7,10,10a-octahidropirrollo[1,2-a]azocina-3-carboxamida

(3S,6S,10aR,Z)-6-amino-N-metil-5-oxo-N-fenil-1,2,3,5,6,7,10,10a-octahidropirrollo[1,2-a]azocina-3-carboxamida se sintetizó partiendo de ácido (3S,6S,10aR,Z)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-oxo-1,2,3,5,6,7,10,10a-octahidropirrollo[1,2-a]azocina-3-carboxílico y usando un protocolo similar descrito anteriormente para la preparación de (3S,6S,10aS)-6-amino-N-metil-5-oxo-N-fenildecahidropirrollo[1,2-a]azocina-3-carboxamida.

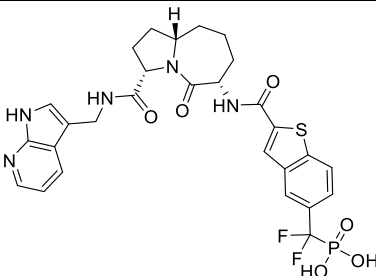
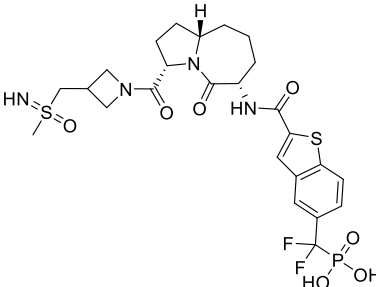
Paso 1: Preparación de ácido difluoro(2-(((3S,6S,10aR,Z)-3-(metil(fenil)carbamoil)-5-oxo-1,2,3,5,6,7,10,10a-octahidropirrollo[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)-1H-indol-5-il)metil)fosfónico (30)

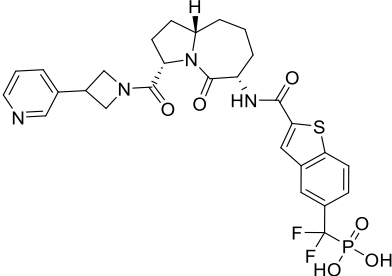
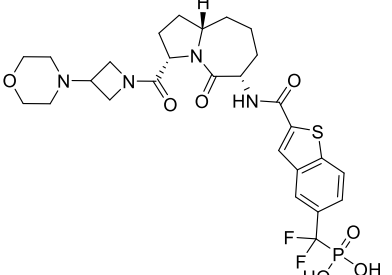
A una solución de (3S,6S,10aR,Z)-6-amino-N-metil-5-oxo-N-fenil-1,2,3,5,6,7,10,10a-octahidropirrollo[1,2-a]azocina-3-carboxamida (137 mg, 440 μ mol, 1.1 eq) [previamente sintetizada usando un protocolo similar detallado en el paso 1 y el paso 2 del Método 1 para la preparación de ácido difluoro(2-(((3S,6S,10aS)-3-(metil(fenil)carbamoil)-5-oxodecahidropirrollo[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)-1H-indol-5-il)metil)fosfónico (**1**)] y DMAP (146 mg, 1.20 mmol, 3 eq) en DMF (3 mL) se agregó 5-((bis((trimetilsilil)oxi)fosforil)difluorometil)-1H-indol-2-carboxilato de 4-nitrofenilo (223 mg, 400 μ mol, 1 eq). La mezcla resultante se agitó 40°C durante 12 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperaturas ambiente y H₂O (10 mL) se introdujo subsecuentemente. La mezcla bifásica se extrajo con CH₂Cl₂ (10 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentraron *in vacuo*. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa para proporcionar ácido (difluoro(2-(((3S,6S,10aR,Z)-3-(metil(fenil)carbamoil)-5-oxo-1,2,3,5,6,7,10,10a-octahidropirrollo[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)-1H-indol-5-il)metil)fosfónico (**30**) (77 mg, 132 μ mol, 33% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI) m/z = 587 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.80 (s, 1H), 8.55 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.52-7.34 (m, 8H), 5.88-5.73 (m, 2H), 5.03-4.93 (m, 1H), 4.26-4.11 (m, 1H), 3.18-3.11 (m, 4H), 2.67-2.56 (m, 2H), 2.54-2.40 (m, 2H), 1.97-1.73 (m, 4H).

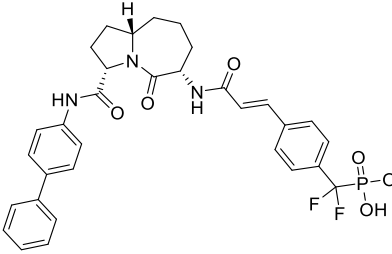
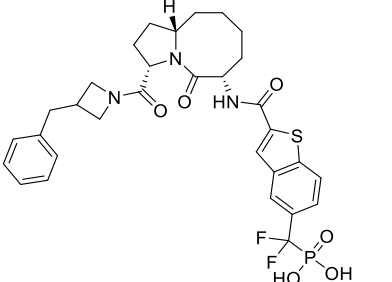
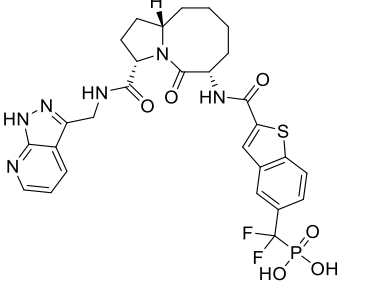
Los siguientes compuestos en el **Cuadro 28** se prepararon de conformidad con el procedimiento representativo descrito anteriormente para la síntesis de ácido (difluoro(2-(((3S,6S,10aR,Z)-3-(metil(fenil)carbamoil)-5-oxo-1,2,3,5,6,7,10,10a-octahidropirrollo[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)-1H-indol-5-il)metil)fosfónico y utilizando materiales de partida y modificaciones

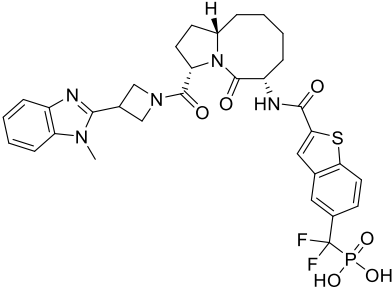
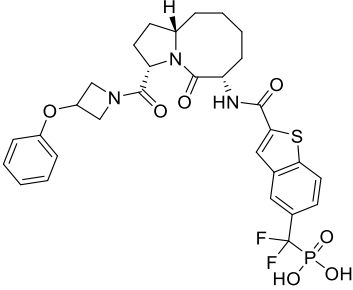
apropiados.

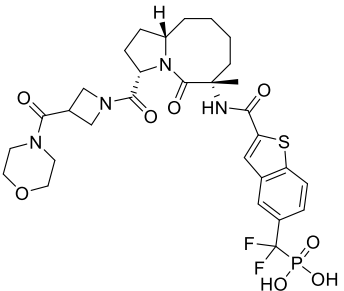
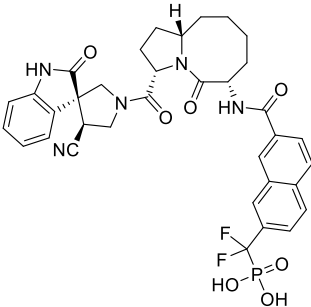
CUADRO 28

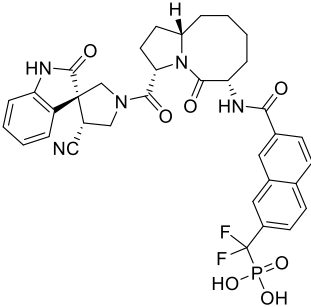
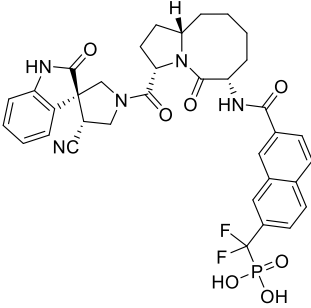
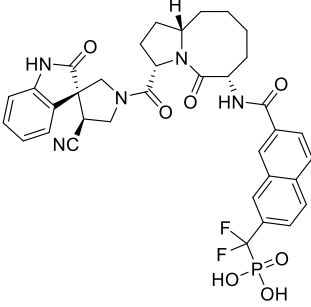
Compu esto	Nombre	Estructura	LCMS	NMR
31	ácido ((2-(((3S,6S,9aS)-3-(((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metil)carbamoil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)difluorometil)fosfónico		632.1 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.27 – 8.14 (m, 2H), 8.10 – 8.05 (m, 2H), 7.91 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.12 – 7.08 (m, 1H), 4.71 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.61 – 4.50 (m, 3H), 4.06 – 3.97 (m, 1H), 2.31 – 2.21 (m, 1H), 2.07 – 1.97 (m, 4H), 1.93 – 1.81 (m, 3H), 1.80 – 1.67 (m, 2H)
32	ácido (difluoro(2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-((S-metilsulfonimid)metil)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfóni		633.3 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.21 – 8.07 (m, 2H), 7.98 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.74 – 7.66 (m, 1H), 4.49 – 4.36 (m, 2H), 4.45 – 4.35 (m, 2H), 4.24 – 4.11 (m, 3H), 4.09 – 4.03 (m, 1H), 3.97 – 3.85 (m, 1H), 3.64 – 3.54 (m, 3H), 2.29 (m, 1H), 2.12 – 1.99 (m, 3H), 1.98 – 1.74 (m, 7H)

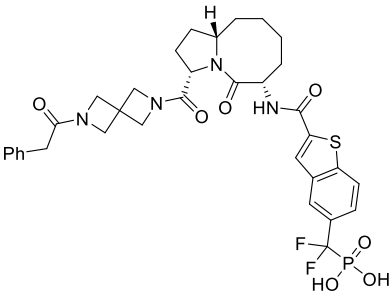
	co			
33	ácido (difluoro(2- (((3S,6S,9aS)- 5-oxo-3-(3- (piridin-3- il)azetidina-1- carbonil)octahi- dro-1H- pirrolo[1,2- a]azepin-6- il)carbamoil)be- nzo[b]tiofen- 5- il)metil)fosfóni- co		619.0 [M+H]⁺	¹H NMR (400 MHz, metanol-<i>d</i>₄) δ 8.54 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.49 – 8.40 (m, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.16 – 7.89 (m, 3H), 7.78 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.55 – 7.39 (m, 1H), 4.80 – 4.65 (m, 2H), 4.63 – 4.47 (m, 2H), 4.45 – 4.24 (m, 1H), 4.15 – 3.92 (m, 3H), 2.31 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 2.22 – 1.77 (m, 9H), 1.38 – 1.29 (m, 3H)
34	ácido (difluoro(2- (((3S,6S,9aS)- 3-(3- morfolinoazeti- dina-1- carbonil)-5- oxooctahidro- 1H-pirrolo[1,2- a]azepin-6- il)carbamoil)be- nzo[b]tiofen- 5- il)metil)fosfóni- co		627.3 [M+H]⁺	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.74 (dd, J = 7.6, 14.4 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.55 – 4.48 (m, 1H), 4.40 (dd, J = 8.4, 4.8 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 3.97 (dd, J = 4.8, 10.0 Hz, 4H), 3.75 – 3.68 (m, 4H), 2.92 – 2.81 (m, 2H), 2.68 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 2.23 – 2.17 (m, 1H), 2.01 – 1.93 (m, 2H), 1.91 – 1.82 (m, 2H), 1.78 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 1.64 (s, 3H)

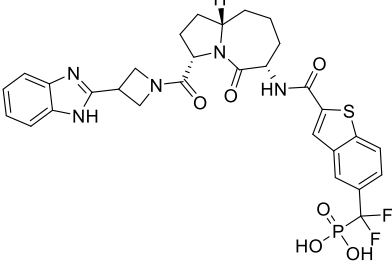
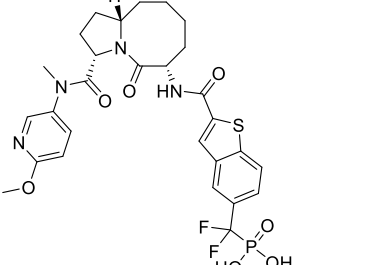
35	ácido ((4-((E)-3-(((3S,6S,9aS)-3-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbamoyl)-5-oxooctahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)amino)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenil)difluorometil)fosfónico		624.5 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ 7.70 – 7.51 (m, 11H), 7.41 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.34 – 7.24 (m, 1H), 6.80 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.75 – 4.65 (m, 2H), 4.17 – 3.95 (m, 1H), 2.40 – 2.26 (m, 1H), 2.23 – 2.02 (m, 3H), 1.98 – 1.73 (m, 6H)
36	ácido ((2-(((3S,6S,10aS)-3-(3-bencilazetidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoyl)benzo[b]tiofen-5-il)difluorometil)fosfónico		646.4 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.21 – 8.10 (m, 2H), 7.98 – 7.91 (m, 1H), 7.78 – 7.70 (m, 1H), 7.30 – 7.12 (m, 5H), 5.07 – 4.98 (m, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.46 – 4.35 (m, 2H), 4.26 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.02 – 3.90 (m, 1H), 3.82 – 3.62 (m, 1H), 3.03 – 2.88 (m, 3H), 2.29 – 2.13 (m, 2H), 2.06 – 1.91 (m, 6H), 1.88 – 1.73 (m, 2H), 1.72 – 1.54 (m, 2H)
37	ácido ((2-(((3S,6S,10aS)-3-(((1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)metil)carbamoyl)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoyl)benzo[b]tiofen-5-il)difluorometil)fosfónico		647.1 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.50 – 8.43 (m, 1H), 8.40 – 8.34 (m, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.23 – 7.15 (m, 1H), 5.08 – 5.01 (m, 1H), 4.74 (m, 2H), 4.49 – 4.38

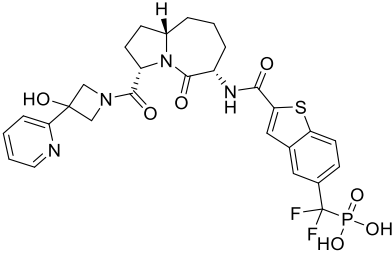
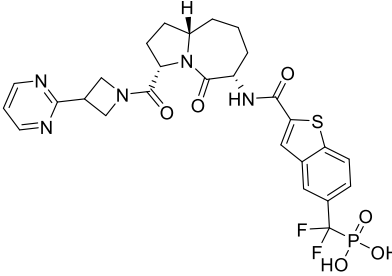
	irrolo[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)difluorometil)fosfónico			(m, 2H), 2.26 – 2.15 (m, 2H), 2.08 – 1.93 (m, 6H), 1.86 – 1.76 (m, 2H), 1.73 – 1.58 (m, 2H)
38	ácido (difluoro(2-(((3S,6S,10aS)-3-(3-(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrolo[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		686.2 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.21 (s, 1H), 8.16 – 8.07 (m, 1H), 7.94 – 7.83 (m, 1H), 7.79 – 7.71 (m, 1H), 7.67 – 7.56 (m, 1H), 7.50 – 7.37 (m, 1H), 7.32 – 7.18 (m, 2H), 5.05 – 4.98 (m, 1H), 4.79 – 4.70 (m, 1H), 4.65 – 4.52 (m, 2H), 4.52 – 4.39 (m, 2H), 4.38 – 4.27 (m, 2H), 3.77 – 3.65 (m, 3H), 2.35 – 2.17 (m, 2H), 2.11 – 1.89 (m, 6H), 1.88 – 1.74 (m, 2H), 1.73 – 1.57 (m, 2H)
39	ácido (difluoro(2-(((3S,6S,10aS)-5-oxo-3-(3-fenoxiazetidina-1-carbonil)decahidropirrolo[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-		648.1 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.21 – 8.07 (m, 2H), 7.95 – 7.90 (m, 1H), 7.79 – 7.69 (m, 1H), 7.32 – 7.21 (m, 2H), 7.00 – 6.86 (m, 1H), 6.82 – 7.79 (m, 2H), 5.10 – 4.88 (m, 3H), 4.71 – 4.52 (m, 1H), 4.50 – 4.39 (m, 2H), 4.37 – 4.18 (m, 1H), 4.06 – 3.88 (m, 1H), 2.32 – 2.16 (m, 2H), 2.08 –

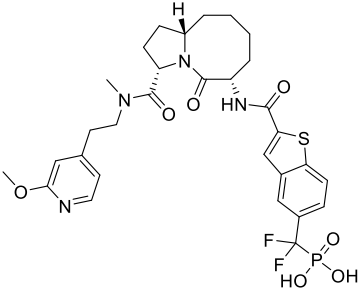
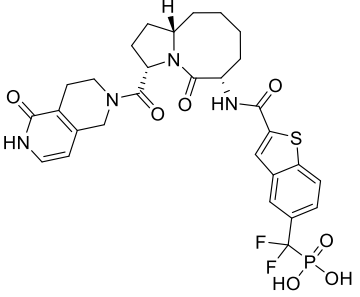
	5-il)metil)fosfónico			1.90 (m, 6H), 1.89 – 1.73 (m, 2H), 1.72 – 1.55 (m, 2H)
40	ácido (difluoro(2-(((3S,6S,10aS)-6-metil-3-(3-(morfolina-4-carbonil)azetidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		683.2 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.34 – 8.13 (m, 1H), 8.05 – 7.91 (m, 1H), 7.75 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.63 – 7.34 (m, 1H), 4.74 – 4.65 (m, 1H), 4.54 – 4.28 (m, 2H), 4.23 – 4.02 (m, 1H), 3.97 – 3.57 (m, 6H), 3.46 – 3.37 (m, 1H), 3.24 – 3.15 (m, 1H), 3.09 – 2.94 (m, 1H), 2.48 – 2.29 (m, 1H), 2.25 – 2.09 (m, 1H), 2.07 – 1.67 (m, 6H), 1.65 – 1.48 (m, 2H), 1.46 – 1.29 (m, 10H)
41	ácido ((7-(((3S,6S,10aS)-3-((3S,4'S)-4'-ciano-2-oxoespiro[indolina-3,3'-pirrolidina]-1'-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)naftalen-2-il)difluorometil)fosfónico		706.0 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.55 – 8.44 (m, 1H), 8.27 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 8.01 – 7.84 (m, 4H), 7.49 – 7.35 (m, 1H), 7.35 – 7.28 (m, 1H), 7.17 – 7.07 (m, 1H), 7.04 – 6.94 (m, 1H), 5.17 – 5.06 (m, 1H), 4.79 (m, 1H), 4.71 – 4.61 (m, 1H), 4.56 – 4.41 (m, 1H), 4.32 – 4.22 (m, 1H), 4.21 – 3.98 (m, 1H), 3.90 (s, 1H), 3.84 – 3.76 (m, 1H), 2.57 – 2.20 (m, 2H), 2.18 – 1.97 (m, 6H), 1.92 – 1.78 (m, 2H), 1.77 – 1.61 (m, 2H)

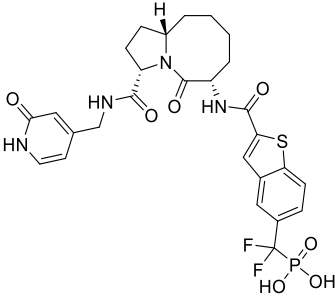
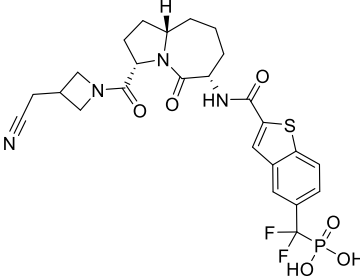
	o ácido ((7- (((3S,6S,10aS) -3-((3R,4'R)- 4'-ciano-2- oxoespiro[indo lina-3,3'- pirrolidina]-1'- carbonil)-5- oxodecahidrop irrolo[1,2- a]azocin-6- il)carbamoil)na ftalen-2- il)difluorometil)fosfónico o ácido ((7- (((3S,6S,10aS) -3-((3R,4'S)- 4'-ciano-2- oxoespiro[indo lina-3,3'- pirrolidina]-1'- carbonil)-5- oxodecahidrop irrolo[1,2- a]azocin-6- il)carbamoil)na ftalen-2- il)difluorometil)fosfónico	 o  o  Pico de SFC 2 se usó para prueba biológica		
--	---	--	--	--

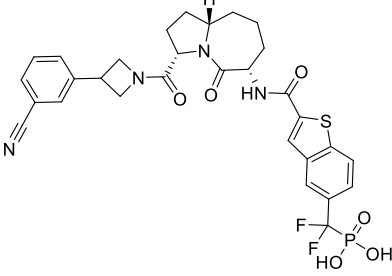
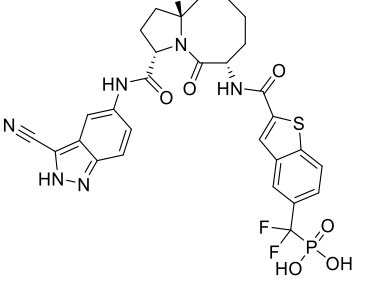
	o ácido ((7- (((3S,6S,10aS) -3-((3S,4'R)- 4'-ciano-2- oxoespiro[indo lina-3,3'- pirrolidina]-1'- carbonil)-5- oxodecahidrop irrolol[1,2- a]azocin-6- il)carbamoil)na ftalen-2- il)difluorometil)fosfónico			
42	ácido (difluoro(2- (((3S,6S,10aS) -5-oxo-3-(6- (2-fenilacetil)- 2,6- diazaspiro[3. 3]heptano-2- carbonil)decah idropirrolol[1,2 -a]azocin-6- il)carbamoil)be nzo[b]tiofen- 5- il)metil)fosfóni co		715.2 [M+H]⁺	¹H NMR (400 MHz, metanol- <i>d</i>₄) δ 8.15 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 8.02 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.35 – 7.13 (m, 5H), 5.04 – 4.93 (m, 1H), 4.69 – 4.59 (m, 1H), 4.38 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 4.36 – 4.32 (m, 2H), 4.17 (s, 1H), 4.14 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.07 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 3.47 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 2.25 – 2.16 (m, 2H), 2.04 – 1.90 (m, 6H), 1.87 – 1.76 (m, 2H), 1.72 – 1.54 (m, 2H)

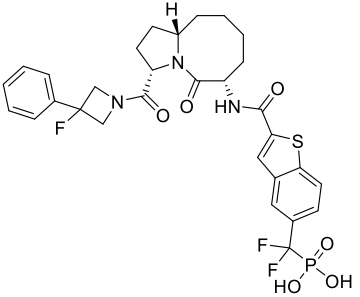
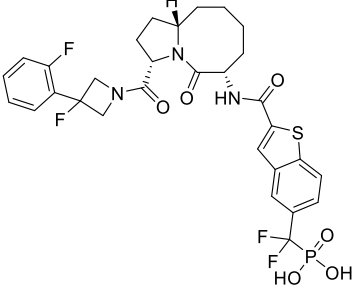
43	ácido ((2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)difluorometil)fosfónico		658.2 [M+H] ⁺	¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.78 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.27 (app. d, J = 21.1 Hz, 1H), 8.16 – 7.99 (m, 2H), 7.70 – 7.55 (m, 2H), 7.50 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 6.4, 3.1 Hz, 1H), 7.13 (t, J = 4.3 Hz, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.64 (m, 2H), 4.45 (m, 2H), 4.32 – 4.25 (m, 1H), 4.25 – 4.13 (m, 3H), 4.00 (s, 2H), 2.21 (s, 1H), 1.97 (m, 2H), 1.79 (m, 2H)
44	ácido (difluoro(2-(((3S,6S,10aS)-3-((6-metoxipiridin-3-il)(metil)carbamoil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		637.2 [M+H] ⁺	¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.84 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.22 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.74 (dd, J = 8.7, 2.7 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.96 – 4.87 (m, 1H), 4.26 – 4.08 (m, 3H), 3.83 (s, 4H), 2.04 (s, 1H), 1.85 (m, 7H), 1.65 (m, 2H), 1.53 (m, 2H)

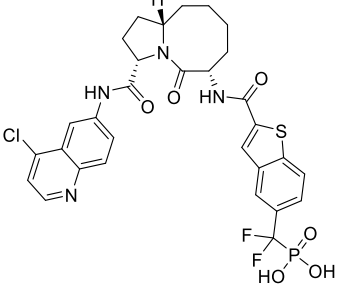
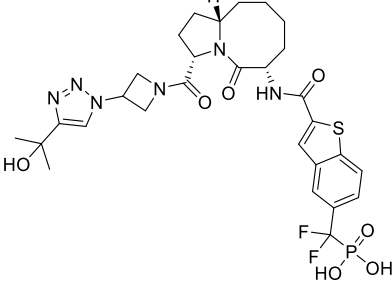
45	ácido (difluoro(2- (((3S,6S,9aS)- 3-(3-hidroxi-3- (piridin-2- il)azetidina-1- carbonil)-5- oxooctahidro- 1H-pirrolo[1,2- a]azepin-6- il)carbamoil)be nzo[b]tiofen- 5- il)metil)fosfóni co		635.2 [M+H] ⁺	¹ H NMR (600 MHz, DMSO- d ₆) δ 8.76 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.64 – 8.53 (m, 1H), 8.29 (dd, J = 5.8, 2.5 Hz, 1H), 8.12 (dd, J = 8.4, 3.0 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.82 (q, J = 7.5 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 9.7, 5.2 Hz, 1H), 4.79 – 4.60 (m, 2H), 4.59 – 4.46 (m, 2H), 4.35 (m, 2H), 4.18 (m, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.88 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 2.24 – 2.15 (m, 1H), 2.07 – 1.93 (m, 2H), 1.88 – 1.68 (m, 6H)
46	ácido (difluoro(2- (((3S,6S,9aS)- 5-oxo-3-(3- (pirimidin-2- il)azetidina-1- carbonil)octahi dro-1H- pirrolo[1,2- a]azepin-6- il)carbamoil)be nzo[b]tiofen- 5- il)metil)fosfóni co		620.2 [M+H] ⁺	¹ H NMR (600 MHz, DMSO- d ₆) δ 8.78 (m, 2H), 8.28 (app. d, J = 20.5 Hz, 1H), 8.22 – 8.07 (m, 1H), 8.05 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 9.0, 4.1 Hz, 1H), 7.39 (dt, J = 17.1, 4.9 Hz, 1H), 4.80 – 4.36 (m, 4H), 4.29 – 3.94 (m, 4H), 3.04 (pd, J = 7.2, 3.6 Hz, 1H), 2.18 (dt, J = 13.7, 6.6 Hz, 1H), 2.10 – 1.89 (m, 2H), 1.85 – 1.64 (m, 5H), 1.13 (app. t, J = 7.3 Hz, 2H)

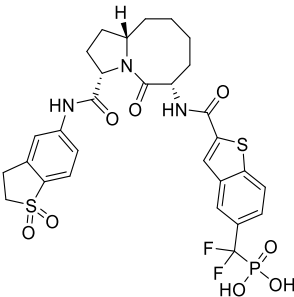
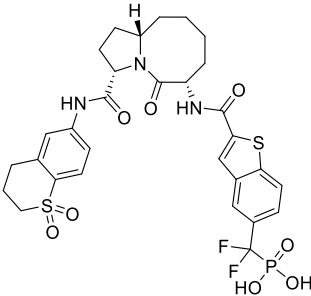
47	ácido (difluoro(2- (((3S,6S,10aS) -3-((2-(2- metoxipiridin- 4- il)etil)(metil)ca rbamoil)-5- oxodecahidrop irrolo[1,2- a]azocin-6- il)carbamoil)be nzo[b]tiofen- 5- il)metil)fosfóni co		665.2 [M+H]⁺	¹H NMR (600 MHz, DMSO- d₆) δ 8.85 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.12 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.04 (t, J = 4.5 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 23.6, 5.3 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 28.9 Hz, 1H), 4.96 (app. s, 1H), 4.71 (m, 1H), 4.26 (m, 1H), 3.64 (s, 2H), 3.41 – 3.36 (m, 1H), 3.00 (s, 2H), 2.91 (s, 1H), 2.72 (m, 3H), 2.27 – 1.77 (m, 7H), 1.74 – 1.39 (m, 5H)
48	ácido (difluoro(2- (((3S,6S,10aS) -5-oxo-3-(5- oxo- 1,2,3,4,5,6- hexahidro-2,6- naftiridine-2- carbonil)decah idropirrolo[1,2- -a]azocin-6- il)carbamoil)be nzo[b]tiofen- 5- il)metil)fosfóni co		649.0 [M+H]⁺	¹H NMR (600 MHz, DMSO- d₆) δ 11.41 (s, 1H), 8.83 (dd, J = 16.6, 7.0 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.11 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.56 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 6.01 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 5.01 – 4.82 (m, 2H), 4.76 – 4.49 (m, 2H), 4.27 (m, 2H), 3.89 (m, 1H), 3.63 (s, 4H), 2.30 (m, 2H), 2.08 (m, 2H), 1.77 (m, 5H), 1.56 (m, 3H)

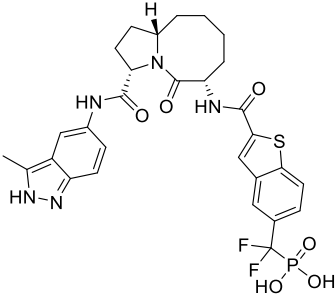
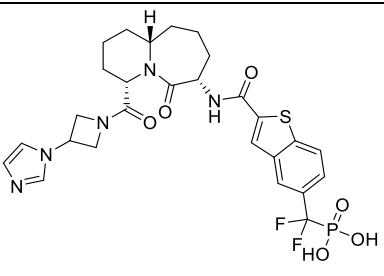
49	ácido (difluoro(2- (((3S,6S,10aS) -5-oxo-3-(((2- oxo-1,2- dihidropiridin- 4- il)metil)carba moil)decahidro pirrolo[1,2- a]azocin-6- il)carbamoil)be nzo[b]tiofen- 5- il)metil)fosfóni co		623.2 [M+H]⁺	¹H NMR (600 MHz, DMSO- d₆) δ 11.38 (s, 1H), 8.93 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.49 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.13 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.57 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 6.18 (s, 1H), 6.06 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.94 (dt, J = 11.6, 5.9 Hz, 1H), 4.35 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 4.28 (t, J = 9.8 Hz, 1H), 4.16 (dd, J = 16.8, 6.1 Hz, 2H), 4.05 (dd, J = 16.8, 5.2 Hz, 2H), 2.16 (m, 1H), 2.06 (m, 1H), 1.97 – 1.68 (m, 7H), 1.57 (m, 3H)
50	ácido ((2- (((3S,6S,9aS)- 3-(3- (cianometil)az etidina-1- carbonil)-5- oxooctahidro- 1H-pirrolo[1,2- a]azepin-6- il)carbamoil)be nzo[b]tiofen- 5- il)difluorometil)fosfónico		581.0 [M+H]⁺	¹H NMR (600 MHz, DMSO- d₆) δ 8.75 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.59 – 7.53 (m, 1H), 4.62 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 4.46 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.38 (dd, J = 8.1, 4.2 Hz, 1H), 4.29 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 4.05 – 3.92 (m, 3H), 3.88 (dd, J = 8.9, 4.8 Hz, 1H), 3.56 (ddd, J = 21.0, 10.0, 5.5 Hz, 2H), 2.99 – 2.83 (m, 3H), 2.79 (dd, J = 7.1, 2.8 Hz, 1H), 2.23 – 2.13 (m, 1H), 2.01 – 1.89 (m, 2H), 1.84 (m, 1H), 1.80 – 1.55 (m, 6H)

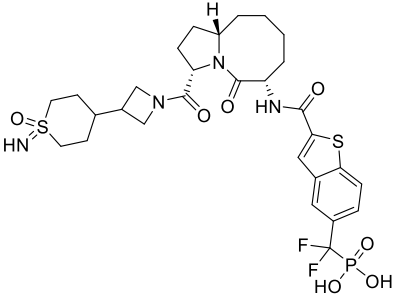
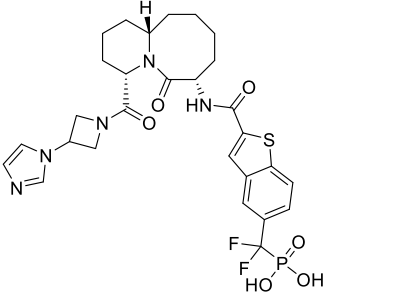
51	ácido ((2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(3-cianofenil)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)difluorometil)fosfónico		643.2 [M+H]⁺	¹H NMR (600 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.77 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 8.29 (dd, J = 13.1, 2.3 Hz, 1H), 8.12 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.92 – 7.82 (m, 1H), 7.77 – 7.67 (m, 2H), 7.61 – 7.50 (m, 2H), 4.76 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 4.71 – 4.62 (m, 1H), 4.59 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.39 (dt, J = 21.7, 6.9 Hz, 2H), 4.31 – 4.16 (m, 2H), 3.95 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 3.87 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 2.18 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 2.04 – 1.92 (m, 2H), 1.89 – 1.63 (m, 7H)
52	ácido ((2-(((3S,6S,10aS)-3-((3-ciano-2H-indazol-5-il)carbamoil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)difluorometil)fosfónico		657.4 [M+H]⁺	¹H NMR (600 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 14.29 (s, 1H), 10.41 (s, 1H), 8.83 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.09 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.70 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.53 – 7.46 (m, 1H), 4.93 (s, 1H), 4.46 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 2.22 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 2.11 (s, 1H), 2.04 – 1.27 (m, 11H)

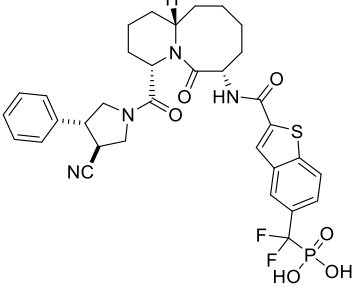
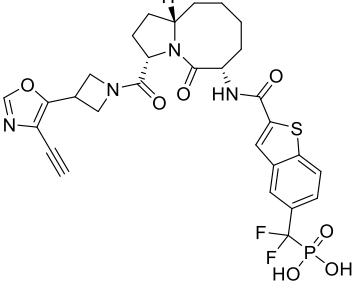
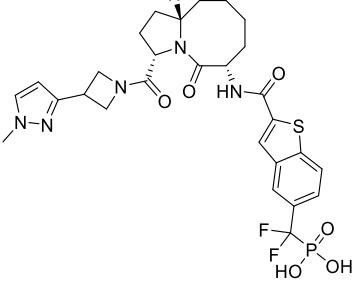
53	ácido (difluoro(2- (((3S,6S,10aS) -3-(3-fluoro-3- fenilazetidina- 1-carbonil)-5- oxodecahidrop irrolo[1,2- a]azocin-6- il)carbamoil)be nzo[b]tiofen- 5- il)metil)fosfóni co		650.0 [M+H] ⁺	¹ H NMR (600 MHz, DMSO- d ₆) δ 8.90 (dd, J = 20.5, 7.1 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 26.9 Hz, 1H), 8.09 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 7.60 – 7.54 (m, 1H), 7.45 (m, 4H), 5.00 – 4.86 (m, 2H), 4.66 (dt, J = 21.4, 11.1 Hz, 1H), 4.41 – 4.31 (m, 2H), 4.27 (m, 2H), 2.07 – 1.99 (m, 1H), 1.95 – 1.71 (m, 6H), 1.69 – 1.42 (m, 4H)
54	ácido (difluoro(2- (((3S,6S,10aS) -3-(3-fluoro-3- (2- fluorofenil)aze tidina-1- carbonil)-5- oxodecahidrop irrolo[1,2- a]azocin-6- il)carbamoil)be nzo[b]tiofen- 5- il)metil)fosfóni co		666.2 [M-H] ⁻	¹ H NMR (600 MHz, DMSO- d ₆) δ 8.88 (dd, J = 38.1, 7.2 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 51.2 Hz, 1H), 8.10 (t, J = 10.1 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 22.5 Hz, 1H), 7.56 (tt, J = 28.9, 7.3 Hz, 3H), 7.30 (tt, J = 15.7, 9.1 Hz, 2H), 5.09 – 4.69 (m, 4H), 4.50 (ddd, J = 35.5, 22.6, 11.8 Hz, 2H), 4.39 – 4.21 (m, 3H), 2.25 – 2.11 (m, 1H), 2.08 – 1.99 (m, 1H), 1.82 (dd, J = 45.1, 31.7 Hz, 6H), 1.69 – 1.55 (m, 2H), 1.48 (s, 1H)

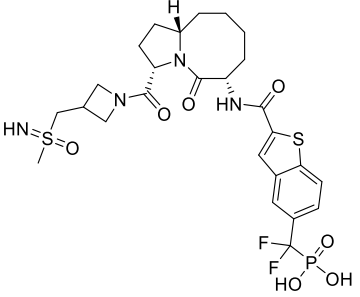
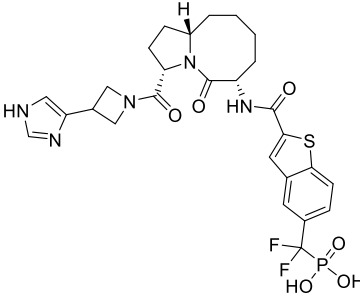
55	ácido ((2-(((3S,6S,10aS)-3-((4-cloroquinolin-6-il)carbamoil)-5-oxodecahidropirrolo[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)difluorometil)fosfónico		677.2 [M+H] ⁺	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.68 (s, 1H), 8.85 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 8.77 – 8.62 (m, 2H), 8.29 (s, 1H), 8.13 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 3.8 Hz, 2H), 7.93 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.00 – 4.92 (m, 1H), 4.52 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.34 (s, 1H), 2.27 (s, 1H), 2.14 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 1.87 (s, 7H), 1.76 – 1.47 (m, 4H)
56	ácido (difluoro(2-(((3S,6S,10aS)-3-(3-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrolo[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		679.2 [M-H] ⁻	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.86 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 8.13 – 7.98 (m, 2H), 7.57 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.64 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 5.50 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.04 (d, J = 19.7 Hz, 1H), 5.02 – 4.91 (m, 1H), 4.73 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.54 – 4.43 (m, 1H), 4.34 (p, J = 9.8, 9.1 Hz, 1H), 4.26 (dd, J = 11.1, 6.4 Hz, 1H), 4.16 (dd, J = 10.9, 4.9 Hz, 1H), 2.52 (s, 7H), 2.17 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 2.03 (d, J = 20.2 Hz, 2H), 1.86 (dd, J = 26.3, 13.9 Hz, 3H), 1.75 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 1.70 – 1.55 (m,

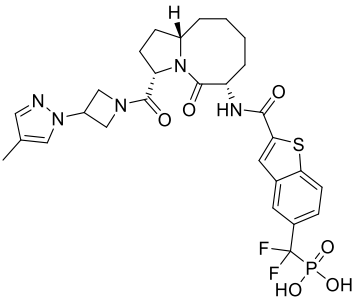
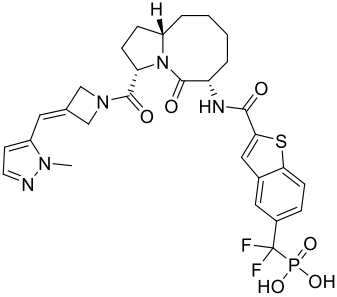
				2H), 1.51 (s, 1H), 1.47 – 1.35 (m, 1H), 1.15 (q, J = 7.4 Hz, 1H)
57	ácido ((2-(((3S,6S,10aS)-3-((1,1-dioxido-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-5-il)carbamoil)-5-oxodecahidropirrolo[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)difluorometil)fosfónico		682.2 [M+H] ⁺	¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.57 (s, 1H), 8.86 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.12 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.66 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.99 – 4.90 (m, 1H), 4.46 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 4.33 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 3.54 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.31 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.24 (dt, J = 11.8, 7.3 Hz, 1H), 2.18 – 2.06 (m, 1H), 2.00 – 1.49 (m, 10H)
58	ácido ((2-(((3S,6S,10aS)-3-((1,1-dioxidotiocromán-6-il)carbamoil)-5-oxodecahidropirrolo[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)difluorometil)fosfónico		696.2 [M+H] ⁺	¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.46 (s, 1H), 8.86 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.12 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.71 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.93 (q, J = 8.4, 7.7 Hz, 1H), 4.44 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 3.48 – 3.40 (m, 2H), 2.95 (m, 2H), 2.45 – 2.18 (m, 4H), 2.09 (m, 1H), 2.03 – 1.43 (m, 11H)

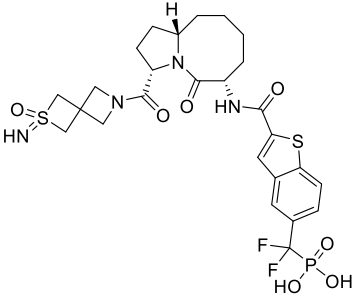
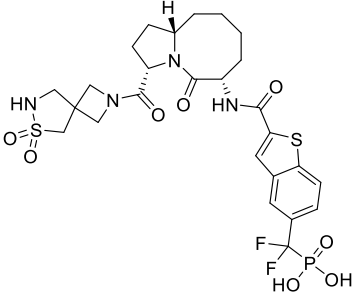
59	ácido (difluoro(2- (((3S,6S,10aS) -3-((3-metil- 2H-indazol-5- il)carbamoil)- 5- oxodecahidrop irrolol[1,2- a]azocin-6- il)carbamoil)be nzo[b]tiofen- 5- il)metil)fosfóni co		646.0 [M+H]⁺	¹H NMR (600 MHz, DMSO- d₆) δ 12.52 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 8.84 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.12 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 8.10 – 7.83 (m, 2H), 7.57 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.48 – 7.24 (m, 2H), 5.02 – 4.90 (m, 1H), 4.47 (m, 1H), 4.32 (t, J = 9.7 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.23 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 2.08 – 1.27 (m, 10H)
60	ácido ((2- (((4S,7S,10aS) -4-(3-(1H- imidazol-1- il)azetidina-1- carbonil)-6- oxodecahidrop irido[1,2- a]azepin-7- il)carbamoil)be nzo[b]tiofen- 5- il)difluorometil)fosfónico		622.2 [M+H]⁺	¹H NMR (600 MHz, DMSO- d₆) δ 8.75 (s, 1H), 8.53 (app. d, J = 35.4 Hz, 1H), 8.26 (m, 1H), 8.04 (m, 2H), 7.81 – 7.60 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.25 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 5.24 (m, 1H), 5.02 (s, 1H), 4.85 – 4.50 (m, 3H), 4.31 (m, 1H), 4.06 (m, 4H), 2.28 (s, 1H), 1.91 (s, 2H), 1.75 (m, 4H), 1.60 (m, 2H), 1.42 (m, 2H)

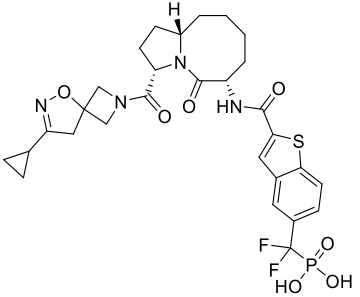
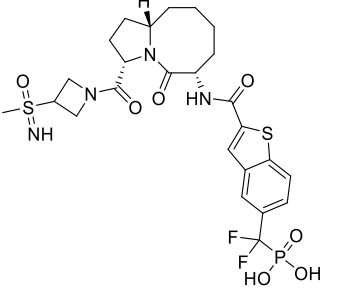
61	ácido (difluoro(2- (((3S,6S,10aS) -3-(3-(1- imino-1- oxidohexahidr o-116-tiopiran- 4-il)azetidina- 1-carbonil)-5- oxodecahidrop irrolo[1,2- a]azocin-6- il)carbamoil)be nzo[b]tiofen- 5- il)metil)fosfóni co		687.2 [M+H]⁺	¹H NMR (600 MHz, DMSO- d₆) δ 8.81 (app. m, 1H), 8.34 – 8.27 (m, 1H), 8.09 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.90 (m, 1H), 4.49 – 4.38 (m, 1H), 4.29 – 4.21 (m, 2H), 4.16 (m, 1H), 4.05 (dt, J = 16.7, 7.4 Hz, 1H), 3.89 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.79 (m, 2H), 3.58 (m, 2H), 3.51 (m, 1H), 3.22 (m, 2H), 3.10 – 3.01 (m, 2H), 2.10 (m, 1H), 2.05 – 1.97 (m, 1H), 1.84 (m, 7H), 1.71 (m, 1H), 1.62 (m, 1H), 1.58 – 1.52 (m, 1H), 1.48 (m, 3H)
62	ácido ((2- (((4S,7S,11aS) -4-(3-(1H- imidazol-1- il)azetidina-1- carbonil)-6- oxodecahidro- 2H-pirido[1,2- a]azocin-7- il)carbamoil)be nzo[b]tiofen- 5- il)difluorometil)fosfónico		636.2 [M+H]⁺	¹H NMR (600 MHz, DMSO- d₆) δ 9.04 (app. m, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.39 – 7.61 (m, 4H), 7.59 – 7.28 (m, 2H), 5.17 (m, 2H), 4.60 (s, 1H), 4.42 (s, 1H), 4.22 (s, 1H), 4.11 – 3.85 (m, 2H), 3.78 (m, 1H), 2.13 (s, 2H), 1.87 (s, 3H), 1.64 (m, 6H), 1.44 – 1.11 (m, 2H), 1.04 (s, 1H)

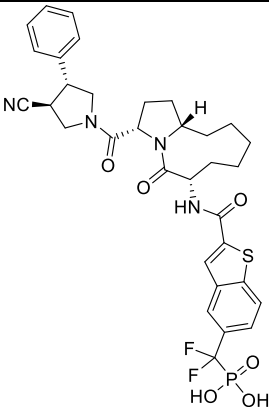
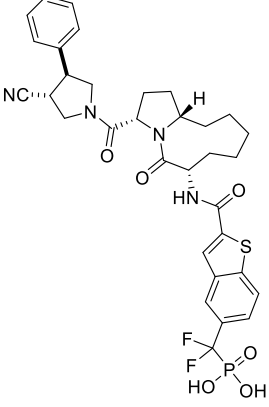
63	ácido ((2-(((4S,7S,11aS)-4-(<i>rel</i> -(trans)-3-ciano-4-fenilpirrolidina-1-carbonil)-6-oxodecahidro-2H-pirido[1,2-a]azocin-7-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)difluorometil)fosfónico		683.2 [M-H] ⁻	¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.87 – 8.69 (m, 1H), 8.38 – 8.27 (m, 1H), 8.15 – 8.01 (m, 2H), 7.63 – 7.52 (m, 1H), 7.38 (m, 5H), 5.04 (m, 1H), 4.88 (m, 1H), 4.41 – 4.24 (m, 2H), 4.16 – 3.88 (m, 5H), 2.11 – 1.56 (m, 10H), 1.41 (m, 4H)
64	ácido ((2-(((3S,6S,10aS)-3-(3-(4-etiniloxazol-5-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)difluorometil)fosfónico		647.0 [M+H] ⁺	¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.86 (app. m, 1H), 8.44 – 8.01 (m, 4H), 7.56 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.93 (s, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.49 (d, J = 15.6 Hz, 2H), 4.28 (s, 3H), 4.14 (s, 1H), 4.04 (s, 1H), 3.97 (s, 1H), 2.14 (s, 1H), 2.02 (s, 1H), 1.83 (s, 6H), 1.72 (s, 1H), 1.63 (s, 1H), 1.57 (s, 1H), 1.49 (s, 1H)
65	ácido (difluoro(2-(((3S,6S,10aS)-3-(3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-		636.2 [M+H] ⁺	¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.85 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.11 (dd, J = 8.6, 3.6 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.65 – 7.50 (m, 2H), 6.17 (dd, J = 12.1, 2.2 Hz,

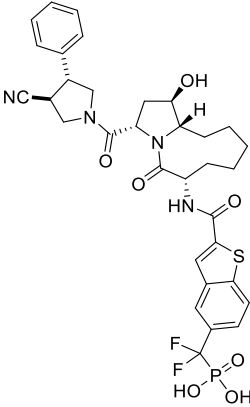
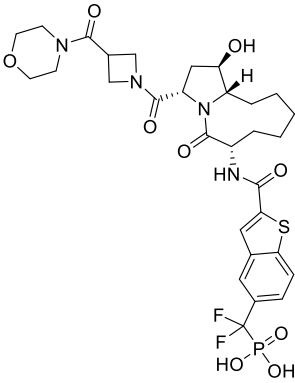
	oxodecahidrop irrolo[1,2- a]azocin-6- il)carbamoil)be nzo[b]tiofen- 5- il)metil)fosfóni co			1H), 4.92 (m, 1H), 4.60 (m, 1H), 4.41 – 4.19 (m, 3H), 4.18 – 4.08 (m, 1H), 3.96 – 3.78 (m, 2H), 3.75 (app. d, 3H), 2.14 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 1.99 – 1.73 (m, 6H), 1.71 (m, 1H), 1.63 (m, 1H), 1.56 (m, 1H), 1.49 (m, 1H)
66	ácido (difluoro(2- (((3S,6S,10aS) -3-(3-((S- metilsulfonimi doil)metil)azeti dina-1- carbonil)-5- oxodecahidrop irrolo[1,2- a]azocin-6- il)carbamoil)be nzo[b]tiofen- 5- il)metil)fosfóni co		647.2 [M+H] ⁺	¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.83 (dd, J = 17.3, 7.0 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.09 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.56 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.92 (m, 1H), 4.55 – 4.31 (m, 1H), 4.24 (m, 2H), 4.10 – 3.92 (m, 2H), 3.72 (m, 2H), 3.53 (app. d, J = 7.5 Hz, 1H), 3.42 (m, 1H), 3.09 (m, 1H), 2.96 (app. d, J = 5.8 Hz, 3H), 2.30 – 1.89 (m, 3H), 1.82 (m, 5H), 1.71 (m, 1H), 1.63 (dm, 1H), 1.55 (m, 1H), 1.49 (m, 1H)
67	ácido ((2- (((3S,6S,10aS) -3-(3-(1H- imidazol-4- il)azetidina-1- carbonil)-5- oxodecahidrop irrolo[1,2- a]azocin-6- il)carbamoil)be nzo[b]tiofen-		622.2 [M+H] ⁺	

	5-il)difluorometil)fosfónico			
68	ácido (difluoro(2- (((3S,6S,10aS) -3-(3-(4-metil- 1H-pirazol-1- il)azetidina-1- carbonil)-5- oxodecahidrop irrol[1,2- a]azocin-6- il)carbamoil)be nzo[b]tiofen- 5- il)metil)fosfóni co		636.0 [M+H] ⁺	¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.87 (dd, J = 17.7, 7.0 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.12 – 8.03 (m, 2H), 7.57 (m, 2H), 7.33 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 5.17 (m, 1H), 4.93 (s, 1H), 4.87 – 4.50 (m, 2H), 4.43 – 3.96 (m, 6H), 2.15 (s, 1H), 2.07 – 2.00 (m, 1H), 1.98 (app. m, 4H), 1.83 (m, 6H), 1.73 (m, 1H), 1.56 (m, 3H)
69	ácido (difluoro(2- (((3S,6S,10aS) -3-(3-((1- metil-1H- pirazol-5- il)metileno)aze tidina-1- carbonil)-5- oxodecahidrop irrol[1,2- a]azocin-6- il)carbamoil)be nzo[b]tiofen- 5- il)metil)fosfóni co		648.0 [M+H] ⁺	¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.84 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 8.10 (app. dd, J = 8.5, 3.7 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.60 – 7.51 (m, 1H), 7.34 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.08 (d, J = 36.3 Hz, 1H), 5.19 (s, 1H), 4.91 (m, 2H), 4.76 – 4.48 (m, 2H), 4.36 (m, 1H), 4.25 (s, 1H), 3.77 (d, J = 4.1 Hz, 3H), 2.17 (m, 1H), 2.09 – 1.99 (m, 1H), 1.93 – 1.70 (m, 7H), 1.57 (m, 3H)

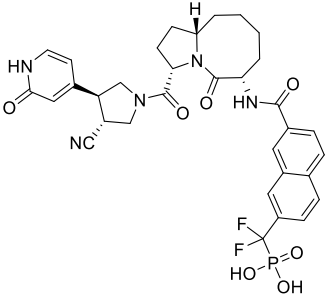
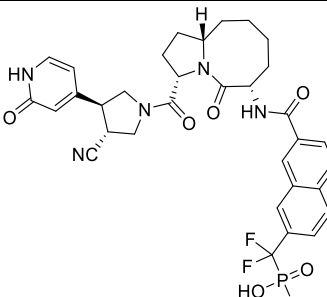
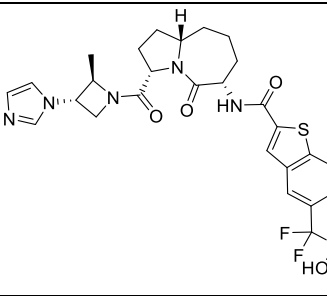
70	ácido (difluoro(2- (((3S,6S,10aS) -3-(2-imino-2- oxido-2l6-tia- 6- azaespiro[3.3] heptano-6- carbonil)-5- oxodecahidrop irrolo[1,2- a]azocin-6- il)carbamoil)be nzo[b]tiofen- 5- il)metil)fosfóni co		645.2 [M+H]⁺	¹H NMR (600 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.91 – 8.80 (m, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.11 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.57 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.92 (br. s, 1H), 4.56 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 4.35 (dd, J = 12.2, 8.9 Hz, 1H), 4.29 – 4.19 (m, 4H), 4.15 – 3.96 (m, 4H), 2.16 – 2.09 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 1.81 (m, 6H), 1.71 (m, 1H), 1.62 (s, 1H), 1.55 (m, 1H), 1.48 (s, 1H)
71	ácido ((2- (((3S,6S,10aS) -3-(6,6- dioxido-6-tia- 2,7- diazaspiro[3. 4]octano-2- carbonil)-5- oxodecahidrop irrolo[1,2- a]azocin-6- il)carbamoil)be nzo[b]tiofen- 5- il)difluorometil)fosfónico		661.0 [M+H]⁺	¹H NMR (600 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.87 (app. t, J = 6.3 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.10 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.57 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.12 (dt, J = 13.3, 6.3 Hz, 1H), 4.92 (dt, J = 11.8, 6.1 Hz, 1H), 4.40 (m, 2H), 4.24 (m, 3H), 4.15 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.96 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 3.89 (m, 2H), 3.41 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 3.37 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 3.33 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 2.17 – 2.09 (m, 1H), 2.08 – 1.99 (m, 1H), 1.81 (m, 6H), 1.71 (m, 1H), 1.62 (m, 1H), 1.56 (m, 1H), 1.48 (s, 1H)

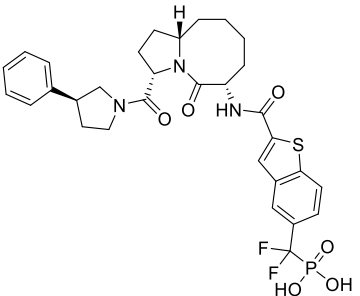
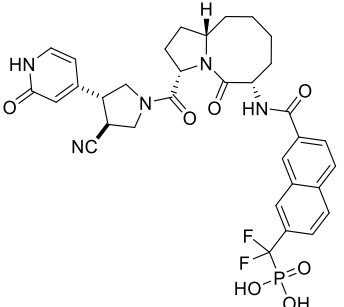
72	ácido ((2-(((3S,6S,10aS)-3-(7-ciclopropil-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-ene-2-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)difluorometil)fosfónico		651.0 [M+H]⁺	¹H NMR (600 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.85 (m, 1H), 8.30 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.08 (m, 2H), 7.58 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.55 (app. t, J = 10.6 Hz, 1H), 4.25 (m, 3H), 4.09 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 3.96 (s, 1H), 3.87 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 3.12 (m, 2H), 2.08 (m, 2H), 1.97 – 1.27 (m, 10H), 0.81 (m, 2H), 0.72 (m, 2H)
73	ácido (difluoro(2-(((3S,6S,10aS)-3-(3-(S-metilsulfonimid)azetidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		633.2 [M+H]⁺	¹H NMR (600 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.87 (m, 1H), 8.31 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.56 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.91 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 4.70 – 4.51 (m, 2H), 4.46 – 4.36 (m, 1H), 4.31 (dd, J = 9.4, 5.2 Hz, 1H), 4.25 (q, J = 7.8, 6.9 Hz, 2H), 4.20 – 4.15 (m, 1H), 4.12 – 4.07 (m, 1H), 4.03 (m, 1H), 3.98 – 3.94 (m, 1H), 2.90 (m, 3H), 2.20 – 2.10 (m, 1H), 2.03 (m, 1H), 1.93 – 1.69 (m, 6H), 1.69 – 1.17 (m, 4H)

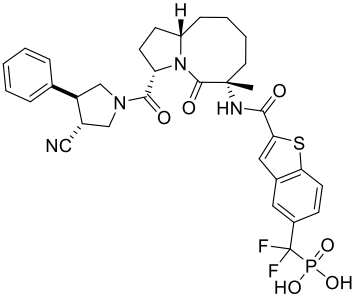
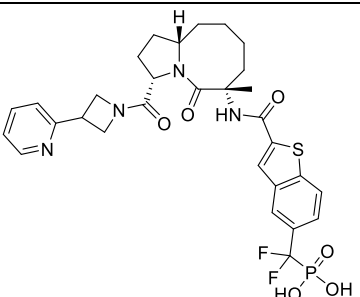
74	ácido ((2-(((3S,6S,11aS)-3-((<i>rel</i> -trans)-3-ciano-4-fenilpirrolidina-1-carbonil)-5-oxodecahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azonin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)difluorometil)fosfónico		685.0 [M+H] ⁺	¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.88 (m, 1H), 8.31 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 8.12 – 8.00 (m, 3H), 7.56 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.45 – 7.27 (m, 4H), 6.91 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 5.00 (m, 1H), 4.59 (m, 1H), 4.29 – 4.23 (m, 1H), 4.23 – 4.16 (m, 1H), 4.11 (dd, J = 10.2, 7.6 Hz, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.94 (app. t, J = 10.0 Hz, 1H), 3.83 – 3.75 (m, 1H), 3.67 (t, J = 10.2 Hz, 1H), 3.61 – 3.53 (m, 1H), 3.48 (dd, J = 11.5, 9.5 Hz, 1H), 3.25 (app. t, J = 11.0 Hz, 1H), 3.04 (m, 1H), 2.21 (m, 1H), 2.07 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 1.92 (m, 2H), 1.83 – 1.60 (m, 4H), 1.51 (s, 1H), 1.41 (s, 1H)
75	ácido ((2-(((3S,6S,11aS)-3-((<i>rel</i> -(trans)-3-ciano-4-fenilpirrolidina-1-carbonil)-5-oxodecahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azonin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)difluorometil)fosfónico		685.0 [M+H] ⁺	¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.89 (m, 1H), 8.32 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.12 (app. t, J = 9.3 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.57 (app. t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 7.37 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.31 (dd, J = 8.3, 5.9 Hz, 1H), 4.99 (m, 1H), 4.62 (m, 1H), 4.34 (m, 1H), 4.24 (m, 1H), 3.95 (dd, J = 11.6, 7.1 Hz, 1H), 3.89 – 3.81 (m, 1H), 3.74 – 3.62 (m, 3H), 3.56 – 3.49 (m,

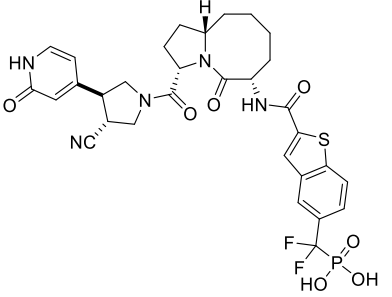
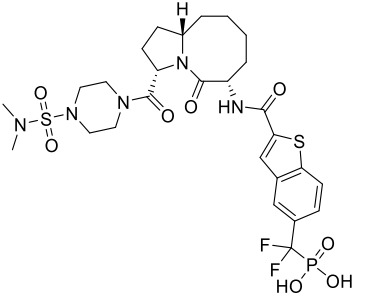
				1H), 3.33 (dd, J = 11.8, 9.7 Hz, 1H), 2.20 (m, 1H), 2.12 – 2.03 (m, 1H), 2.00 – 1.86 (m, 4H), 1.83 – 1.71 (m, 3H), 1.71 – 1.61 (m, 2H), 1.52 – 1.48 (m, 1H), 1.44 – 1.38 (m, 1H)
76	ácido ((2-(((1R,3S,6S,11aS)-3-(<i>rel</i> -(trans)-3-ciano-4-fenilpirrolidina-1-carbonil)-1-hidroxi-5-oxodecahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azonin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)difluorometil)fosfónico		701.0 [M+H] ⁺	¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.88 – 8.78 (m, 1H), 8.37 – 8.31 (m, 1H), 8.10 (app. t, J = 9.3 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.56 (app. t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.45 – 7.36 (m, 4H), 7.35 – 7.29 (m, 1H), 5.16 (m, 1H), 5.09 – 5.01 (m, 1H), 4.75 – 4.64 (m, 1H), 4.45 – 4.32 (m, 1H), 4.09 – 3.98 (m, 2H), 3.95 – 3.85 (m, 1H), 3.84 – 3.74 (m, 1H), 3.75 – 3.68 (m, 1H), 3.61 – 3.49 (m, 2H), 2.15 – 2.00 (m, 2H), 1.98 – 1.90 (m, 1H), 1.86 (m, 3H), 1.61 (m, 2H), 1.54 – 1.45 (m, 2H), 1.45 – 1.36 (m, 1H)
77	ácido (difluoro(2-(((1R,3S,6S,11aS)-1-hidroxi-3-(3-(3-(morfolina-4-carbonil)azetidina-1-carbonil)-5-		699.0 [M+H] ⁺	¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.89 – 8.77 (m, 2H), 8.33 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.57 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.16 – 6.98 (m, 1H), 5.17 (app. d, J = 13.6 Hz, 1H), 5.03 (m, 1H), 4.62 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 4.52 (t,

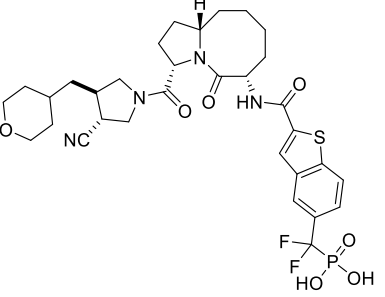
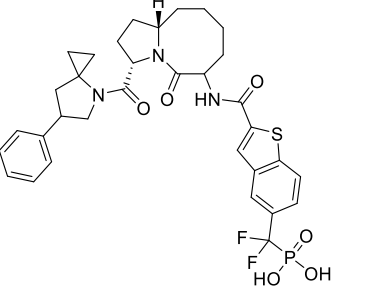
	oxodecahidro-1H-pirrol[1,2-a]azonin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico			$J = 7.5 \text{ Hz}$, 1H), 4.42 (m, 1H), 4.35 – 4.24 (m, 1H), 4.08 (t, $J = 9.4 \text{ Hz}$, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.95 – 3.83 (m, 2H), 3.74 – 3.64 (m, 1H), 3.52 (m, 3H), 3.45 (m, 2H), 2.04 – 1.91 (m, 3H), 1.87 – 1.75 (m, 3H), 1.66 – 1.55 (m, 2H), 1.53 – 1.43 (m, 3H), 1.39 (s, 1H)
78	ácido ((2-(((3S,6S,9aS)-5-oxo-3-(3-(piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)octahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		583.2 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.83 – 8.69 (m, 1H), 8.61 – 8.54 (m, 1H), 8.51 – 8.42 (m, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.96 – 7.83 (m, 2H), 7.84 – 7.76 (m, 1H), 7.47 – 7.30 (m, 2H), 4.86 – 4.58 (m, 2H), 4.45 – 4.38 (m, 1H), 4.35 – 4.18 (m, 2H), 4.02 – 3.97 (m, 1H), 3.95 – 3.88 (m, 2H), 3.11 (d, $J = 21.1 \text{ Hz}$, 2H), 2.24 – 2.15 (m, 1H), 2.09 – 1.93 (m, 2H), 1.88 – 1.66 (m, 7H)
79	ácido ((7-(((3S,6S,10aS)-3-((3S,4R o 3R,4S)-3-ciano-4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)pirrolidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-		682.2 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.73 – 8.52 (m, 2H), 8.26 – 8.14 (m, 1H), 8.14 – 7.98 (m, 3H), 7.80 – 7.65 (m, 1H), 7.44 – 7.29 (m, 1H), 6.42 – 6.33 (m, 1H), 6.30 – 6.18 (m, 1H), 5.07 – 4.92 (m, 1H), 4.58 – 4.49 (m, 1H), 4.39 – 4.28 (m, 1H), 4.20 – 4.07 (m, 1H), 4.02 – 3.91 (m, 1H), 3.87 –

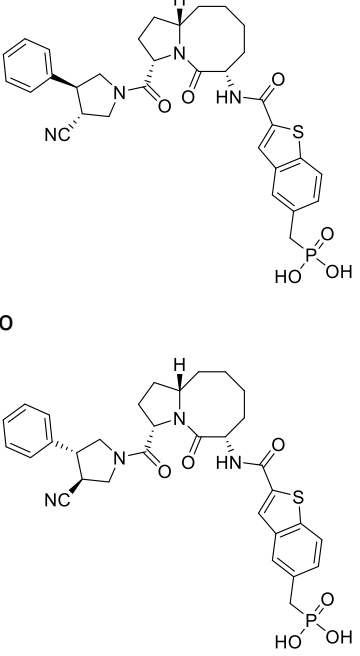
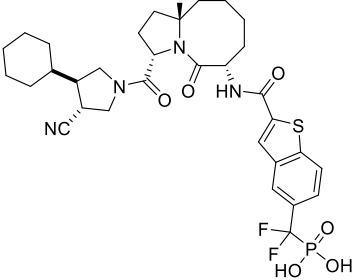
	a]azocin-6-il)carbamoil)na ftalen-2-il)difluorometil)fosfónico	 Pico de SFC 1 se usó para prueba biológica		3.78 (m, 1H), 3.68 – 3.59 (m, 1H), 3.53 – 3.42 (m, 1H), 3.32 – 3.14 (m, 1H), 2.36 – 2.18 (m, 1H), 2.16 – 2.01 (m, 1H), 2.00 – 1.73 (m, 7H), 1.70 – 1.45 (m, 3H)
80	ácido ((7-(((3S,6S,10aS)-3-((3R,4S)-3-ciano-4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)pirrolidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)naftalen-2-il)difluorometil)fosfónico	 Pico de SFC 2 se usó para prueba biológica	682.2 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.70 – 8.57 (m, 2H), 8.20 (s, 1H), 8.15 – 7.99 (m, 3H), 7.78 – 7.66 (m, 1H), 7.39 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 6.43 – 6.20 (m, 2H), 5.09 – 4.95 (m, 1H), 4.61 – 4.52 (m, 1H), 4.37 – 4.21 (m, 1H), 3.98 – 3.94 (m, 1H), 3.91 – 3.87 (m, 1H), 3.83 – 3.79 (m, 1H), 3.71 – 3.67 (m, 1H), 3.61 – 3.56 (m, 1H), 3.52 – 3.44 (m, 1H), 3.36 – 3.17 (m, 1H), 2.35 – 1.99 (m, 3H), 1.97 – 1.74 (m, 6H), 1.70 – 1.50 (m, 3H)
81	ácido ((2-(((3S,6S,9aS)-3-((2R,3S)-3-(1H-imidazol-1-il)-2-metilazetidina-		622.2 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.93 – 8.66 (m, 2H), 8.28 (s, 1H), 8.15 – 7.99 (m, 2H), 7.91 – 7.74 (m, 1H), 7.58 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.42 – 7.15 (m, 1H), 4.90 –

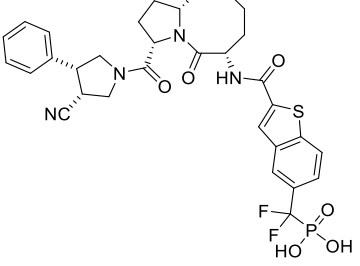
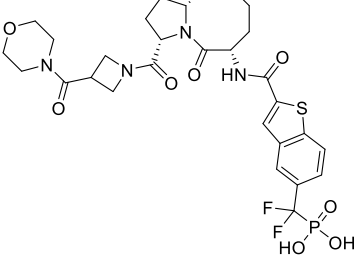
	1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)difluorometil)fosfónico			4.86 (m, 1H), 4.71 – 4.61 (m, 3H), 4.42 – 4.36 (m, 1H), 4.34 – 4.28 (m, 1H), 4.08 – 3.95 (m, 1H), 2.28 – 2.13 (m, 1H), 2.09 – 1.67 (m, 9H), 2.09 – 1.61 (m, 10H), 1.67 – 1.58 (m, 1H), 1.44 (d, J = 6.2 Hz, 2H)
82	ácido (difluoro(2-(((3S,6S,10aS)-5-oxo-3-((S)-3-fenilpirrolidina-1-carbonil)decahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		646.2 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.90 – 8.77 (m, 1H), 8.36 – 8.01 (m, 3H), 7.58 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.38 – 6.90 (m, 5H), 5.02 – 4.90 (m, 1H), 4.63 – 4.53 (m, 1H), 4.30 – 4.23 (m, 1H), 3.80 – 3.72 (m, 2H), 3.60 – 3.53 (m, 1H), 3.43 – 3.21 (m, 2H), 2.36 – 2.16 (m, 2H), 2.15 – 1.43 (m, 12H)
83	ácido ((7-(((3S,6S,10aS)-3-(<i>ret</i> -(trans)-3-ciano-4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)pirrolidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-		682.3 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.77 – 8.57 (m, 2H), 8.20 (s, 1H), 8.13 – 7.95 (m, 3H), 7.72 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.43 – 7.32 (m, 1H), 6.45 – 6.15 (m, 2H), 5.08 – 4.96 (m, 1H), 4.60 – 4.49 (m, 1H), 4.39 – 4.29 (m, 1H), 4.19 – 4.11 (m, 1H), 4.03 – 3.98 (m, 1H), 3.92 – 3.88 (m, 1H), 3.85 – 3.78

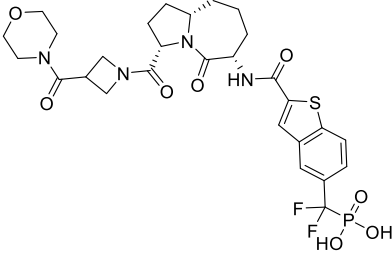
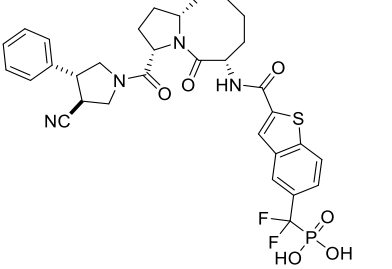
	il)carbamoil)na ftalen-2- il)difluorometil)fosfónico			(m, 1H), 3.67 – 3.59 (m, 1H), 3.53 – 3.42 (m, 1H), 2.35 – 2.17 (m, 1H), 2.16 – 2.02 (m, 1H), 2.01 – 1.75 (m, 7H), 1.71 – 1.49 (m, 3H)
84	ácido ((2- (((3S,6S,10aS)- -3-(<i>rel</i> (trans)- 3-ciano-4- fenilpirrolidina -1-carbonil)-6- metil-5- oxodecahidrop irrolo[1,2- a]azocin-6- il)carbamoil)be nzo[b]tiofen- 5- il)difluorometil)fosfónico		685.2 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.14 (m, 4H), 7.59 (m, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.42 (m, 2H), 7.38 – 7.31 (m, 1H), 4.66 – 4.60 (m, 1H), 4.59 – 4.52 (m, 1H), 4.29 (m, 1H), 4.07 (m, 2H), 3.41– 3.33 (m, 2H), 3.35 – 3.27 (m, 1H), 2.85 – 2.77 (m, 1H), 2.30 (m, 2H), 2.06 (m, 3H), 1.76 (m, 2H), 1.73 – 1.68 (m, 3H), 1.50 – 1.44 (m, 2H), 1.24 (s, 2H)
85	ácido (difluoro(2- (((3S,6S,10aS)- -6-metil-5- oxo-3-(3- (piridin-2- il)azetidina-1- carbonil)decah idropirrolo[1,2 -a]azocin-6- il)carbamoil)be nzo[b]tiofen- 5- il)metil)fosfóni co		647.0 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.68 – 8.58 (m, 1H), 8.27 – 8.05 (m, 4H), 7.93 – 7.80 (m, 1H), 7.64 – 7.31 (m, 3H), 4.79 – 4.69 (m, 1H), 4.57 – 4.53 (m, 1H), 4.36 – 4.31 (m, 2H), 4.26 – 4.12 (m, 3H), 2.88 – 2.78 (m, 1H), 2.35 – 2.27 (m, 1H), 2.22 – 2.05 (m, 2H), 2.01 – 1.92 (m, 1H), 1.81 – 1.71 (m, 2H), 1.68 – 1.60 (m, 5H), 1.52 – 1.41 (m, 2H), 1.30 – 1.19 (m, 1H) (sal de TFA)

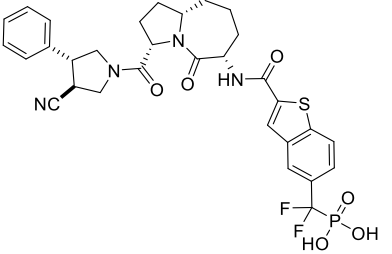
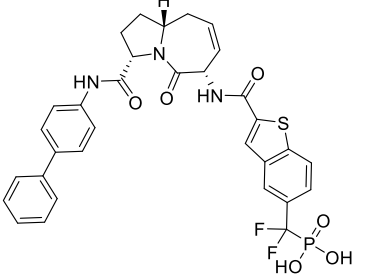
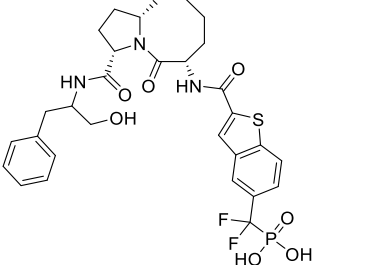
86	ácido ((2- (((3S,6S,10aS)- -3-(<i>rel</i> -(trans)- 3-ciano-4-(2- oxo-1,2- dihidropiridin- 4-il)pirrolidina- 1-carbonil)-5- oxodecahidrop irrolo[1,2- a]azocin-6- il)carbamoil)be nzo[b]tiofen- 5- il)difluorometil)fosfónico		688.2 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.99 – 8.71 (m, 1H), 8.37 – 8.27 (m, 1H), 8.18 – 8.10 (m, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.58 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.44 – 7.31 (m, 1H), 6.43 – 6.09 (m, 2H), 5.02 – 4.87 (m, 1H), 4.64 – 4.52 (m, 1H), 4.33 – 4.27 (m, 1H), 4.18 – 4.12 (m, 1H), 4.04 – 3.96 (m, 1H), 3.94 – 3.87 (m, 1H), 3.85 – 3.77 (m, 1H), 3.65 – 3.54 (m, 1H), 3.44 – 3.17 (m, 1H), 2.37 – 2.15 (m, 1H), 2.13 – 1.44 (m, 11H)
87	ácido ((2- (((3S,6S,10aS)- -3-(4-(N,N- dimetilsulfamo il)piperazine- 1-carbonil)-5- oxodecahidrop irrolo[1,2- a]azocin-6- il)carbamoil)be nzo[b]tiofen- 5- il)difluorometil)fosfónico		692.2 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.05 – 8.85 (m, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.11 – 7.99 (m, 2H), 7.57 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.97 – 4.95 (m, 1H), 4.84 – 4.80 (m, 1H), 4.32 – 4.28 (m, 1H), 3.74 – 3.39 (m, 5H), 3.28 – 3.00 (m, 5H), 2.76 (s, 6H), 2.25 – 1.44 (m, 12H)

88	ácido ((2-(((3S,6S,10aS)-3-(<i>ret</i>-(trans)-3-ciano-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)pirrolidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrolo[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)difluorometil)fosfónico		693.2 [M+H]⁺	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.98 – 8.76 (m, 1H), 8.38 – 8.24 (m, 1H), 8.13 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.58 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.02 – 4.82 (m, 1H), 4.62 – 2.62 (m, 14H), 2.37 – 0.98 (m, 17H)
89	ácido (difluoro(2-(((3S,10aS)-5-oxo-3-(6-fenil-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)decahidropirrolo[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		672.3 [M+H]⁺	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.86 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 8.15 – 7.94 (m, 2H), 7.58 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.41 – 7.18 (m, 5H), 5.04 – 4.86 (m, 1H), 4.71 – 4.35 (m, 2H), 4.29 – 4.17 (m, 1H), 4.16 – 4.08 (m, 1H), 4.00 – 3.90 (m, 1H), 2.34 – 2.16 (m, 2H), 2.12 – 1.53 (m, 14H), 0.56 – 0.40 (m, 2H)

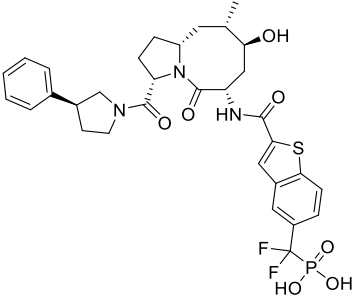
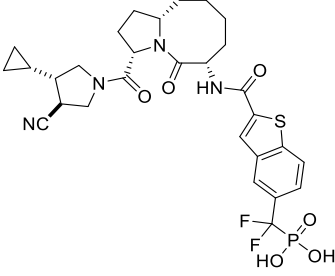
90	ácido ((2-(((3S,6S,10aS)-3-((3R,4S)-3-ciano-4-fenilpirrolidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico	 Pico de SFC 2 se usó para prueba biológica	635.2 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.80 – 8.69 (m, 1H), 8.20 (d, <i>J</i> = 10.4 Hz, 1H), 7.95 – 7.86 (m, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.56 – 7.21 (m, 6H), 5.01 – 4.87 (m, 1H), 4.57 – 4.49 (m, 1H), 4.32 – 4.24 (m, 1H), 4.22 – 4.12 (m, 1H), 4.02 – 3.95 (m, 1H), 3.83 – 3.77 (m, 1H), 3.70 – 3.63 (m, 1H), 3.57 – 3.52 (m, 1H), 3.33 – 3.23 (m, 1H), 3.10 (d, <i>J</i> = 20.9 Hz, 2H), 2.32 – 2.19 (m, 1H), 2.14 – 2.00 (m, 1H), 2.01 – 1.68 (m, 7H), 1.69 – 1.43 (m, 3H)
91	ácido ((2-(((3S,6S,10aS)-3-(<i>ret</i> (trans)-3-ciano-4-ciclohexilpirrolidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)difluorometil)fosfónico		677.2 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.96 – 8.78 (m, 1H), 8.37 – 8.27 (m, 1H), 8.13 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.58 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 5.02 – 4.86 (m, 1H), 4.58 – 4.46 (m, 1H), 4.29 – 4.24 (m, 1H), 3.88 – 3.81 (m, 3H), 3.24 – 3.17 (m, 2H), 2.30 – 2.16 (m, 2H), 1.97 – 1.54 (m, 16H), 1.25 – 0.96 (m, 6H)

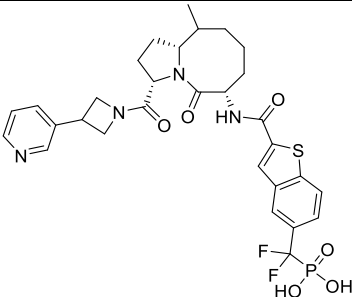
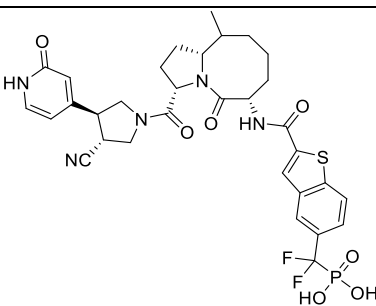
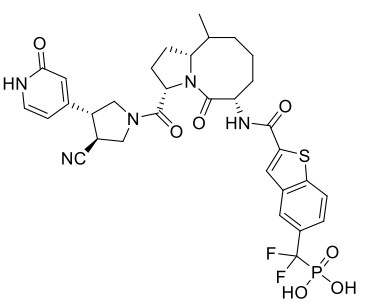
92	ácido ((2-(((3S,6S,10aS)-3-(<i>ret</i> -(trans)-3-ciano-4-fenilpirrolidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)difluorometil)fosfónico		671.0 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.98 – 8.81 (m, 1H), 8.36 – 8.27 (m, 1H), 8.14 – 8.12 (m, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.59 – 7.57 (m, 1H), 7.42 – 7.25 (m, 5H), 4.99 – 4.94 (m, 1H), 4.62 – 4.55 (m, 1H), 4.39 – 4.28 (m, 2H), 4.15 – 4.11 (m, 1H), 4.06 – 4.00 (m, 1H), 3.97 – 3.92 (m, 2H), 3.69 – 3.64 (m, 2H), 2.38 – 2.31 (m, 1H), 2.14 – 2.07 (m, 2H), 1.91 – 1.80 (m, 5H), 1.66 – 1.55 (m, 3H), 1.26 – 1.21 (m, 1H)
93	ácido (difluoro(2-(((3S,6S,10aS)-3-(3-(morfolina-4-carbonil)azetidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		669.3 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.87 (dd, <i>J</i> = 21.4, 6.9 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.14 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.59 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 4.99 – 4.89 (m, 2H), 4.64 – 4.40 (m, 4H), 4.29 (s, 1H), 4.10 – 3.85 (m, 6H), 3.78 – 3.61 (m, 3H), 3.47 – 3.39 (m, 2H), 2.14 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 2.01 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 1.94 – 1.75 (m, 6H), 1.75 – 1.44 (m, 4H)

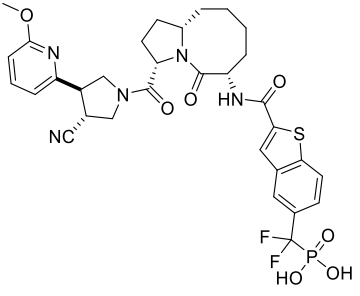
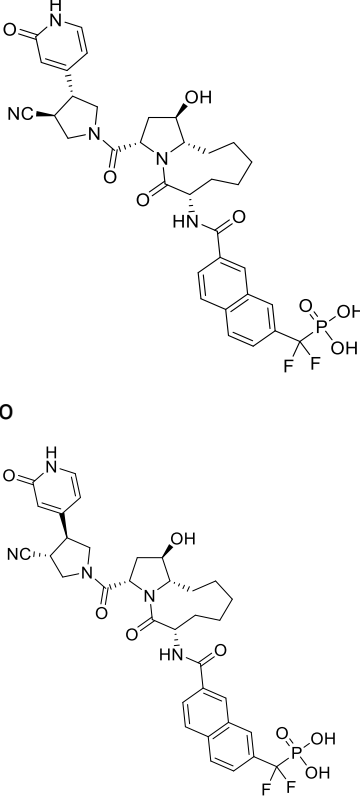
94	ácido (difluoro(2- (((3S,6S,9aS)- 3-(3- (morfolina-4- carbonil)azetid ina-1- carbonil)-5- oxooctahidro- 1H-pirrolo[1,2- a]azepin-6- il)carbamoil)be nzo[b]tiofen- 5- il)metil)fosfóni co		655.1 [M+H]⁺	¹H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i>₆) δ 8.81 – 8.77 (m, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.24 – 8.03 (m, 2H), 7.72 – 7.45 (m, 1H), 4.72 – 4.14 (m, 4H), 4.09 – 3.95 (m, 4H), 3.65 – 3.17 (m, 8H), 2.21 – 1.15 (m, 10H)
95	ácido ((2- (((3S,6S,10aS)- -3-(<i>rel</i>(trans)- 3-ciano-4- fenilpirrolidina -1-carbonil)-5- oxodecahidrop irrolo[1,2- a]azocin-6- il)carbamoil)be nzo[b]tiofen- 5- il)difluorometil)fosfónico		671.3 [M+H]⁺	¹H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i>₆) δ 8.89 – 8.79 (m, 1H), 8.36 – 8.25 (m, 1H), 8.13 – 8.03 (m, 2H), 7.60 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.47 – 7.30 (m, 5H), 5.01 – 4.89 (m, 1H), 4.63 – 4.51 (m, 1H), 4.40 – 4.22 (m, 2H), 4.03 – 3.91 (m, 2H), 3.56 – 3.51 (m, 3H), 2.32 – 2.18 (m, 1H), 2.08 – 1.75 (m, 8H), 1.68 – 1.49 (m, 3H)

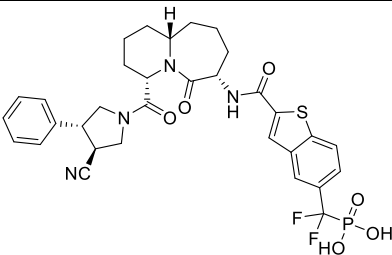
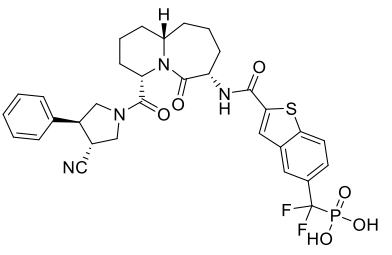
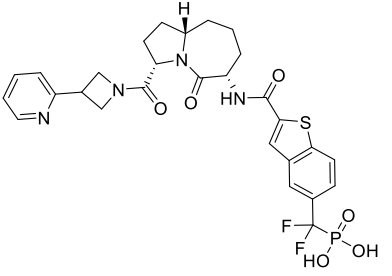
96	ácido ((2-(((3S,6S,9aS)-3-(<i>rel</i> -trans)-3-ciano-4-fenilpirrolidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)difluorometil)fosfónico		657.3 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.81 – 8.70 (m, 1H), 8.31 – 8.25 (m, 1H), 8.12 – 8.03 (m, 2H), 7.59 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.46 – 7.31 (m, 5H), 4.74 – 4.58 (m, 2H), 4.03 – 3.93 (m, 2H), 3.62 – 3.49 (m, 5H), 2.27 – 2.06 (m, 2H), 1.90 – 1.59 (m, 8H)
97	ácido ((2-(((3S,6S,9aR)-3-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbamoil)-5-oxo-2,3,5,6,9a-hexahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)difluorometil)fosfónico		652.1 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.26 (s, 1H), 9.09 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.19 – 7.98 (m, 2H), 7.72 – 7.56 (m, 7H), 7.43 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.32 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 5.88 – 5.68 (m, 2H), 5.54 – 5.38 (m, 1H), 4.68 – 4.46 (m, 2H), 2.49 – 1.71 (m, 6H)
98	ácido (difluoro(2-(((3S,6S,10aS)-3-((1-hidroxi-3-fenilpropan-2-		650.2 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.25 – 8.88 (m, 1H), 8.54 – 8.50 (m, 1H), 8.35 – 8.30 (m, 1H), 8.11 – 8.04 (m, 1H), 7.95 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.9 Hz,

	il)carbamoil)- 5- oxodecahidrop irrolo[1,2- a]azocin-6- il)carbamoil)be nzo[b]tiofen- 5- il)metil)fosfóni co			1H), 7.45 – 7.01 (m, 5H), 4.98 – 4.90 (m, 1H), 4.38 – 4.31 (m, 2H), 4.08 – 4.03 (m, 2H), 3.42– 2.57 (m, 4H), 2.38 – 1.37 (m, 12H)
99	ácido ((2- (((3S,6S,10aS) -3-(<i>ret</i> (trans)- 3-ciano-4-(1H- indazol-6- il)pirrolidina-1- carbonil)-5- oxodecahidrop irrolo[1,2- a]azocin-6- il)carbamoil)be nzo[b]tiofen- 5- il)difluorometil)fosfónico		711.3 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.04 (s, 1H), 9.31 – 8.76 (m, 1H), 8.39 – 8.27 (m, 1H), 8.19 – 8.01 (m, 3H), 7.82 – 7.70 (m, 1H), 7.62 – 7.41 (m, 2H), 7.25 – 7.05 (m, 1H), 5.05 – 4.91 (m, 1H), 4.80 – 4.47 (m, 2H), 4.42 – 4.28 (m, 2H), 4.07 – 3.95 (m, 4H), 2.36 – 2.06 (m, 2H), 2.03 – 1.74 (m, 7H), 1.70 – 1.47 (m, 3H)
100	ácido (difluoro(2- (((3S,6S,8R,9 R,10aR)-9- hidroxi-8- metil-5-oxo-3- ((S)-3- fenilpirrolidina -1- carbonil)decah		676.0 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.92 – 8.78 (m, 1H), 8.34 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.35 – 7.19 (m, 5H), 4.99 – 4.88 (m, 1H), 4.59 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 4.33 – 4.16 (m, 2H), 4.08 – 4.00 (m, 1H), 3.98 – 3.92 (m,

	idropirrololo[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico			1H), 3.82 – 3.78 (m, 1H), 3.25 – 3.17 (m, 2H), 2.25 – 2.11 (m, 3H), 2.02 – 1.89 (m, 3H), 1.88 – 1.67 (m, 4H), 1.59 – 1.50 (m, 1H), 0.96 (d, J = 6.1 Hz, 3H)
101	ácido (difluoro(2-(((3S,6S,8S,9S,10aR)-8-hidroxi-9-metil-5-oxo-3-((S)-3-fenilpirrolidina-1-carbonil)decahidropirrololo[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		676.1 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.73 – 8.66 (m, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.05 (s, 2H), 7.60 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.36 – 7.22 (m, 5H), 5.00 – 4.92 (m, 1H), 4.62 – 4.58 (m, 1H), 4.45 – 4.35 (m, 1H), 4.26 – 3.95 (m, 1H), 3.82 – 3.77 (m, 1H), 3.59 – 3.53 (m, 2H), 3.18 – 3.17 (m, 2H), 2.23 – 2.14 (m, 3H), 1.95 – 1.83 (m, 3H), 1.76 – 1.61 (m, 3H), 1.56 – 1.50 (m, 1H), 1.47 – 1.44 (m, 1H), 0.98 (d, J = 4.7 Hz, 3H)
102	ácido ((2-(((3S,6S,10aS)-3-(<i>ret</i> -(trans)-3-ciano-4-ciclopropilpirrolidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrololo[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)be		635.1 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.92 – 8.80 (m, 1H), 8.33 – 8.30 (m, 1H), 8.14 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.58 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.00 – 4.90 (m, 1H), 4.57 – 4.48 (m, 1H), 4.30 – 4.25 (m, 1H), 3.81 – 3.61 (m, 2H), 3.55 – 3.40 (m, 2H), 2.33 – 2.21 (m, 1H), 2.06 – 1.52 (m, 12H), 1.28 –

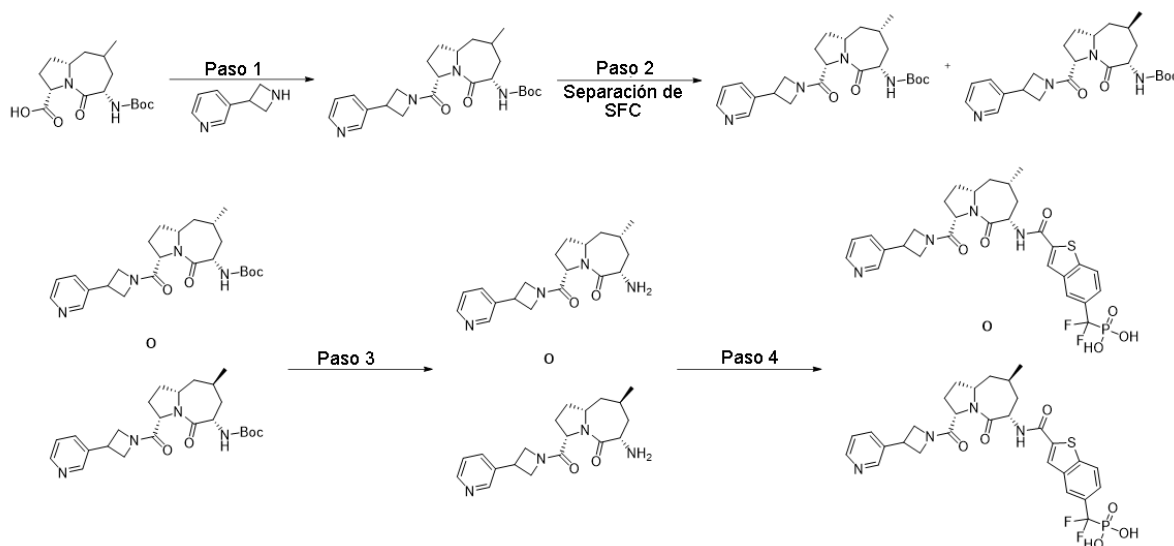
	nzo[b]tiofen-5-il)difluorometil)fosfónico			1.21 (m, 1H), 0.87 – 0.78 (m, 1H), 0.57 – 0.48 (m, 2H), 0.32 – 0.24 (m, 2H)
103	ácido (difluoro(2-(((3S,6S,10aR)-10-metil-5-oxo-3-(3-(piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)decahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		647.2 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.91 – 8.77 (m, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.53 – 8.40 (m, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.16 – 8.05 (m, 2H), 8.01 – 7.89 (m, 1H), 7.59 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.51 – 7.30 (m, 1H), 4.86 – 4.63 (m, 2H), 4.62 – 4.55 (m, 1H), 4.45 – 4.39 (m, 1H), 4.30 – 4.27 (m, 1H), 4.21 – 4.17 (m, 1H), 3.95 – 3.83 (m, 2H), 2.27 – 2.13 (m, 1H), 2.06 – 1.93 (m, 3H), 1.92 – 1.39 (m, 7H), 0.93 – 0.83 (m, 3H)
104	ácido ((2-(((3S,6S,10aR)-3-((3R,4S)-3-ciano-4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)pirrolidina-1-carbonil)-10-metil-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico	 O  Pico de SFC 2 se usó para prueba	702.2 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.88 – 8.64 (m, 1H), 8.29 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.17 – 8.01 (m, 2H), 7.66 – 7.49 (m, 1H), 7.45 – 7.29 (m, 1H), 6.47 – 6.32 (m, 1H), 6.32 – 6.18 (m, 1H), 4.75 – 4.58 (m, 1H), 4.53 – 4.38 (m, 1H), 4.23 – 4.12 (m, 1H), 4.09 – 3.99 (m, 1H), 3.95 – 3.88 (m, 1H), 3.87 – 3.82 (m, 1H), 3.80 – 3.76 (m, 1H), 3.17 (dd, J = 25.0, 10.2 Hz, 2H), 2.28 – 1.91 (m, 5H), 1.88 – 1.47 (m, 7H), 1.36 – 1.18 (m,

	il)difluorometil)fosfónico	biológica		1H), 0.99 – 0.75 (m, 3H)
105	ácido ((2- (((3S,6S,10aS)- -3-(<i>rel</i> -(trans) 3-ciano-4-(6- metoxipiridin- 2-il)pirrolidina- 1-carbonil)-5- oxodecahidrop irrolo[1,2- a]azocin-6- il)carbamoil)be nzo[b]tiofen- 5- il)difluorometil)fosfónico		702.1 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.93 – 8.72 (m, 2H), 8.41 – 8.24 (m, 1H), 8.20 – 7.98 (m, 2H), 7.79 – 7.66 (m, 1H), 7.58 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.11 – 6.96 (m, 1H), 6.82 – 6.66 (m, 1H), 5.02 – 4.88 (m, 1H), 4.62 – 4.48 (m, 1H), 4.45 – 4.22 (m, 3H), 4.17 – 3.91 (m, 3H), 3.88 – 3.80 (m, 3H), 3.75 – 3.62 (m, 1H), 3.56 – 3.38 (m, 1H), 2.36 – 2.18 (m, 1H), 2.16 – 2.01 (m, 1H), 2.00 – 1.70 (m, 7H), 1.70 – 1.44 (m, 3H)
106	ácido ((7- (((1R,3S,6S,11 aS)-3-((3S,4R o 3R,4S)-3- ciano-4-(2- oxo-1,2- dihidropiridin- 4-il)pirrolidina- 1-carbonil)-1- hidroxi-5- oxodecahidro- 1H-pirrolo[1,2- a]azonin-6- il)carbamoil)na ftalen-2- il)difluorometil)fosfónico		712.1 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.68 – 8.58 (m, 2H), 8.20 – 8.19 (m, 1H), 8.09 – 8.04 (m, 4H), 7.72 – 7.70 (m, 1H), 7.40 – 7.37 (m, 1H), 6.38 – 6.36 (m, 1H), 6.29 – 6.22 (m, 1H), 5.20 – 5.13 (m, 1H), 4.70 – 4.66 (m, 1H), 4.14 – 4.10 (m, 1H), 4.07 – 4.04 (m, 1H), 3.99 – 3.97 (m, 1H), 3.82 – 3.78 (m, 1H), 3.67 – 3.66 (m, 1H), 3.63 – 3.61 (m, 1H), 3.50 – 3.47 (m, 1H), 3.24 – 3.19 (m, 1H), 2.16 – 1.94 (m, 4H), 1.88 – 1.85 (m, 3H), 1.65 (m, 3H), 1.58

		Pico de SFC 2 se usó para prueba biológica		- 1.53 (m, 2H), 1.44 – 1.40 (m, 1H)
107	ácido ((2-(((4S,7S,10aS)-4-((3S,4R o 3R,4S)-3-ciano-4-fenilpirrolidina-1-carbonil)-6-oxodecahidropirido[1,2-a]azepin-7-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)difluorometil)fosfónico	  Pico de SFC 2 usado para prueba biológica	669.0 [M-H] ⁻	¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.85 – 8.71 (m, 1H), 8.34 – 8.24 (m, 1H), 8.12 (dd, J = 8.7, 6.0 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.63 – 7.53 (m, 1H), 7.46 – 7.35 (m, 3H), 7.31 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 5.02 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.88 (ddt, J = 14.0, 11.0, 5.2 Hz, 1H), 4.14 – 4.04 (m, 2H), 3.95 (ddd, J = 18.2, 11.2, 7.3 Hz, 2H), 3.69 – 3.66 (m, 2H), 3.56 – 3.43 (m, 3H), 3.23 (dt, J = 30.9, 10.8 Hz, 1H), 2.39 (s, 1H), 1.99 – 1.47 (m, 9H), 1.47 – 1.32 (m, 2H)
108	ácido (difluoro(2-(((3S,6S,9aS)-5-oxo-3-(3-(piridin-2-il)azetidina-1-carbonil)octahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfóni	  Pico de SFC 2 usado para prueba biológica	618.9 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.75 – 8.55 (m, 1H), 8.43 – 8.22 (m, 1H), 8.21 – 8.15 (m, 1H), 8.13 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.05 – 7.96 (m, 1H), 7.90 – 7.85 (m, 1H), 7.80 – 7.65 (m, 1H), 7.58 – 7.37 (m, 1H), 4.79 – 4.69 (m, 2H), 4.61 – 4.39 (m, 2H), 4.30 – 4.00 (m, 3H), 3.53 – 3.45 (m, 1H), 2.25 – 2.45 (m, 1H), 2.21 – 1.74 (m, 8H), 1.40 – 1.19 (m, 1H)

	CO			
--	----	--	--	--

Síntesis de ácido (difluoro(2-(((3S,6S,8R,9aR)-8-metil-5-oxo-3-(3-(piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)octahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico o ácido (difluoro(2-(((3S,6S,8S,9aR)-8-metil-5-oxo-3-(3-(piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)octahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico (109/110)



Paso 1: Preparación de ((3S,6S,9aR)-8-metil-5-oxo-3-(3-(piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)octahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamato de terc-butilo

A una solución de 3-(azetidin-3-il)piridina (0.16 g, 1.2 mmol, 1 eq) y N,N-diisopropiletilamina (0.47 g, 3.7 mmol, 3.0 eq) en DMF (1.0 mL) se agregó secuencialmente una solución de ácido (3S,6S,9aR)-6-(((terc-butoxi)carbonil)amino)-8-metil-5-oxo-octahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepina-3-carboxílico (0.40 g, 1.2 mmol, 1 eq) en DMF (1.0 mL). A esta mezcla se introdujo HATU (0.7 g, 1.8 mmol, 1.5 eq), N,N-diisopropiletilamina (0.47 g, 3.7 mmol, 3.0 eq). La solución amarilla se agitó durante 1 h, y se diluyó subsecuentemente con agua (50 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (50 mL × 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera acuosa saturada (50 mL × 2), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron *in vacuo*. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (elución con CH₂Cl₂ / MeOH) para dar ((3S,6S,9aR)-8-metil-5-oxo-3-(3-(piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)octahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamato de terc-butilo (0.29 mg, 53% de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS (ESI) m/z = 443.1 [M+H]⁺.

Paso 2: Preparación de ((3S,6S,8R,9aR)-8-metil-5-oxo-3-(3-(piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)octahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamato de terc-butilo y ((3S,6S,8S,9aR)-8-metil-5-oxo-3-(3-(piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)octahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamato de terc-butilo

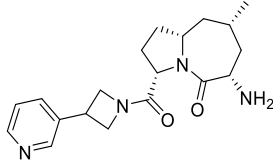
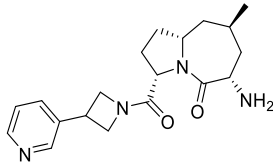
Pico 1: ((3S,6S,8R,9aR)-8-metil-5-oxo-3-(3-(piridin-3-il)azetidina-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamato de terc-butilo o ((3S,6S,8S,9aR)-8-metil-5-oxo-3-(3-(piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)octahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamato de terc-butilo (80% de rendimiento, tR = 1.536 min) como un sólido blanco. LCMS (ESI) m/z = 443.1

Pico 2: ((3S,6S,8S,9aR)-8-metil-5-oxo-3-(3-(piridin-3-il)azetidina-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamato de terc-butilo o ((3S,6S,8R,9aR)-8-metil-5-oxo-3-(3-(piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)octahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamato de terc-butilo (28% de rendimiento, tR = 1.662 min) como un sólido blanco. LCMS (ESI) m/z = 443.1

A una solución de ((3S,6S,8R,9aR)-8-metil-5-oxo-3-(3-(piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)octahidro-1H-pirroló[1,2-a]azepin-6-il)carbamato de terc-butilo o ((3S,6S,8S,9aR)-8-metil-5-oxo-3-(3-(piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)octahidro-1H-pirroló[1,2-a]azepin-6-il)carbamato de terc-butilo (1 eq) en CH₂Cl₂ (0.3 mL) se agregó ácido trifluoroacético (0.1 mL). La mezcla de reacción resultante se agitó durante 15 minutos y subsecuentemente se concentró *in vacuo* y se purificó por cromatografía de columna preparativa (silica, 0-100% de acetato de etilo en hexano) para dar (3S,6S,8R,9aR)-6-amino-8-metil-3-(3-(piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)octahidro-5H-pirroló[1,2-a]azepin-5-ona o (3S,6S,8S,9aR)-6-amino-8-metil-3-(3-(piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)octahidro-5H-pirroló[1,2-a]azepin-5-ona (140 mg, sal de TFA) como un aceite amarillo. LCMS (ESI) m/z: 331.1 [M+H]⁺.

El intermedio en el **Cuadro 29** se preparó de conformidad con el método descrito anteriormente partiendo de ((3S,6S,8S,9aR)-8-metil-5-oxo-3-(3-(piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)octahidro-1H-pirroló[1,2-a]azepin-6-il)carbamato de terc-butilo o ((3S,6S,8R,9aR)-8-metil-5-oxo-3-(3-(piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)octahidro-1H-pirroló[1,2-a]azepin-6-il)carbamato de terc-butilo [Pico 2] y usando las condiciones apropiadas.

CUADRO 29

Nombre	Estructura	LCMS
(3S,6S,8S,9aR)-6-amino-8-metil-3-(3-(piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)octahidro-5H-pirrolo[1,2-a]azepin-5-ona o (3S,6S,8S,9aR)-6-amino-8-metil-3-(3-(piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)octahidro-5H-pirrolo[1,2-a]azepin-5-ona		343.1 [M+H] ⁺
(3S,6S,8R,9aR)-6-amino-8-metil-3-(3-(piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)octahidro-5H-pirrolo[1,2-a]azepin-5-ona o (3S,6S,8S,9aR)-6-amino-8-metil-3-(3-(piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)octahidro-5H-pirrolo[1,2-a]azepin-5-ona		

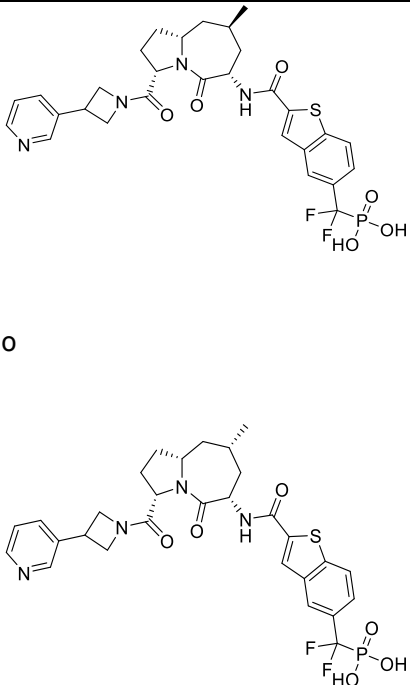
Paso 4: Preparación de ácido (difluoro(2-(((3S,6S,8R,9aR)-8-metil-5-oxo-3-(3-(piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)octahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico o ácido (difluoro(2-(((3S,6S,8S,9aR)-8-metil-5-oxo-3-(3-(piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)octahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico (109/110)

A una solución de ácido (difluoro(2-((4-nitrofenoxi)carbonil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico (1 eq) en DMF (1 mL) se agregó HOBt (1.5 eq) y N,N-diisopropiletilamina (3 eq). Después de agitar durante 30 min, la solución de (3S,6S,8R,9aR)-6-amino-8-metil-3-(3-(piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)octahidro-5H-pirrolo[1,2-a]azepin-5-ona o (3S,6S,8S,9aR)-6-amino-8-metil-3-(3-(piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)octahidro-5H-pirrolo[1,2-a]azepin-5-ona [del Paso 3 y derivada del Pico 1] (1.2 eq) en DMF (1 mL) y N,N-diisopropiletilamina (3 eq) se agregó a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción amarilla resultante se agitó durante 30 min, y subsecuentemente se purificó mediante prep-HPLC (columna: Fenomenex Luna C18 150 × 25 mm ×10 um, fase móvil: agua (NH₄HCO₃)-acetonitrilo; B%: 4% – 34%, 8 min) para dar ácido (difluoro(2-(((3S,6S,8R,9aR)-8-metil-5-oxo-3-(3-(piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)octahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-

il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico o ácido (difluoro(2-(((3S,6S,8S,9aR)-8-metil-5-oxo-3-(3-(piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)octahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico (**109**) (21 mg, 14% de rendimiento). LCMS (ESI) m/z = 633.3 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, metanol-d₄) δ 8.69 – 8.40 (m, 2H), 8.22 – 8.06 (m, 3H), 7.94 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 4.77 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.69 (s, 1H), 4.62 – 4.47 (m, 2H), 4.45 – 4.24 (m, 1H), 4.14 – 3.93 (m, 3H), 2.31 (s, 1H), 2.18 – 2.03 (m, 2H), 1.96 (d, J = 9.6 Hz, 3H), 1.86 – 1.72 (m, 1H), 1.70 – 1.52 (m, 2H), 1.05 (s, 3H).

El compuesto en el **Cuadro 30** se preparó de conformidad con el método descrito anteriormente partiendo de (3S,6S,8S,9aR)-6-amino-8-metil-3-(3-(piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)octahidro-5H-pirrolo[1,2-a]azepin-5-ona o (3S,6S,8R,9aR)-6-amino-8-metil-3-(3-(piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)octahidro-5H-pirrolo[1,2-a]azepin-5-ona [derivada del Pico 2] y usando las condiciones apropiadas.

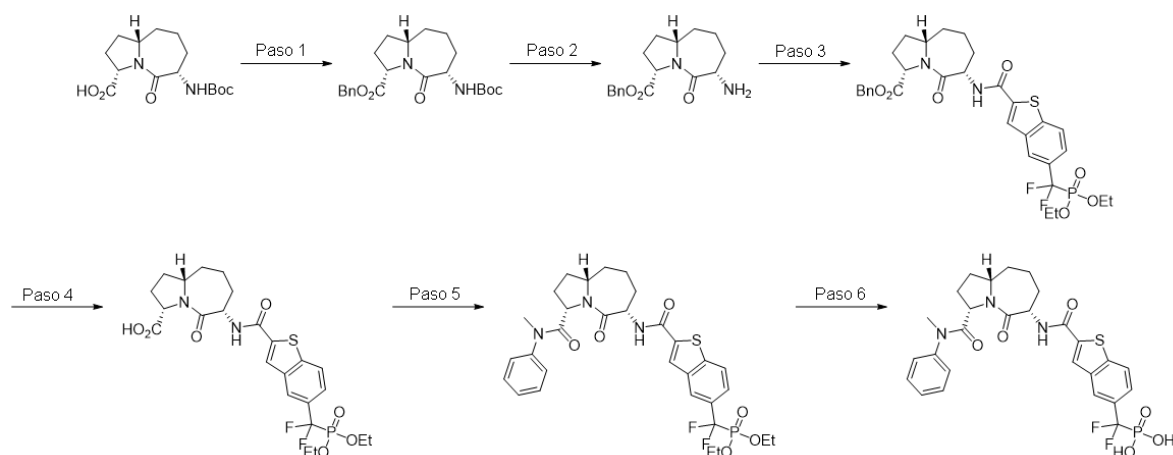
CUADRO 30

Compuesto	Nombre	Estructura	LCMS	¹ H NMR
110	ácido (difluoro(2-(((3S,6S,8R,9aR)-8-metil-5-oxo-3-(3-(piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)octahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico o ácido (difluoro(2-(((3S,6S,8S,9aR)-8-metil-5-oxo-3-(3-(piridin-3-il)azetidina-1-		633.1 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, metanol-d ₄) δ 8.54 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.47 – 8.42 (m, 1H), 8.28 – 8.10 (m, 3H), 7.95 – 7.90 (m, 1H), 7.85 – 7.78 (m, 1H), 7.50 – 7.42 (m, 1H), 5.02 – 4.96 (m, 2H), 4.73 – 4.66 (m, 1H), 4.64 – 4.58 (m, 1H), 4.56 – 4.51 (m, 1H), 4.32 – 4.26 (m, 1H), 4.08 – 3.96 (m, 2H), 2.38 – 2.27 (m, 2H), 2.21 – 2.00 (m, 6H), 1.98 – 1.81 (m, 2H), 1.65 – 1.55 (m, 2H)

	carbonil)octahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico			
--	--	--	--	--

Método 3: Procedimiento Representativo para la Síntesis de Análogos de Ácido Fosfónico Mediante Acoplamiento de Aminoácido de Ácidos Carboxílicos de Núcleo con Aminas

5 Síntesis de ácido (difluoro(2-(((3S,6S,9aS)-3-(metil(fenil)carbamoil)-5-oxooctahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico (111)



10 Paso 1: Preparación de (3S,6S,9aS)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-oxooctahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepina-3-carboxilato de bencilo

A una solución de ácido (3S,6S,9aS)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-oxooctahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepina-3-carboxílico (590 mg, 1.88 mmol, 1 eq) y Cs₂CO₃ (1.22 g, 3.76 mmol, 2 eq) en THF (15 mL) se agregó bromuro de bencilo (352 mg, 2.06 mmol, 1.1 eq). La mezcla resultante se agitó durante 12 horas adicionales a temperatura ambiente, seguido por la adición de H₂O (10 mL). La suspensión resultante se extrajo con CH₂Cl₂ (10 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna flash para generar (3S,6S,9aS)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-oxooctahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepina-3-carboxilato de bencilo (633 mg, 1.57 mmol, 84% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI) *m/z* = 403 [M+H]⁺.

20 Paso 2: Preparación de (3S,6S,9aS)-6-amino-5-oxooctahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepina-3-carboxilato de bencilo

A una solución de (3S,6S,9aS)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-oxooctahidro-1H-pirrollo[1,2-a]azepina-3-carboxilato de bencilo (663 mg, 1.64 mmol, 1.0 eq) en CH₂Cl₂ (16 mL) se agregó ácido trifluoroacético (8 mL), y la mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió subsecuentemente (0°C) y NaHCO₃ acuoso saturado se agregó cuidadosamente para basificar la mezcla (ajustado a pH = 8-9). La mezcla resultante se extrajo con CH₂Cl₂ (10 mL x 3), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL x 2), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, entonces se concentraron bajo presión reducida para dar (3S,6S,9aS)-6-amino-5-oxooctahidro-1H-pirrollo[1,2-a]azepina-3-carboxilato de bencilo crudo (498 mg, 1.64 mmol, quant) como un sólido blanco, que se usó en el siguiente paso directamente sin purificación adicional.

LCMS (ESI): m/z = 303 [M+H]⁺.

Paso 3: Preparación de (3S,6S,9aS)-6-(5-((dietoxifosforil)difluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxamido)-5-oxooctahidro-1H-pirrollo[1,2-a]azepina-3-carboxilato de bencilo

Una solución de ácido 5-[(dietoxifosforil)difluorometil]-1-benzotiofeno-2-carboxílico (597 mg, 1.64 mmol, 1 eq), EDCI (412 mg, 2.13 mmol, 1.3 eq), HOBt (287 mg, 2.13 mmol, 1.3 eq) y N,N-diisopropiletilamina (635 mg, 4.92 mmol, 3 eq) en CH₂Cl₂ (15 mL) se agitó durante 30 min, seguido por la adición de (3S,6S,9aS)-6-amino-5-oxooctahidro-1H-pirrollo[1,2-a]azepina-3-carboxilato de bencilo (498 mg, 1.64 mmol, 1 eq). La mezcla se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente, seguido por la adición de H₂O (10 mL). La mezcla bifásica se extrajo con CH₂Cl₂ (10 mL x 3). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna flash para proporcionar (3S,6S,9aS)-6-(5-((dietoxifosforil)difluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxamido)-5-oxooctahidro-1H-pirrollo[1,2-a]azepina-3-carboxilato de bencilo (530 mg, 817 µmol, 50%) como un sólido blanco. LCMS (ESI): m/z = 649 [M+H]⁺.

Paso 4: Preparación de ácido (3S,6S,9aS)-6-(5-((dietoxifosforil)difluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxamido)-5-oxooctahidro-1H-pirrollo[1,2-a]azepina-3-carboxílico

A mezcla de (3S,6S,9aS)-6-(5-((dietoxifosforil)difluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxamido)-5-oxooctahidro-1H-pirrollo[1,2-a]azepina-3-carboxilato de bencilo (510 mg, 786 µmol, 1 eq) y 10% en peso de Pd/C húmedo (50 mg) en MeOH (15 mL) se agitó bajo atmósfera de H₂ (g). Después de consumo completo de material de partida (como se juzgó por LCMS), la mezcla de reacción se filtró al pasar a través de una almohadilla de Celite®. El filtrado se concentró bajo presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna flash para proporcionar ácido (3S,6S,9aS)-6-(5-((dietoxifosforil)difluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxamido)-5-oxooctahidro-1H-pirrollo[1,2-a]azepina-3-carboxílico (376 mg, 673 µmol, 86 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. LCMS

(ESI): $m/z = 559$ $[M+H]^+$.

Paso 5: Preparación de (difluoro(2-(((3S,6S,9aS)-3-(metil(fenil)carbamoil)-5-oxooctahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfonato de dietilo

Una solución de ácido (3S,6S,9aS)-6-(5-(((dietoxifosforil)difluorometil)benzo[b]tiofen-2-carboxamido)-5-oxooctahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepina-3-carboxílico (120 mg, 214 μ mol, 1 eq), yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio (164 mg, 642 μ mol, 3.0 eq), y N,N-diisopropiletilamina (82.9 mg, 642 μ mol, 3.0 eq) en CH_2Cl_2 (15 mL) se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente, seguido por la adición de N-metilanilina (22.9 mg, 214 μ mol, 1.0 eq). Después de agitación durante 12 h, la mezcla de reacción se diluyó con H_2O (10 mL) y la mezcla bifásica resultante se extrajo con CH_2Cl_2 (10 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna flash para proporcionar (difluoro(2-(((3S,6S,9aS)-3-(metil(fenil)carbamoil)-5-oxooctahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfonato de dietilo (90 mg, 138 μ mol, 65% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI) $m/z = 648$ $[M+H]^+$.

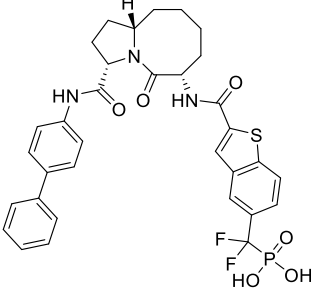
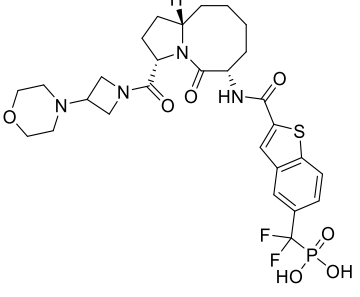
Paso 6: Preparación de ácido (difluoro(2-(((3S,6S,9aS)-3-(metil(fenil)carbamoil)-5-oxooctahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico (111)

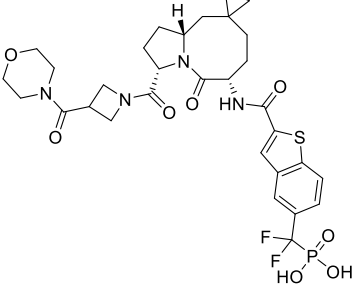
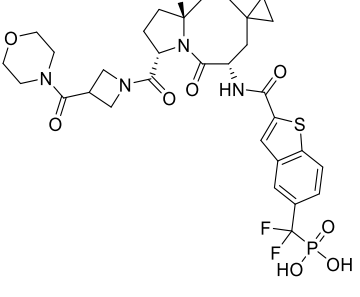
A una solución enfriada (0°C) de (difluoro(2-(((3S,6S,9aS)-3-(metil(fenil)carbamoil)-5-oxooctahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfonato de dietilo (50 mg, 77.1 μ mol, 1.0 eq) en CH_2Cl_2 (15 mL) se agregó trimetilsilano de bromo (235 mg, 1.54 mmol, 20.0 eq) en una forma gota a gota. Después de la adición, la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 12 horas adicionales. Después de finalización de consumo de material de partida (como se juzgó por LCMS), la mezcla de reacción se apagó al agregar H_2O (5 mL) y la mezcla bifásica resultante se extrajo con CH_2Cl_2 (10 mL x 3). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, entonces se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa para proporcionar ácido (difluoro(2-(((3S,6S,9aS)-3-(metil(fenil)carbamoil)-5-oxooctahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico (**111**) (2.1 mg, 3.5 μ mol, 4.5% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI) $m/z = 592$ $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.74 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.13 – 7.96 (m, 2H), 7.65 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.53 – 7.25 (m, 5H), 4.67 – 4.55 (m, 1H), 4.41 – 4.27 (m, 1H), 3.99 – 3.85 (m, 1H), 3.15 (s, 3H), 2.16 – 1.62 (m, 10H).

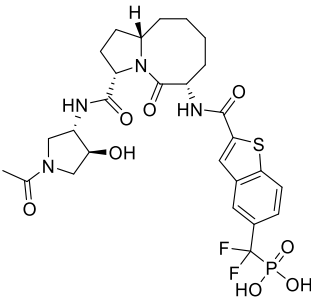
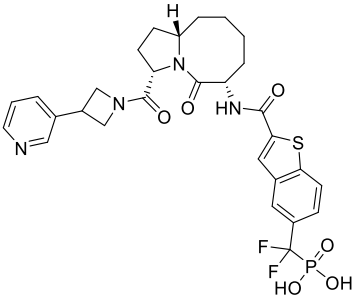
Los siguientes compuestos en el **Cuadro 31** se prepararon de conformidad con el procedimiento representativo descrito anteriormente para la síntesis de ácido (difluoro(2-(((3S,6S,9aS)-3-(metil(fenil)carbamoil)-5-oxooctahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico y utilizando los materiales de partida y modificaciones

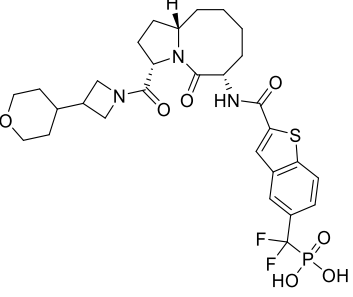
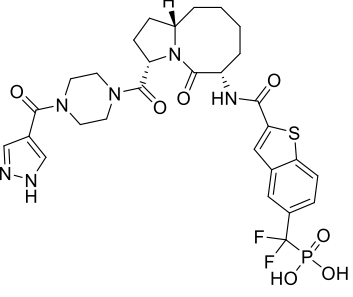
apropiados.

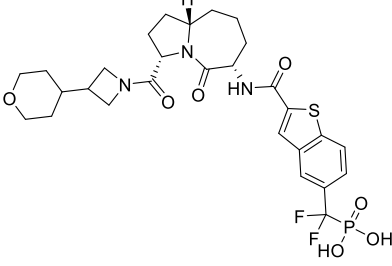
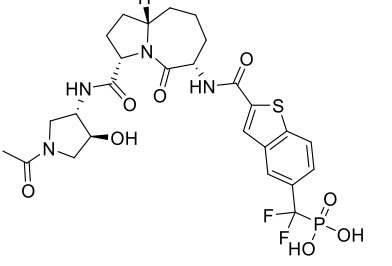
CUADRO 31

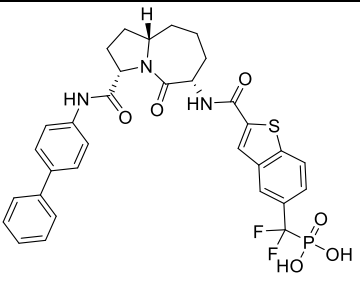
Compu esto	Nombre	Estructura	LCMS	NMR
112	ácido ((2- (((3S,6S,10aS) -3-([1,1'- bifenil]-4- ilcarbamoil)-5- oxodecahidrop irrolo[1,2- a]azocin-6- il)carbamoil)be nzo[b]tiofen- 5- il)difluorometil)fosfónico		668.4 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.15 (s, 2H), 8.00 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.73 – 7.64 (m, 3H), 7.63 – 7.57 (m, 4H), 7.43 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.35 – 7.29 (m, 1H), 5.09 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.60 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.48 (m, 1H), 2.42 – 2.27 (m, 2H), 2.24 – 1.95 (m, 6H), 1.93 – 1.81 (m, 2H), 1.80 – 1.61 (m, 2H)
113	ácido (difluoro(2- (((3S,6S,10aS) -3-(3- morfolinoazeti dina-1- carbonil)-5- oxodecahidrop irrolo[1,2- a]azocin-6- il)carbamoil)be nzo[b]tiofen- 5- il)metil)fosfóni co		641.1 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.20 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.07 – 4.97 (m, 1H), 4.54 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.47 – 4.38 (m, 2H), 4.15 – 4.05 (m, 1H), 3.95 – 3.92 (m, 1H), 3.82 – 3.78 (m, 1H), 3.72 – 3.66 (m, 4H), 3.27 – 3.16 (m, 1H), 2.41 (s, 4H), 2.30 – 2.14 (m, 2H), 2.08 – 1.90 (m, 6H), 1.88 – 1.75 (m, 2H), 1.73 – 1.55 (m, 2H)

114	ácido (difluoro(2- (((3'S,6'S,10a' R)-3'-(3- (morfolina-4- carbonil)azetid ina-1- carbonil)-5'- oxooctahidro- 1'H- espiro[ciclopro pano-1,9'- pirrolo[1,2- a]azocin]-6'- il)carbamoil)be nzo[b]tiofen- 5- il)metil)fosfóni co		695.3 [M+H]⁺	¹H NMR (400 MHz, metanol-<i>d</i>₄) δ 8.19 – 8.14 (m, 1H), 8.14 – 8.09 (m, 1H), 7.96 – 7.88 (m, 1H), 7.74 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.19 – 5.07 (m, 1H), 4.70 – 4.63 (m, 1H), 4.50 – 4.43 (m, 2H), 4.42 – 4.36 (m, 1H), 4.33 – 4.20 (m, 1H), 4.15 – 4.04 (m, 1H), 3.86 – 3.71 (m, 1H), 3.70 – 3.54 (m, 6H), 3.40 – 3.34 (m, 1H), 2.66 – 2.46 (m, 2H), 2.31 – 2.16 (m, 2H), 2.09 – 1.66 (m, 5H), 1.24 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 0.78 – 0.66 (m, 2H), 0.58 – 0.44 (m, 2H), 0.36 (d, J = 9.2 Hz, 1H)
115	ácido (difluoro(2- (((3'S,6'S,10a' S)-3'-(3- (morfolina-4- carbonil)azetid ina-1- carbonil)-5'- oxooctahidro- 5'H- espiro[ciclopro pano-1,8'- pirrolo[1,2- a]azocin]-6'- il)carbamoil)be nzo[b]tiofen-		695.3 [M+H]⁺	¹H NMR (400 MHz, metanol-<i>d</i>₄) δ 8.20 – 8.12 (m, 1H), 8.10 – 8.03 (m, 1H), 7.94 – 7.85 (m, 1H), 7.74 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.04 – 4.94 (m, 1H), 4.78 – 4.69 (m, 1H), 4.51 – 4.42 (m, 2H), 4.42 – 4.35 (m, 1H), 4.34 – 4.20 (m, 1H), 4.13 – 4.05 (m, 1H), 3.84 – 3.71 (m, 1H), 3.68 – 3.48 (m, 6H), 3.36 (m, 1H), 2.28 – 2.15 (m, 2H), 2.11 – 1.96 (m, 1H), 1.95 – 1.80 (m, 4H), 1.78 – 1.54 (m, 3H), 1.36 –

	5-il)metil)fosfónico			1.27 (m, 1H), 0.62 – 0.42 (m, 4H)
116	ácido ((2-(((3S,6S,10aS)-3-(((3S,4S)-1-acetil-4-hidroxipirrolidin-3-il)carbamoil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)difluorometil)fosfónico		643.1 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.19 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.06 – 4.98 (m, 1H), 4.45 – 4.33 (m, 2H), 4.20 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.16 – 4.11 (m, 1H), 3.90 – 3.86 (m, 1H), 3.78 – 3.70 (m, 1H), 3.60 – 3.56 (m, 1H), 3.52 – 3.39 (m, 2H), 2.27 – 2.15 (m, 2H), 2.06 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 2.02 – 1.94 (m, 5H), 1.87 – 1.76 (m, 2H), 1.73 – 1.58 (m, 2H)
117	ácido (difluoro(2-(((3S,6S,10aS)-5-oxo-3-(3-(piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)decahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		633.1 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.59 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.26 – 8.09 (m, 3H), 7.97 – 7.85 (m, 1H), 7.80 – 7.67 (m, 1H), 7.61 – 7.38 (m, 1H), 5.11 – 4.96 (m, 1H), 4.73 – 4.59 (m, 2H), 4.57 – 4.38 (m, 3H), 3.82 (s, 2H), 2.33 – 2.18 (m, 2H), 2.15 – 1.93 (m, 6H), 1.92 – 1.56 (m, 4H)

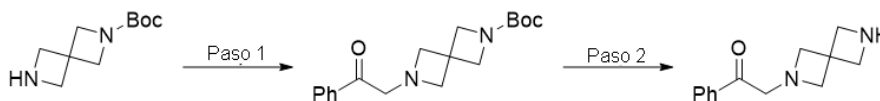
118A	ácido (difluoro(2- (((3S,6S,10aS) -5-oxo-3-(3- (tetrahydro- 2H-piran-4- il)azetidina-1- carbonil)decah idropirrol[1,2 -a]azocin-6- il)carbamoil)be nzo[b]tiofen- 5- il)metil)fosfóni co		640.1 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.23 – 8.12 (m, 2H), 7.95 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.84 – 7.67 (m, 1H), 5.13 – 4.99 (m, 1H), 4.64 – 4.39 (m, 3H), 4.28 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.01 – 3.87 (m, 2H), 3.85 – 3.62 (m, 2H), 3.52 – 3.35 (m, 1H), 2.53 – 2.16 (m, 3H), 2.11 – 1.94 (m, 6H), 1.91 – 1.75 (m, 4H), 1.73 – 1.57 (m, 4H), 1.41 – 1.07 (m, 2H)
118B	ácido ((2- (((3S,6S,10aS) -3-(4-(1H- pirazol-4- carbonil)piper azine-1- carbonil)-5- oxodecahidrop irrol[1,2- a]azocin-6- il)carbamoil)be nzo[b]tiofen- 5- il)difluorometil)fosfónico		679.4 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.18 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.94 – 7.89 (m, 3H), 7.74 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.08 – 5.01 (m, 1H), 4.50 – 4.39 (m, 1H), 3.93 – 3.74 (m, 6H), 3.73 – 3.51 (m, 3H), 2.37 – 2.22 (m, 2H), 2.21 – 2.09 (m, 1H), 2.07 – 1.93 (m, 5H), 1.89 – 1.75 (m, 2H), 1.73 – 1.59 (m, 2H)

119	ácido (difluoro(2- (((3S,6S,9aS)- 5-oxo-3-(3- (tetrahydro- 2H-piran-4- il)azetidina-1- carbonil)octahi- dro-1H- pirrolo[1,2- a]azepin-6- il)carbamoil)be- nzo[b]tiofen- 5- il)metil)fosfóni- co		626.5 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.20 (s, 1H), 8.12 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.74 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.58 – 4.50 (m, 1H), 4.32 – 4.18 (m, 1H), 4.15 – 4.00 (m, 2H), 3.99 – 3.87 (m, 3H), 3.80 – 3.66 (m, 1H), 3.47 – 3.37 (m, 2H), 2.50 – 2.37 (m, 1H), 2.34 – 2.23 (m, 1H), 2.16 – 2.02 (m, 3H), 1.97 – 1.73 (m, 7H), 1.68 – 1.55 (m, 2H), 1.24 – 1.13 (m, 2H)
120	ácido ((2- (((3S,6S,9aS)- 3-(((3S,4S)-1- acetil-4- hidroxipirrolidi- n-3- il)carbamoil)- 5- oxooctahidro- 1H-pirrolo[1,2- a]azepin-6- il)carbamoil)be- nzo[b]tiofen- 5- il)difluorometil-)fosfónico		629.2 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.20 (s, 1H), 8.10 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.72 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.57 – 4.44 (m, 1H), 4.24 – 4.10 (m, 2H), 4.09 – 4.00 (m, 1H), 3.93 – 3.75 (m, 1H), 3.74 – 3.55 (m, 1H), 3.52 – 3.38 (m, 2H), 2.33 – 2.24 (m, 1H), 2.09 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 2.06 (d, J = 1.6 Hz, 3H), 2.06 – 1.93 (m, 3H), 1.93 – 1.73 (m, 5H)

121	ácido ((2-(((3S,6S,9aS)-3-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbamoil)-5-oxooctahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)difluorometil)fosónico		654.3 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.24 (s, 1H), 8.79 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.16 – 7.98 (m, 2H), 7.75 – 7.55 (m, 7H), 7.49 – 7.39 (m, 2H), 7.37 – 7.24 (m, 1H), 4.71 – 4.54 (m, 2H), 4.08 – 4.01 (m, 1H), 2.30 – 2.07 (m, 2H), 2.05 – 1.71 (m, 8H)
------------	--	---	-----------------------------	--

Síntesis de Bloque de Construcción de Azetidina:

Síntesis de 1-fenil-2-(2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)etan-1-ona



Paso 1: Preparación de 6-(2-oxo-2-feniletíl)-2,6-diazaespiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butilo

5 a una solución de ácido 2-fenilacético (500 mg, 3.67 mmol, 1 *eq*) en DMF (4 mL) se agregó N,N-diisopropiletilamina (1.42 g, 11.0 mmol, 3 *eq*) y HATU (2.09 g, 5.50 mmol, 1.5 *eq*). Después de agitar durante 10 min, se agregó una solución de 2,6-diazaespiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butilo (945 mg, 4.77 mmol, 1.3 *eq*) en DMF (4 mL) y N,N-diisopropiletilamina (1.42 g, 11.0 mmol, 3 *eq*). La mezcla se agitó durante 1 hora adicional y se diluyó subsecuentemente con agua (20 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc (10 mL × 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera acuosa saturada (10 mL × 2), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (eluyente de 0% a 5 % = CH₂Cl₂ : MeOH) para dar 6-(2-fenilacetil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butilo (1.00 g, 3.16 mmol, 86.2% de rendimiento) se obtuvo como un sólido blanco. LCMS (ESI) *m/z* = 317.0 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36 – 7.29 (m, 2H), 7.28 – 7.22 (m, 3H), 4.18 (s, 2H), 4.11 (s, 2H), 3.47 (s, 2H), 2.81 (s, 4H), 1.72 (s, 4H), 1.43 (s, 9H).

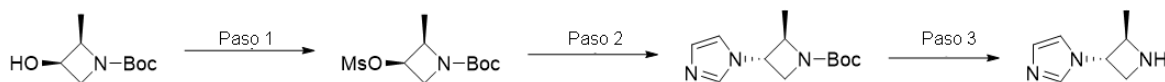
Paso 2: Preparación de 1-fenil-2-(2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)etan-1-ona

20 a una solución de 6-(2-fenilacetil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butilo (1.00 g, 3.16 mmol) en CH₂Cl₂ (6 mL) se agregó ácido trifluoroacético (2 mL, 0.0175 mmol,

0.006 eq) y la mezcla de reacción mientras se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción amarilla resultante se concentró bajo presión reducida para dar un residuo. El producto 1-fenil-2-(2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)etan-1-ona (~1 g, sal de TFA) se obtuvo como un aceite amarillo y se usó sin purificación adicional.

5

Síntesis de 1-((2R,3S)-2-metilazetidín-3-il)-1H-imidazol



Paso 1: Preparación de (2R,3R)-2-metil-3-((metilsulfonil)oxi)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo

A una solución de (2R,3R)-3-hidroxi-2-metilazetidina-1-carboxilato de terc-butilo (500 mg, 2.67 mmol, 1.0 eq) y Et₃N (810 mg, 8.01 mmol, 3.0 eq) en CH₂Cl₂ (20 mL) se agregó cloruro de metanosulfonilo (335 mg, 2.93 mmol, 1.1 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 14 h, seguido por la adición de H₂O (10 mL). La mezcla bifásica resultante se extrajo con CH₂Cl₂ (20 mL x 3). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante columna C18 Biotage® para proporcionar (2R,3R)-2-metil-3-((metilsulfonil)oxi)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (710 mg, 2.67 mmol, 100% de rendimiento) como un aceite incoloro. LCMS (ESI) *m/z* = 210 [(M-56)+H]⁺.

Paso 2: Preparación de (2R,3S)-3-(1H-imidazol-1-il)-2-metilazetidina-1-carboxilato de terc-butilo

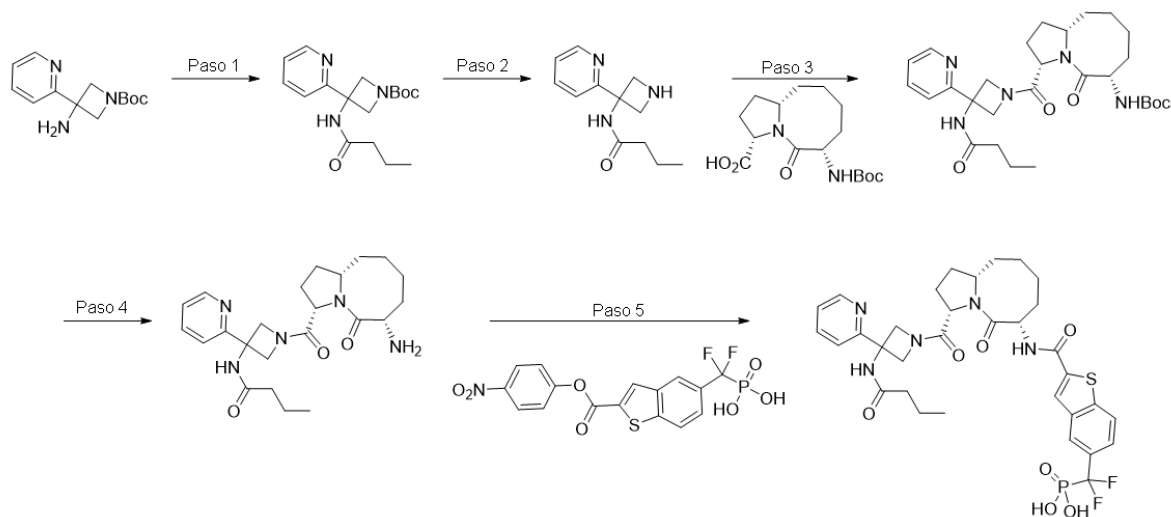
A una solución enfriada (0°C) de 1H-imidazol (599 mg, 8.81 mmol, 3.3 eq) en DMF (10 mL) bajo una corriente constante de N₂ (g), se agregó NaH (352 mg, 8.81 mmol, 3.3 eq) en porciones. La mezcla se agitó hasta que se detuvo la evolución de gas (~30 min). A la mezcla se le agregó una solución de (2R,3R)-2-metil-3-((metilsulfonil)oxi)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (710 mg, 2.67 mmol, 1.0 eq) en DMF (3 mL). La mezcla de reacción se calentó subsecuentemente a 80°C. Después de agitar durante 72 h, la mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se agregó NH₄Cl acuoso saturado (10 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc (20 mL x 3). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante columna C18 Biotage® para proporcionar (2R,3S)-3-(1H-imidazol-1-il)-2-metilazetidina-1-carboxilato de terc-butilo (73.0 mg, 0.31 mmol, 12% de rendimiento) como un aceite incoloro. LCMS (ESI) *m/z* = 238 [M+H]⁺.

Paso 3: Preparación de 1-((2R,3S)-2-metilazetidín-3-il)-1H-imidazol

A una solución de (2R,3S)-3-(1H-imidazol-1-il)-2-metilazetidina-1-carboxilato de terc-butilo (73.0 mg, 0.31 mmol, 1.0 eq) en CH₂Cl₂ (3 mL) se agregó TFA (1 mL), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. Después de agitación durante 16 h, la mezcla de reacción se concentró

bajo presión reducida para dar 1-((2R,3S)-2-metilazetidín-3-il)-1H-imidazol (40 mg, sal de TFA) como un sólido blanco, que se usó sin purificación adicional. LCMS (ESI) $m/z = 138$ $[M+H]^+$.

ácido ((2-(((3S,6S,10aS)-3-(3-butiramido-3-(piridin-2-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrollo[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)difluorometil)fosfónico (122)



Paso 1: Preparación de 3-butiramido-3-(piridin-2-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo

A una solución de ácido butírico (95 mg, 1.1 mmol, 0.9 eq) en DMF (3 mL) se agregó HATU (0.69 g, 1.8 mmol, 1.5 eq) y N,N-diisopropiletilamina (0.46 g, 3.6 mmol, 3 eq). La mezcla se agitó durante 10 minutos, seguido por la adición de 3-amino-3-(piridin-2-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (0.30 g, 1.2 mmol, 1 eq). Después de agitar durante 1 hora adicional, la mezcla de reacción se volvió marrón. La mezcla de reacción se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con EtOAc (30 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera acuosa saturada (30 mL × 3), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (SepaFlash Column, 0% a 100% de gradiente de EtOAc / éter de petróleo) para dar 3-butiramido-3-(piridin-2-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (0.26 g, 68% de rendimiento) como sólidos blancos. LCMS (ESI) $m/z = 320.1$ $[M+H]^+$.

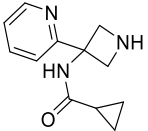
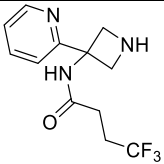
Paso 2: Preparación de N-(3-(piridin-2-il)azetidín-3-il)butiramida

Una solución de 3-butiramido-3-(piridin-2-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (0.24 g, 0.75 mmol, 1 eq) en CH₂Cl₂ (2 mL) y TFA (1 mL) se agitó a temperatura ambiente. Después de 1 h, la solución amarilla resultante se concentró bajo presión reducida para dar N-(3-(piridin-2-il)azetidín-3-il)butiramida (0.24 g, sal de TFA) que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

Los siguientes intermedios en el **Cuadro 32** se prepararon de conformidad con los procedimientos representativos (Paso 1 y Paso 2) descritos anteriormente partiendo de 3-butiramido-

3-(piridin-2-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo y utilizando materiales de partida y modificaciones apropiados.

CUADRO 32

Nombre	Estructura	LCMS
N-(3-(piridin-2-il)azetidina-3-il)ciclopropanocarboxamida		218.1 [M+H] ⁺
4,4,4-trifluoro-N-(3-(piridin-2-il)azetidina-3-il)butanamida		218.1 [M+H] ⁺

5

Paso 3: Preparación de ((3S,6S,10aS)-3-(3-butiramido-3-(piridin-2-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrollo[1,2-a]azocin-6-il)carbamato de terc-butilo

A una solución de ácido (3S,6S,10aS)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-oxodecahidropirrollo[1,2-a]azocina-3-carboxílico (0.36 g, 1.1 mmol, 1 eq) en DMF (3 mL) se agregó N,N-diisopropiletilamina (0.43 g, 3.3 mmol, 3 eq) y HATU (0.63 g, 1.6 mmol, 1.5 eq). Después de 10 min, se agregó N-(3-(piridin-2-il)azetidina-3-il)butiramida (0.24 g, 1.1 mmol, 1 eq). Después de 1 h, la solución marrón se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con EtOAc (20 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera acuosa saturada 60 mL (20 mL × 3), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (Columna Flash de Sílice SepaFlash, 0% a 100% de EtOAc / éter de petróleo) para dar ((3S,6S,10aS)-3-(3-butiramido-3-(piridin-2-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrollo[1,2-a]azocin-6-il)carbamato de terc-butilo (0.29 g, 51% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI) m/z = 528.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.11 – 8.95 (m, 1H), 8.61 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.82 – 7.73 (m, 1H), 7.43 – 7.26 (m, 2H), 6.76 – 6.67 (m, 1H), 4.66 – 4.53 (m, 1H), 4.32 (td, J = 8.8, 9.2 Hz, 2H), 4.19 – 4.08 (m, 2H), 4.07 – 3.99 (m, 1H), 2.25 – 2.13 (m, 3H), 1.99 (s, 1H), 1.87 – 1.65 (m, 6H), 1.54 (dt, J = 7.8, 11.2 Hz, 6H), 1.38 – 1.30 (m, 9H), 1.17 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 0.88 (td, J = 5.2, 5.2 Hz, 3H)

Paso 4: Preparación de N-(1-((3S,6S,10aS)-6-amino-5-oxodecahidropirrollo[1,2-a]azocina-3-carbonil)-3-(piridin-2-il)azetidina-3-il)butiramida

Una solución de ((3S,6S,10aS)-3-(3-butiramido-3-(piridin-2-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrollo[1,2-a]azocin-6-il)carbamato de terc-butilo (0.22 g, 0.42 mmol, 1 eq) en CH₂Cl₂ (1 mL) y TFA (0.5 mL) se agitó a temperatura ambiente. Después de 1 h, la solución amarilla resultante

25

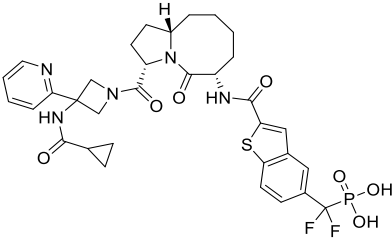
se concentró bajo presión reducida para dar N-(1-((3S,6S,10aS)-6-amino-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocina-3-carbonil)-3-(piridin-2-il)azetidina-3-il)butiramida (0.22 g, sal de TFA) que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

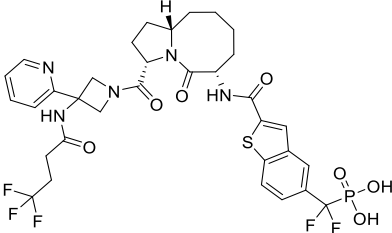
*Paso 5: Preparación de ácido ((2-(((3S,6S,10aS)-3-(3-butiramido-3-(piridin-2-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)difluorometil)fosfónico (**122**)*

A una solución de N-(1-((3S,6S,10aS)-6-amino-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocina-3-carbonil)-3-(piridin-2-il)azetidina-3-il)butiramida (80 mg, 0.19 mmol, 1 eq) en DMF (1 mL) se agregó ácido (difluoro(2-((4-nitrofenoxi)carbonil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico (80 mg, 0.19 mmol, 1 eq), N,N-diisopropiletilamina (73 mg, 0.57 mmol, 3 eq) y HOBt (25 mg, 0.19 mmol, 1 eq). La mezcla se agitó a 25°C durante 10 minutos y la mezcla amarilla se filtró subsecuentemente. El filtrado se purificó mediante prep-HPLC (Fenomenex Luna C18 150 × 25 mm × 10 µm; agua (0.1% de TFA) – ACN; B%: 32% a 62% durante 10 min) para generar ácido ((2-(((3S,6S,10aS)-3-(3-butiramido-3-(piridin-2-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)difluorometil)fosfónico (**122**) (40 mg, 5.6% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI) m/z = 718.4 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 8.67 – 8.33 (m, 1H), 8.21 – 8.12 (m, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.02 – 7.93 (m, 1H), 7.88 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.67 (dd, *J* = 8.4, 6.4 Hz, 1H), 7.58 – 7.51 (m, 1H), 5.06 – 4.93 (m, 2H), 4.84 – 4.77 (m, 1H), 4.68 – 4.60 (m, 1H), 4.55 – 4.47 (m, 1H), 4.55 – 4.47 (m, 1H), 4.45 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 4.36 – 4.26 (m, 1H), 2.34 – 2.21 (m, 4H), 2.14 – 1.92 (m, 6H), 1.91 – 1.79 (m, 2H), 1.75 – 1.68 (m, 1H), 1.68 – 1.51 (m, 3H), 0.90 (td, *J* = 7.2, 12.0 Hz, 3H).

Los siguientes compuestos en el **Cuadro 33** se prepararon de conformidad con los procedimientos representativos descritos anteriormente partiendo de ácido (3S,6S,10aS)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocina-3-carboxílico y utilizando materiales de partida y modificaciones apropiados.

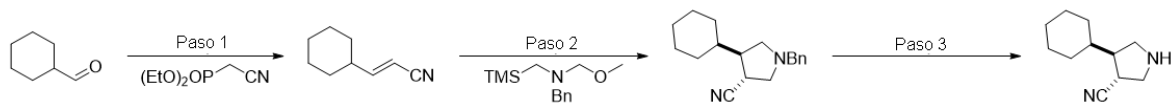
CUADRO 33

Compu esto	Nombre	Estructura	LCMS	NMR
123	ácido ((2-(((3S,6S,10aS)-3-(3-(ciclopropanocarboxamido)-3-(piridin-2-		716.4 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.65 – 8.47 (m, 1H), 8.19 – 8.08 (m, 2H), 7.98 – 7.87 (m, 1H), 7.85 – 7.61 (m, 2H), 7.41 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.32 – 7.29 (m, 1H),

	il)azetidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)difluorometil)fosfónico			5.05 – 4.99 (m, 1H), 4.79 – 4.66 (m, 1H), 4.61 – 4.48 (m, 1H), 4.47 – 4.37 (m, 2H), 4.28 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 2.38 – 2.20 (m, 2H), 2.14 – 1.93 (m, 6H), 1.90 – 1.77 (m, 2H), 1.74 – 1.71 (m, 1H), 1.69 – 1.60 (m, 1H), 1.37 – 1.33 (m, 2H), 0.90 – 0.71 (m, 4H)
124	ácido (difluoro(2-(((3S,6S,10aS)-5-oxo-3-(3-(piridin-2-il)-3-(4,4,4-trifluorobutanamido)azetidina-1-carbonil)decahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		772.4 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.64 – 8.45 (m, 1H), 8.21 – 8.06 (m, 2H), 7.98 – 7.88 (m, 1H), 7.86 – 7.76 (m, 1H), 7.75 – 7.67 (m, 1H), 7.44 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.36 – 7.27 (m, 1H), 5.07 – 4.98 (m, 2H), 4.78 – 4.71 (m, 1H), 4.62 – 4.50 (m, 1H), 4.48 – 4.40 (m, 2H), 4.29 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 2.64 – 2.57 (m, 2H), 2.54 – 2.42 (m, 2H), 2.33 – 2.19 (m, 2H), 2.10 – 1.95 (m, 6H), 1.90 – 1.77 (m, 2H), 1.75 – 1.54 (m, 2H).

Síntesis de Bloque de Construcción de Pirrolidina:

Síntesis de *rel*-(trans)-4-ciclohexilpirrolidina-3-carbonitrilo



5

Paso 1: Preparación de (E)-3-ciclohexilacrilonitrilo

A una solución de ciclohexanocarbaldehído (500 mg, 4.45 mmol, 1.0 eq) en THF (15 mL) se agregaron *t*-BuOK (998 mg, 8.90 mmol, 2.0 eq) y fosfonato de dietilo (cianometilo) (788 mg,

4.45 mmol, 1.0 eq) a temperatura ambiente. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de finalización, la mezcla de reacción se apagó al agregar H₂O (10 mL), entonces se extrajo con EtOAc (10 mL x 3). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna flash sobre gel de sílice para proporcionar (E)-3-ciclohexilacrilonitrilo (300 mg, 2.21 mmol, 50% de rendimiento) como un aceite incoloro. LC-MS (ESI) $m/z = 136$ [M+H]⁺.

Paso 2: Preparación de rel-(trans)-1-bencil-4-ciclohexilpirrolidina-3-carbonitrilo

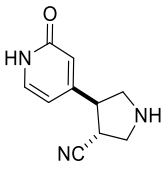
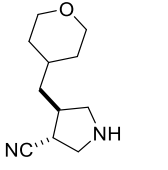
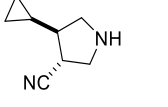
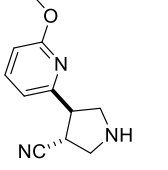
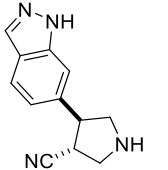
A una solución de (E)-3-ciclohexilacrilonitrilo (300 mg, 2.21 mmol, 1.0 eq) en CH₂Cl₂ (5 mL) se agregaron N-bencil-1-metoxi-N-((trimetilsilil)metil)metanamina (524 mg, 2.21 mmol, 1.0 eq) y TFA (25.1 mg, 221 µmol, 0.1 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Después de finalización, la mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂ (10 mL) y se lavó con NaHCO₃ saturado acuoso (5 mL), la capa orgánica se separó y se concentró bajo presión reducida para proporcionar rel-(trans)-1-bencil-4-ciclohexilpirrolidina-3-carbonitrilo crudo (700 mg) como un aceite incoloro. LC-MS (ESI) $m/z = 269$ [M+H]⁺.

Paso 3: Preparación de rel-(trans)-4-ciclohexilpirrolidina-3-carbonitrilo

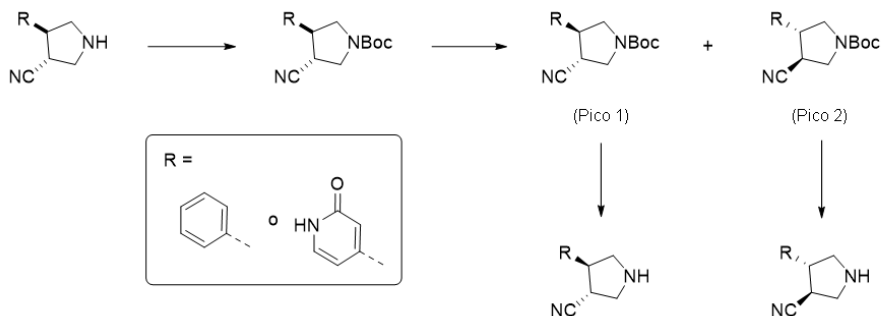
A una solución de (trans)-1-bencil-4-ciclohexilpirrolidina-3-carbonitrilo (700 mg) en 1,2-dicloroetano seco (15 mL) se agregó carbonocloruro de 1-cloroetilo (3.71 g, 26.0 mmol, 10.0 eq). La mezcla resultante se agitó a 70°C durante 12 h, entonces se concentró bajo presión reducida, el producto crudo se disolvió en MeOH (5 mL) y se agitó a 70°C durante 1 hr. Después de finalización, la solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna flash sobre gel de sílice para proporcionar rel-(trans)-4-ciclohexilpirrolidina-3-carbonitrilo (211 mg, 1.18 mmol, 46% de rendimiento) como un aceite incoloro. LC-MS (ESI) $m/z = 179$ [M+H]⁺.

Los siguientes intermedios en el **Cuadro 34** se prepararon de conformidad con los procedimientos representativos (Paso 1 a Paso 3) descritos para *rel*-(trans)-4-ciclohexilpirrolidina-3-carbonitrilo utilizando materiales de partida y modificaciones apropiados. Se prepararon compuestos como racematos con configuración estereoquímica trans con relación a los estereocentros C3 y C4 dentro del anillo de pirrolidina.

CUADRO 34

Nombre	Estructura	LCMS
<i>rel</i> -(trans)-4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)pirrolidina-3-carbonitrilo		190 [M+H] ⁺
<i>rel</i> -(trans)-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)pirrolidina-3-carbonitrilo		195 [M+H] ⁺
<i>rel</i> -(trans)-4-ciclopropilpirrolidina-3-carbonitrilo		137 [M+H] ⁺
<i>rel</i> -(trans)-4-(6-metoxipiridin-2-il)pirrolidina-3-carbonitrilo		204 [M+H] ⁺
<i>rel</i> -(trans)-4-(1H-indazol-6-il)pirrolidina-3-carbonitrilo		213 [M+H] ⁺

Rel-(trans)-3-ciano-4-fenilpirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo y (trans)-3-ciano-4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo se prepararon de conformidad con el método descrito anteriormente para la síntesis de *rel*-(trans)-4-ciclohexilpirrolidina-3-carbonitrilo. La mezcla racémica de trans-isómeros se purificaron bajo condiciones de SFC y la estereoquímica absoluta se asignó arbitrariamente como se ilustra.



Método de separación preparativa:

Instrumento: Waters Thar 80 preparative SFC; Columna: ChiralPak C-IG, 100 ×4.6mm

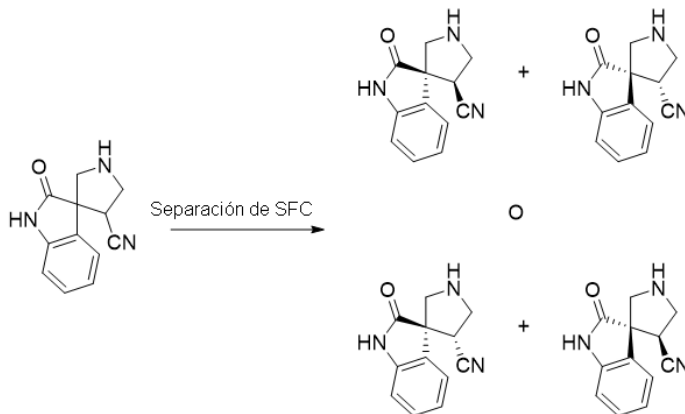
I.D., 5µm; Fase móvil: A para CO₂ y B para metanol (0.05% dietilamina); Gradiente: 10% a 40% de B en 8 min; caudal: 2.5 mL/min; Contrapresión: 10,000 kPa (100 bar); Temperatura de columna: 40°C; Longitud de onda: 210 nm; Tiempo de ciclo: 2 min

5

CUADRO 35

Nombre	Estructura	LCMS
(3R,4S)-3-ciano-4-fenilpirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (Pico 1)		217 [(M-56)+1] ⁺
(3S,4R)-3-ciano-4-fenilpirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (Pico 2)		217 [(M-56)+1] ⁺
(3R,4S)-3-ciano-4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (Pico 1)		190 [M+H] ⁺
(3S,4R)-3-ciano-4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (Pico 2)		190 [M+H] ⁺

Separación de 2-oxoespiro[indolina-3,3'-pirrolidina]-4'-carbonitrilo



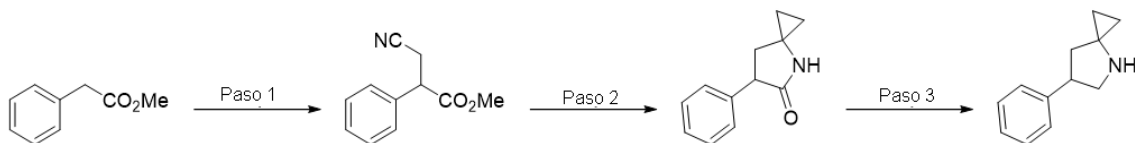
2-oxoespiro[indolina-3,3'-pirrolidina]-4'-carbonitrilo (1.00 g, diastereómero individual con estereoquímica relativa desconocida, CAS# 1423027-48-8) se compró y se separó bajo condiciones de SFC (Columna Lux-Celulosa-5 21.2 x 250 mm, columna 5 µm, 3.7 mg/inj, concentración 36.9 mg/mL, Columna T = 40°C, caudal 75 mL/min, 15% de MeOH (con 0.1% de dietilamina), tiempo de ciclo: 4.9 min) para dar Pico 1 o Pico 2.

Pico 1: (3S,4'S)-2-oxoespiro[indolina-3,3'-pirrolidina]-4'-carbonitrilo y (3R,4'R)-2-oxoespiro[indolina-3,3'-pirrolidina]-4'-carbonitrilo (230 mg cada enantiómero) o (3S,4'R)-2-

oxoespiro[indolina-3,3'-pirrolidina]-4'-carbonitrilo o (3R,4'S)-2-oxoespiro[indolina-3,3'-pirrolidina]-4'-carbonitrilo (220 mg cada enantiómero)

Pico 2: (3S,4'S)-2-oxoespiro[indolina-3,3'-pirrolidina]-4'-carbonitrilo y (3R,4'R)-2-oxoespiro[indolina-3,3'-pirrolidina]-4'-carbonitrilo (220 mg cada enantiómero) o (3S,4'R)-2-oxoespiro[indolina-3,3'-pirrolidina]-4'-carbonitrilo o (3R,4'S)-2-oxoespiro[indolina-3,3'-pirrolidina]-4'-carbonitrilo (220 mg cada enantiómero)

Síntesis de 6-fenil-4-azaespiro[2.4]heptano



Paso 1: Preparación de 3-ciano-2-fenilpropanoato de metilo

A una solución enfriada (-78°C) de 2-fenilacetato de metilo (5.0 g, 33.3 mmol, 1.0 eq) en THF seco (50 mL) se agregó lentamente una solución de LDA 2 M (20 mL, 40.0 mmol, 1.2 eq) en THF. Después de 1 h, 2-bromoacetonitrilo (4.2 g, 35.0 mmol, 1.1 eq) lentamente en una forma gota a gota y la reacción se dejó reposar durante 1 hora adicional a -78°C . A la mezcla se agregó NH_4Cl acuoso saturado (5 mL) y la mezcla se calentó a temperatura ambiente. La mezcla fue con EtOAc (20 mL x 3). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (150 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna flash sobre gel de sílice a 3-ciano-2-fenilpropanoato de metilo (5.0 g, 26.5 mmol, 79 %) como un sólido blanco. LCMS (ESI) $m/z = 190.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Paso 2: Preparación de 6-fenil-4-azaespiro[2.4]heptan-5-ona

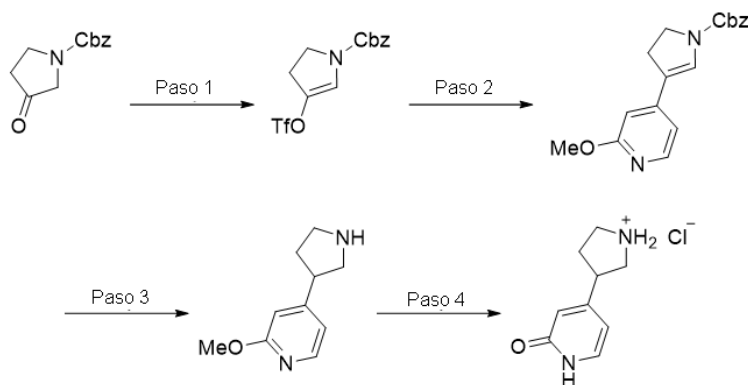
A una solución enfriada (0°C) de 3-ciano-2-fenilpropanoato de metilo (5.0 g, 26.5 mmol, 1.0 eq) y $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ (9.0 g, 31.7 mmol, 1.2 eq) en THF seco (100 mL) se agregó lentamente a solución 3 M de EtMgBr (20 mL, 59.6 mmol, 2.25 eq), mientras mantiene la temperatura interior entre -5°C a 0°C . Después de la adición completa de EtMgBr, la mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora adicional. La mezcla de reacción se apagó mediante adición de HCl 2 N acuoso (60 mL). La solución ácida resultante se extrajo con EtOAc (50 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL x 2), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna flash para proporcionar 6-fenil-4-azaespiro[2.4]heptan-5-ona (2.1 g, 11.2 mmol, 42% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI) $m/z = 188$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.39 – 7.24 (m, 6H), 3.86 (dd, $J = 9.4, 7.6$ Hz, 1H), 2.51 (dd, $J = 12.9, 9.4$ Hz, 1H), 2.29 (dd, $J = 12.9, 7.6$ Hz, 1H), 0.85 – 0.88 (m, 1H), 0.87 – 0.81 (m, 1H), 0.76 – 0.64 (m, 2H).

Paso 3: Preparación de 6-fenil-4-azaespiro[2.4]heptano

A una solución enfriada (10°C) de 6-fenil-4-azaespiro[2.4]heptan-5-ona (2.1 g, 11.2

mmol, 1.0 *eq*) en THF seco (50 mL) se agregó NaBH₄ (2.1 g, 56.0 mmol, 5.0 *eq*) en varias porciones. A la mezcla se agregó en una forma gota a gota BF₃•Et₂O (6.7 mL, 56.0 mmol, 5.0 *eq*). La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 16 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y HCl 2 N acuoso (30 mL) se introdujo lentamente. La mezcla ácida se extrajo con EtOAc (30 mL x 3). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante columna C18 Biotage® para proporcionar 6-fenil-4-azaespiro[2.4]heptano (1.5 g, 8.7 mmol, 78 %) como un aceite incoloro. LCMS (ESI) *m/z* = 174 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.59 (s, 1H), δ 7.38 – 7.27 (m, 5H), 3.85 – 3.57 (m, 2H), 3.40 – 3.17 (m, 1H), 2.43 – 2.09 (m, 2H), 1.46 – 1.18 (m, 2H), 0.98 – 0.66 (m, 2H).

Síntesis de cloruro de 3-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)pirrolidin-1-io



Paso 1: Preparación de 4-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolo-1-carboxilato de bencilo

A una solución enfriada (-78°C) de 3-oxopirrolidina-1-carboxilato de bencilo (5.0 g, 22.8 mmol, 1 *eq*) en THF seco (80 mL) se agregó lentamente una solución de LDA (25.0 mmol, 1.1 *eq*) en THF. La mezcla se agitó durante 30 minutos adicionales, seguido por la adición de una solución de 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-((trifluorometil)sulfonyl)metanosulfonamida (8.93 g, 25.0 mmol, 1.1 *eq*) en THF (70 mL). Después de la adición completa de 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-((trifluorometil)sulfonyl)metanosulfonamida, la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 14 horas. La mezcla de reacción se apagó al agregar H₂O (20 mL) y se extrajo con EtOAc (150 mL x 3). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (150 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna flash sobre gel de sílice para proporcionar 4-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolo-1-carboxilato de bencilo (3.00 g, 8.53 mmol, 37.5% de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS (ESI) *m/z* = 352 [M+H]⁺.

Paso 2: Preparación de 4-(2-metoxipiridin-4-il)-2,3-dihidro-1H-pirrolo-1-carboxilato de bencilo

Una solución de 4-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolo-1-carboxilato de

bencilo (3.0 g, 8.53 mmol, 1.0 eq), ácido (2-metoxipiridin-4-il)borónico (1.55 g, 10.2 mmol, 1.2 eq), y K_2CO_3 (2.94 g, 21.3 mmol, 2.5 eq) en una mezcla de tolueno (60.0 mL), EtOH (15.0 mL) y H_2O (15.0 mL) se agregó $Pd(PPh_3)_4$ (492 mg, 426 μ mol, 0.05 eq). La mezcla de reacción se calentó subsecuentemente a 100°C bajo N_2 (g) durante 12 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con H_2O (40 mL), y se extrajo con EtOAc (100 mL x 3). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna flash sobre gel de sílice para proporcionar 4-(2-metoxipiridin-4-il)-2,3-dihidro-1H-pirrolo-1-carboxilato de bencilo (750 mg, 2.41 mmol, 28.4% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI) m/z = 311 $[M+H]^+$.

Paso 3: Preparación de 2-metoxi-4-(pirrolidin-3-il)piridina

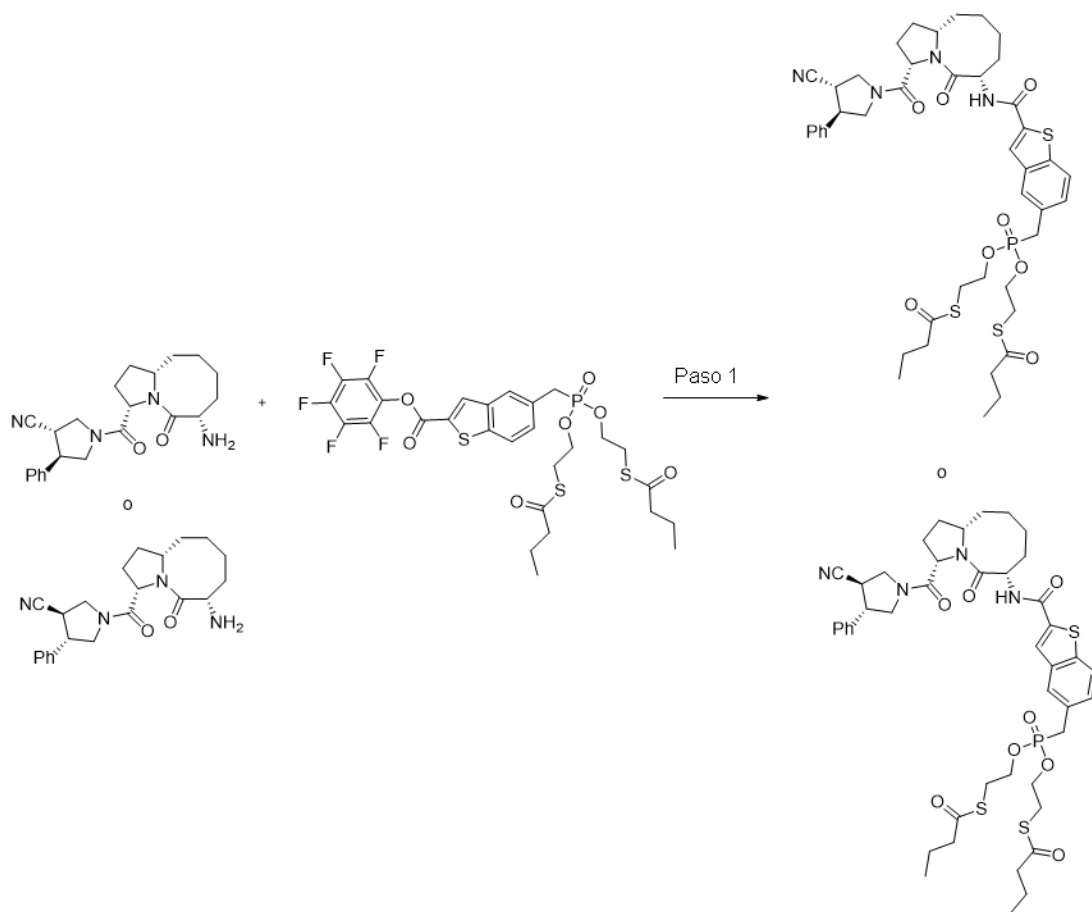
A una solución de 4-(2-metoxipiridin-4-il)-2,3-dihidro-1H-pirrolo-1-carboxilato de bencilo (750 mg, 2.41 mmol, 1 eq) en MeOH (50 mL) bajo N_2 (g) se agregó 10% de Pd/C (100 mg). La suspensión se sometió a tres ciclos para evacuación y purga con H_2 (g). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas bajo H_2 (g) (1 atm). La mezcla de reacción se sometió subsecuentemente a tres ciclos para evacuación y purga con N_2 (g) y la suspensión se filtró a través de una almohadilla de Celite®. La torta de filtro se lavó cuidadosamente con MeOH (20 mL) y el filtrado combinado se concentró a sequedad para dar 2-metoxi-4-(pirrolidin-3-il)piridina (375 mg, 2.10 mmol, 87.4% de rendimiento) como un sólido blanquecino. LCMS (ESI) m/z = 179 $[M+H]^+$.

Paso 4: Preparación de cloruro de 3-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)pirrolidin-1-io

Una solución de 2-metoxi-4-(pirrolidin-3-il)piridina (375 mg, 2.10 mmol, 1 eq) en una solución de HCl 1 N (4 mL) se calentó 1,4-dioxano y se agitó a 100°C en un tubo sellado. Después de 24 h, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para proporcionar cloruro de 3-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)pirrolidin-1-io (400 mg, sal de HCl) como un sólido blanco, que se usó directamente sin purificación adicional. LCMS (ESI) m/z = 165 $[M+H]^+$.

Procedimiento representativo para Acoplamiento Directo de Ésteres de enlazador activado Perfluorofenilo o p-Nitrofenilo con Núcleos de aminoácido para construcción de análogos

dibutanotioato de S,S'-((((2-(((3S,6S,10aS)-3-((3S,4R o 3R,4S)-3-ciano-4-fenilpirrolidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrolo[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosforil)bis(oxi)) bis(etano-2,1-diilo)) (125)

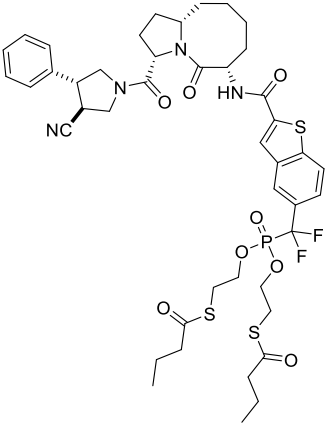
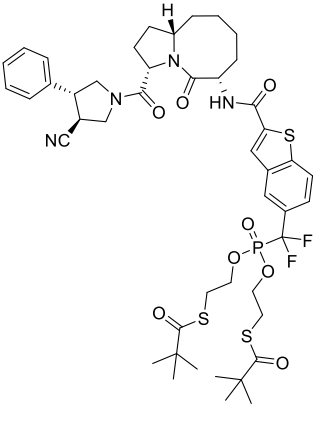


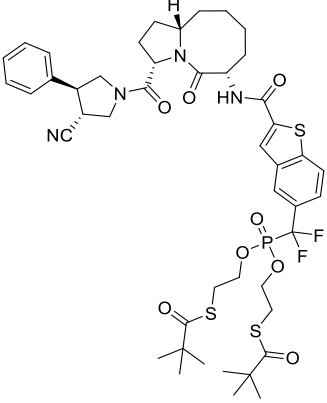
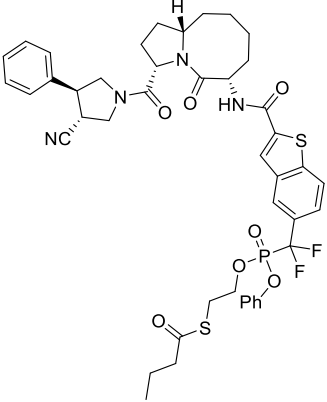
Paso 1: Preparación de dibutanotioato de S,S'-((((2-(((3S,6S,10aS)-3-((3S,4R)-3-ciano-4-fenilpirrolidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosforil)bis(oxi)) bis(etano-2,1-diilo))

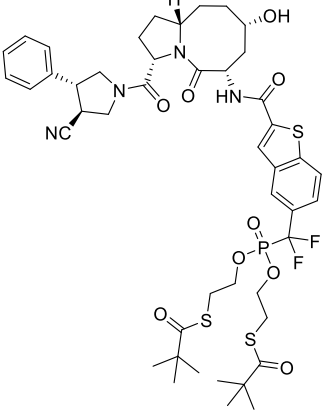
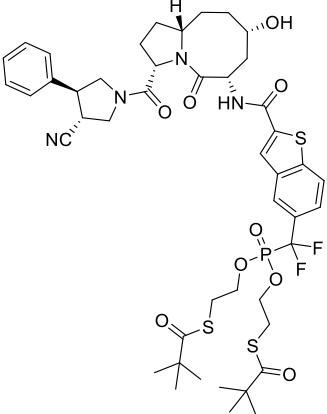
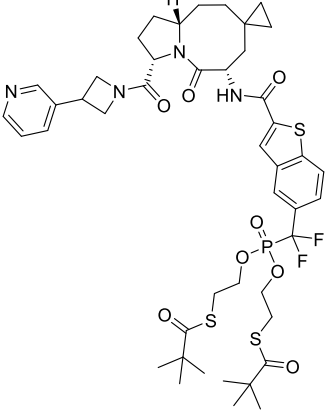
- 5 A una solución de 5-((bis(2-(butyrylthio)ethoxy)phosphoryl)methyl)benzo[b]thiophene-2-carboxylate de perfluorofenilo (30 mg, 42.9 μ mol, 1.0 eq) y (3S,4R o 3R,4S)-1-((3S,6S,10aS)-6-amino-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocina-3-carbonil)-4-fenilpirrolidina-3-carbonitrilo (16 mg, 42.0 μ mol, 1.0 eq) (pirrolidina Pico de SFC 2 usada) en CH₂Cl₂ (2 mL) se agregó N,N-diisopropiletilamina (10.8 mg, 84 μ mol, 2.0 eq) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 48 h, la mezcla de reacción
- 10 se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa para dar dibutanotioato de S,S'-((((2-(((3S,6S,10aS)-3-((3S,4R o 3R, 4S)-3-ciano-4-fenilpirrolidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosforil)bis(oxi))bis(etano-2,1-diilo)) (35 mg, 39 μ mol, 94% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI) m/z = 895 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.86-7.71 (m, 3H), 7.45-7.29 (m, 6H), 7.22-7.13 (m, 1H), 5.19-5.08 (m, 1H), 4.60-4.49 (m, 1H), 4.39-4.23 (m, 2H), 4.11-3.93 (m, 6H), 3.81-3.60 (m, 2H), 3.28 (d, JHP = 21.2 Hz, 2H), 3.22-3.12 (m, 1H), 3.06 (t, J = 6.3 Hz, 4H), 2.52 (t, J = 7.4 Hz, 4H), 2.29-1.58 (m, 16H), 0.94 (t, J = 8.0 Hz, 6H).
- 15

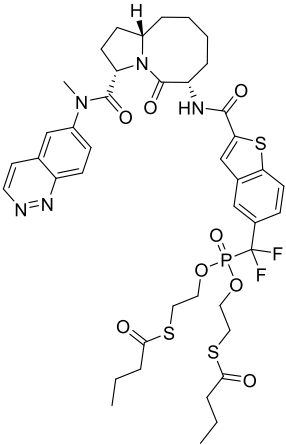
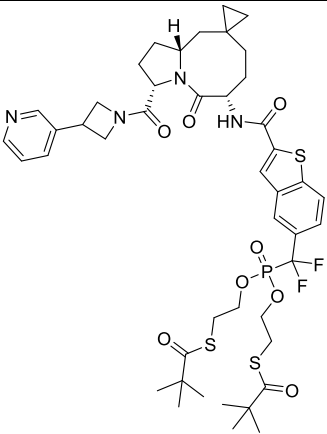
Los siguientes compuestos en el **Cuadro 36** se prepararon usando el protocolo representativo descrito anteriormente para la síntesis dibutanotioato de S,S' -((((2-(((3S,6S,10aS)-3-(((3S,4R)-3-ciano-4-fenilpirrolidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosforil)bis(oxi))bis(etano-2,1-diilo)) y utilizando los materiales de partida y modificaciones apropiados.

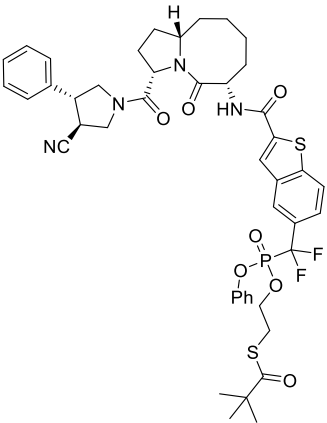
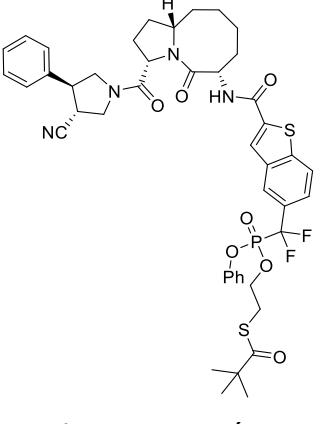
CUADRO 36

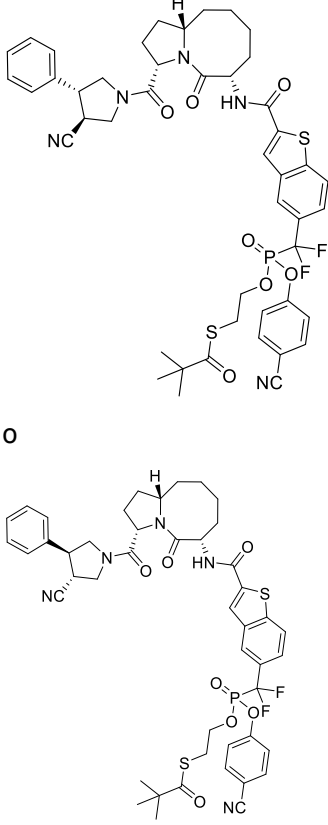
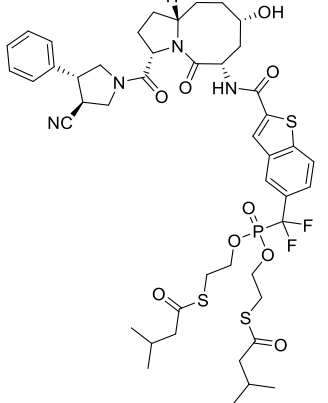
Compuesto	Nombre	Estructura	LCMS	NMR
126	dibutanotioato de S,S' -((((2-(((3S,6S,10aS)-3-(<i>re</i> -trans)-3-ciano-4-fenilpirrolidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)difluorometil)fosforil)bis(oxi))bis(etano-2,1-diilo))		931.7 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.10 (s, 1H), 7.98 – 7.90 (m, 1H), 7.89 – 7.82 (m, 1H), 7.64 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.44 – 7.29 (m, 5H), 7.25 – 7.21 (m, 1H), 5.21 – 5.05 (m, 1H), 4.61 – 4.49 (m, 1H), 4.38 – 4.11 (m, 6H), 4.10 – 3.96 (m, 1H), 3.92 – 3.04 (m, 8H), 2.53 (t, J = 7.4 Hz, 4H), 2.31 – 1.76 (m, 10H), 1.74 – 1.65 (m, 4H), 1.44 – 1.23 (m, 2H), 0.94 (t, J = 7.4 Hz, 6H)
127	bis(2,2-dimetilpropanotioato) de S,S' -((((2-(((3S,6S,10aS)-3-((3S,4R o 3R,4S)-3-ciano-4-fenilpirrolidina		959.1 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.20 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.18 – 8.14 (m, 1H), 8.08 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.68 – 7.62 (m, 1H), 7.44 – 7.28 (m, 5H), 5.09 – 5.00 (m, 1H), 4.74 – 4.65 (m, 1H), 4.60 – 4.50 (m, 0.5H), 4.50 – 4.38 (m,

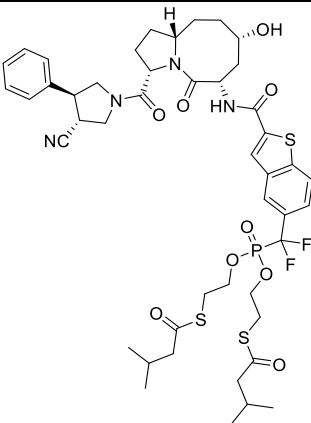
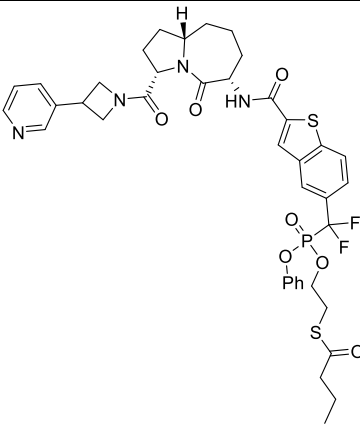
	-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrolol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)difluorometil)(fosforil)bis(oxi))bis(etano-2,1-diilo))	 Pico de SFC 2 se usó para prueba biológica		1.5H), 4.30 – 4.13 (m, 4H), 4.06 (dd, J = 11.5, 8.1 Hz, 0.5H), 3.96 (dd, J = 11.6, 7.5 Hz, 0.5H), 3.85 (t, J = 9.8 Hz, 0.5H), 3.79 – 3.64 (m, 1.5H), 3.64 – 3.50 (m, 2H), 3.20 – 3.08 (m, 4H), 2.41 – 2.18 (m, 2H), 2.11 – 1.93 (m, 6H), 1.92 – 1.75 (m, 2H), 1.75 – 1.57 (m, 2H), 1.20 (s, 18H)
128	butanotioato de S-(2-((((2-(((3S,6S,10aS)-3-((3R,4S o 3S,4R)-3-ciano-4-fenilpirrolidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrolol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)difluorometil)(fenoxi)fosforil)oxi)etilo)	 Pico de SFC 1 se usó para prueba biológica	877.1 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.22 – 8.17 (m, 2H), 8.14 – 8.07 (m, 1H), 7.72 – 7.67 (m, 1H), 7.47 – 7.27 (m, 7H), 7.27 – 7.20 (m, 1H), 7.15 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 5.09 – 5.00 (m, 1H), 4.69 – 4.60 (m, 1H), 4.50 – 4.39 (m, 1H), 4.35 – 4.15 (m, 3H), 4.15 – 4.06 (m, 1H), 3.92 (t, J = 10.3 Hz, 0.5H), 3.84 – 3.75 (m, 0.5H), 3.68 – 3.59 (m, 1H), 3.52 – 3.38 (m, 1H), 3.17 – 3.10 (m, 2H), 2.52 – 2.45 (m, 2H), 2.42 – 2.18 (m, 2H), 2.13 – 1.93 (m, 6H), 1.92 – 1.76 (m, 2H), 1.75 – 1.55 (m, 4H), 1.46 – 1.40 (m, 1H), 0.94 – 0.86 (m, 3H)

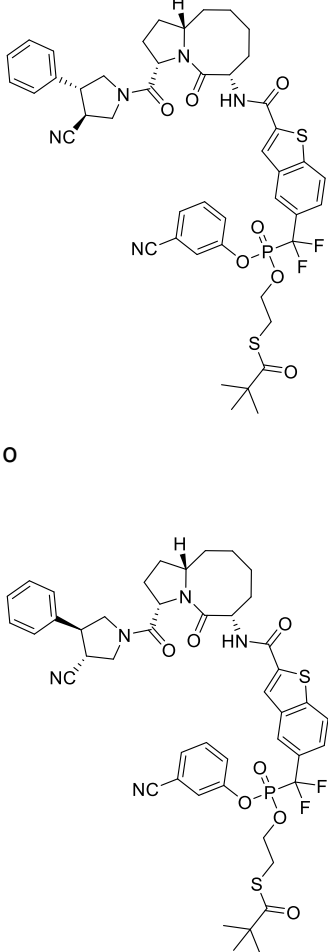
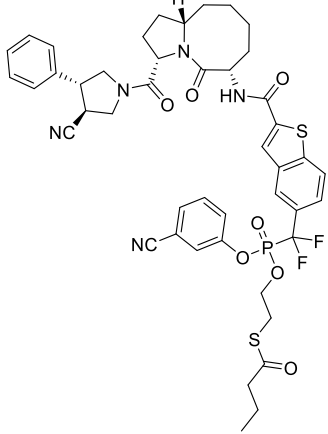
129	bis(2,2-dimetilpropanotioato) de S,S'-((((2-(((3S,6S,8S,10aR)-3-((3S,4R o 3R,4S)-3-ciano-4-fenilpirrolidina-1-carbonil)-8-hidroxi-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)difluorometil)fosforil)bis(oxi))bis(etano-2,1-diilo))	  Pico de SFC 2 se usó para prueba biológica	975.2 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.20 – 8.18 (m, 2H), 8.12 – 8.06 (m, 1H), 7.67 – 7.65 (m, 1H), 7.42 – 7.28 (m, 5H), 4.99 – 4.96 (m, 1H), 4.73 – 4.64 (m, 1H), 4.53 – 4.33 (m, 2H), 4.29 – 4.13 (m, 4H), 4.10 – 3.93 (m, 2H), 3.88 – 3.51 (m, 4H), 3.20 – 3.07 (m, 4H), 2.45 – 2.18 (m, 4H), 2.17 – 1.73 (m, 6H), 1.20 (s, 18H)
130	bis(2,2-dimetilpropanotioato) de S,S'-((((difluoro(2-(((3'S,6'S,10a'S)-5'-oxo-3'-(3-(piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)octahidro-5'H-espiro[ciclopropano-1,8'-pirrolo[1,2-		947.2 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.64 – 8.59 (m, 0.6H), 8.56 – 8.51 (m, 0.4H), 8.49 – 8.42 (m, 1H), 8.17 (s, 2H), 8.12 – 8.02 (m, 1.6H), 7.98 – 7.92 (m, 0.4H), 7.69 – 7.62 (m, 1H), 7.51 – 7.41 (m, 1H), 5.08 – 4.97 (m, 1.6H), 4.70 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.61 – 4.45 (m, 2.4H), 4.42 (t, J = 9.4 Hz, 0.6H), 4.34 – 4.12 (m, 4.4H), 4.11 – 3.94 (m, 2H), 3.20 – 3.07 (m, 4H), 2.32 –

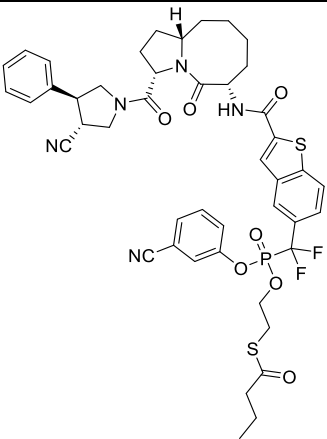
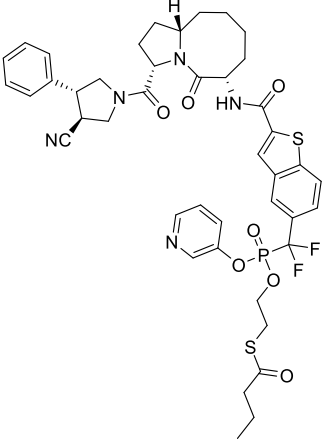
	a]azocin]-6'- il)carbamoil)be nzo[b]tiofen- 5- il)metil)fosforil)bis(oxi))bis(et ano-2,1-diilo))			2.16 (m, 2H), 2.15 – 2.03 (m, 1H), 2.02 – 1.83 (m, 4H), 1.78 – 1.57 (m, 3H), 1.19 (d, J = 5.9 Hz, 18H), 0.65 – 0.45 (m, 4H)
131	dibutanotioato de S,S'-((((2- (((3S,6S,10aS) -3-(cinolin-6- il)metil)carba moil)-5- oxodecahidrop irrolo[1,2- a]azocin-6- il)carbamoil)be nzo[b]tiofen- 5- il)difluorometil)fosforil)bis(ox i))bis(etano- 2,1-diilo))		918.1 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ 9.25 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.15 – 8.00 (m, 6H), 7.62 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.04 – 4.98 (m, 1H), 4.61 – 4.33 (m, 2H), 4.32 – 4.16 (m, 4H), 3.48 – 3.38 (m, 3H), 3.24 – 3.13 (m, 4H), 2.56 – 2.52 (m, 4H), 2.20 – 1.97 (m, 8H), 1.88 – 1.75 (m, 2H), 1.70 – 1.58 (m, 6H), 0.92 – 0.90 (m, 6H)
132	bis(2,2- dimetilpropan otioato) de S,S'- ((((difluoro(2- (((3'S,6'S,10a' R)-5'-oxo-3'- (3-(piridin-3- il)azetidina-1- carbonil)octahi dro-1'H- espiro[ciclopro		947.2 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.61 – 8.52 (m, 1H), 8.50 – 8.40 (m, 1H), 8.25 – 8.20 (m, 1H), 8.19 – 8.15 (m, 1H), 8.14 – 7.91 (m, 2H), 7.70 – 7.61 (m, 1H), 7.52 – 7.39 (m, 1H), 5.23 – 5.14 (m, 1H), 5.02 – 4.97 y 4.73 – 4.39 (m, 5H), 4.33 – 4.14 (m, 4H), 4.10 – 3.95 (m, 2H), 3.23 – 3.03 (m, 4H), 2.72 –

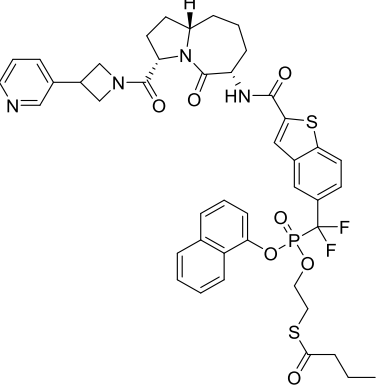
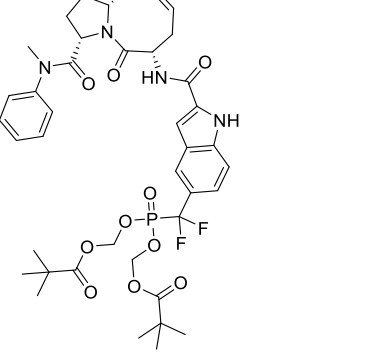
	pano-1,9'- pirrolo[1,2- a]azocin]-6'- il)carbamoil)be nzo[b]tiofen- 5- il)metil)fosforil)bis(oxi))bis(et ano-2,1-diilo))			2.49 (m, 2H), 2.38 – 2.15 (m, 2H), 2.13 – 1.98 (m, 1H), 1.97 – 1.71 (m, 3H), 1.37 – 1.25 (m, 1H), 1.23 – 1.14 (m, 18H), 0.82 – 0.74 (m, 1H), 0.73 – 0.65 (m, 1H), 0.60 – 0.47 (m, 2H), 0.44 – 0.33 (m, 1H)
133	2,2- dimetilpropan otioato de S- (2-(((2- (((3S,6S,10aS) -3-((3S,4R o 3R,4S)-3- ciano-4- fenilpirrolidina -1-carbonil)-5- oxodecahidrop irrolo[1,2- a]azocin-6- il)carbamoil)be nzo[b]tiofen- 5- il)difluorometil) (fenoxi)fosfor il)oxi)etilo)	  Pico de SFC 2 se usó para prueba biológica	891.1 [M+H]⁺	¹H NMR (400 MHz, metanol-<i>d</i>₄) δ 8.22 – 8.18 (m, 2H), 8.11 – 8.07 (m, 1H), 7.71 – 7.68 (m, 1H), 7.42 – 7.31 (m, 7H), 7.26 – 7.13 (m, 3H), 5.08 – 5.00 (m, 1H), 4.73 – 4.65 (m, 1H), 4.56 – 4.39 (m, 2H), 4.34 – 4.19 (m, 2H), 4.10 – 3.93 (m, 1H), 3.88 – 3.50 (m, 4H), 3.11 – 3.08 (m, 2H), 2.41 – 2.18 (m, 2H), 2.11 – 1.94 (m, 6H), 1.92 – 1.77 (m, 2H), 1.73 – 1.59 (m, 2H), 1.16 (s, 9H)

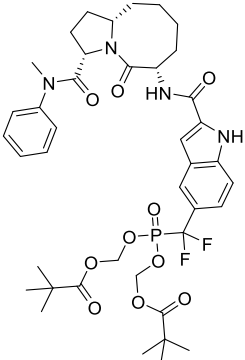
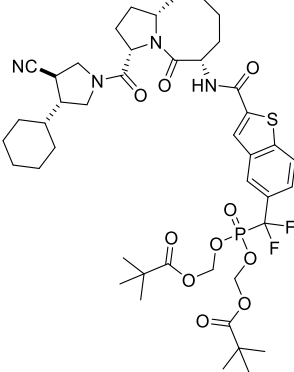
134	2,2-dimetilpropanoato de S-(2-(((2-(((3S,6S,10aS)-3-((3S,4R o 3R,4S)-3-ciano-4-fenilpirrolidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)difluorometil)(4-cianofenoxi)fosforil)oxi)etilo)	 Pico de SFC 2 se usó para prueba biológica	916.2 [M+H]⁺	¹H NMR (400 MHz, metanol-<i>d</i>₄) δ 8.21 – 8.17 (m, 2H), 8.13 – 8.08 (m, 1H), 7.76 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.70 – 7.66 (m, 1H), 7.45 – 7.35 (m, 7H), 5.07 – 5.01 (m, 1H), 4.72 – 4.66 (m, 1H), 4.56 – 4.38 (m, 2H), 4.37 – 4.26 (m, 2H), 4.10 – 3.93 (m, 1H), 3.73 – 3.46 (m, 4H), 3.16 – 3.09 (m, 2H), 2.40 – 2.19 (m, 2H), 2.08 – 1.93 (m, 6H), 1.91 – 1.79 (m, 2H), 1.74 – 1.62 (m, 2H), 1.15 (s, 9H)
135	bis(3-metilbutanoato) de S,S'-((((2-(((3S,6S,8S,10aS)-3-((3S,4R o 3R,4S)-3-ciano-4-fenilpirrolidina-1-carbonil)-8-hidroxi-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-		975.0 [M+H]⁺	¹H NMR (400 MHz, metanol-<i>d</i>₄) δ 8.20 – 8.17 (m, 2H), 8.11 – 8.08 (m, 1H), 7.66 – 7.64 (m, 1H), 7.44 – 7.29 (m, 5H), 4.99 – 4.96 (m, 1H), 4.73 – 4.64 (m, 1H), 4.61 – 4.35 (m, 2H), 4.30 – 4.15 (m, 4H), 4.11 – 3.94 (m, 2H), 3.88 – 3.50 (m, 4H), 3.20 – 3.13 (m, 4H), 2.45 – 2.41 (m, 4H), 2.40 – 2.15 (m, 4H), 2.14 – 1.84 (m, 7H), 1.83 – 1.74 (m, 1H), 0.94 – 0.91

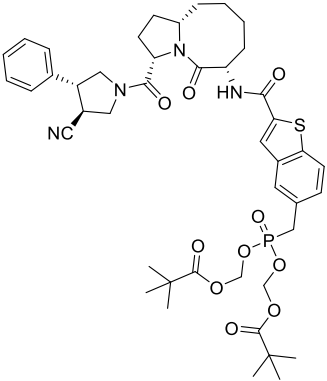
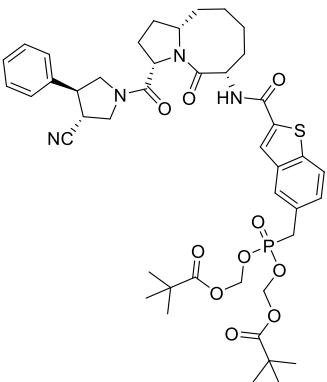
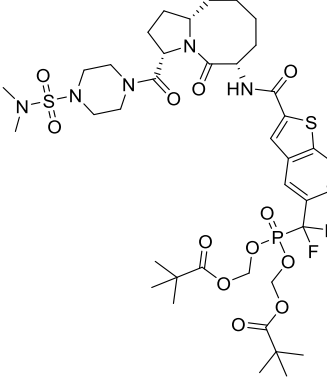
	il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)difluorometil)fosforil)bis(oxi))bis(etano-2,1-diilo))	 Pico de SFC 2 se usó para prueba biológica		(m, 12H)
136	butanotioato de S-(2-(((difluoro(2-(((3S,6S,9aS)-5-oxo-3-(3-(piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)octahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)oxi)etilo)		825.1 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.59 – 5.54 (m, 1H), 8.47 – 8.41 (m, 1H), 8.25 – 8.17 (m, 2H), 8.13 – 7.93 (m, 2H), 7.70 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.50 – 7.32 (m, 3H), 7.27 – 7.20 (m, 1H), 7.16 – 7.14 (m, 2H), 4.79 – 4.75 (m, 1H), 4.73 – 4.67 (m, 1H), 4.62 – 4.50 (m, 2H), 4.49 – 4.36 (m, 1H), 4.34 – 4.23 (m, 2H), 4.11 – 3.97 (m, 3H), 3.14 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.53 – 2.44 (m, 2H), 2.37 – 2.26 (m, 1H), 2.20 – 2.06 (m, 2H), 2.05 – 1.81 (m, 7H), 1.67 – 1.54 (m, 2H), 0.93 – 0.86 (m, 3H)

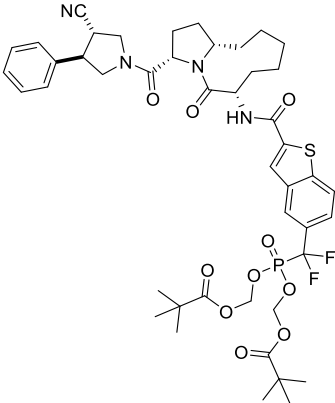
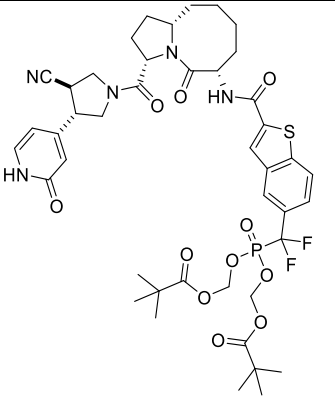
137	2,2-dimetilpropanoato de S-(2-(((2-(((3S,6S,10aS)-3-((3S,4R o 3R,4S)-3-ciano-4-fenilpirrolidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)difluorometil)(3-cianofenoxi)fosforil)oxi)etilo)	 Pico de SFC 2 se usó para prueba biológica	916.0 [M+H]⁺	¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ 8.20 – 8.13 (m, 1H), 8.07 – 7.94 (m, 2H), 7.79 – 7.60 (m, 2H), 7.60 – 7.55 (m, 1H), 7.54 – 7.43 (m, 3H), 7.42 – 7.28 (m, 5H), 5.08 – 4.99 (m, 1H), 4.61 – 4.57 (m, 1H), 4.40 – 4.19 (m, 4H), 4.10 – 3.92 (m, 1H), 3.82 – 3.32 (m, 4H), 3.16 – 3.04 (m, 2H), 2.35 – 2.20 (m, 1H), 2.13 – 1.96 (m, 5H), 1.89 – 1.60 (m, 6H), 1.15 (s, 9H)
138	butanotioato de S-(2-(((2-(((3S,6S,10aS)-3-((3S,4R o 3R,4S)-3-ciano-4-fenilpirrolidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-		902.1 [M+H]⁺	¹H NMR (400 MHz, metanol-<i>d</i>₄) δ 8.23 – 8.18 (m, 2H), 8.12 – 8.07 (m, 1H), 7.72 – 7.65 (m, 1H), 7.63 – 7.46 (m, 4H), 7.42 – 7.27 (m, 5H), 5.05 – 5.00 (m, 1H), 4.73 – 4.65 (m, 1H), 4.63 – 4.24 (m, 5H), 4.10 – 3.83 (m, 1H), 3.77 – 3.66 (m, 1H), 3.63 – 3.48 (m, 2H), 3.22 – 3.10 (m, 2H), 2.50 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.39 – 2.19 (m, 2H),

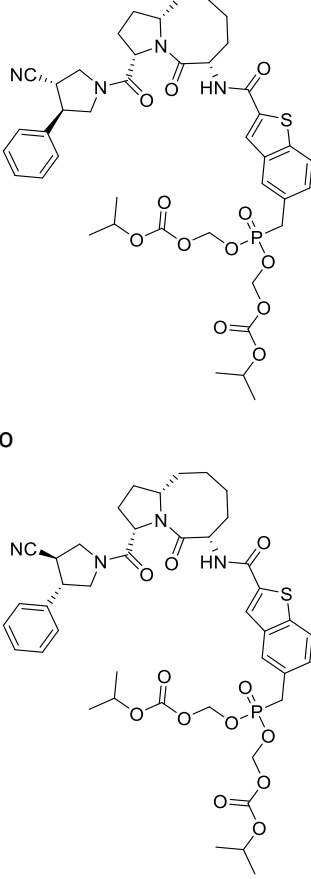
	5-il)difluorometil (3-cianofenoxi)fosforil)oxi)etilo)	 Pico de SFC 2 se usó para prueba biológica		2.10 – 1.94 (m, 6H), 1.92 – 1.76 (m, 2H), 1.74 – 1.54 (m, 4H), 0.90 (t, J = 7.3 Hz, 3H)
139	butanoato de S-(2-((((2-(((3S,6S,10aS)-3-((3S,4R o 3R,4S)-3-ciano-4-fenilpirrolidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)difluorometil)(piridin-3-iloxi)fosforil)oxi)etilo)	 Pico de SFC 2 se usó para prueba biológica	878.1 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, acetonitrilo- <i>d</i> ₃) δ 8.46 – 8.41 (m, 2H), 8.22 – 8.15 (m, 1H), 8.10 – 8.02 (m, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.75 – 7.60 (m, 2H), 7.60 – 7.52 (m, 1H), 7.45 – 7.26 (m, 6H), 5.09 – 4.98 (m, 1H), 4.66 – 4.49 (m, 1H), 4.42 – 4.18 (m, 4H), 4.12 – 3.95 (m, 1H), 3.85 – 3.32 (m, 4H), 3.13 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.49 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.38 – 2.21 (m, 1H), 2.12 – 1.96 (m, 5H), 1.84 – 1.51 (m, 8H), 0.88 (t, J = 7.3 Hz, 3H)

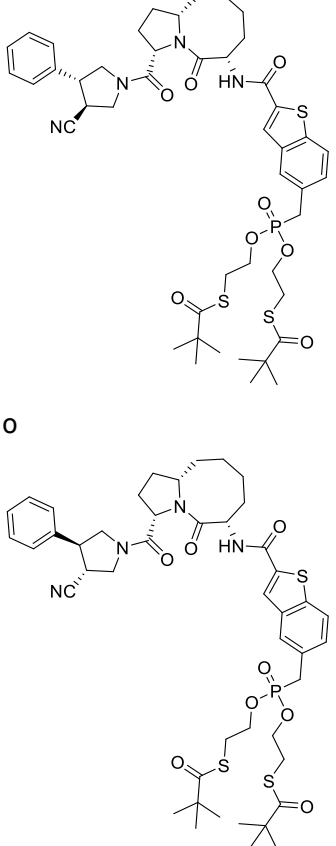
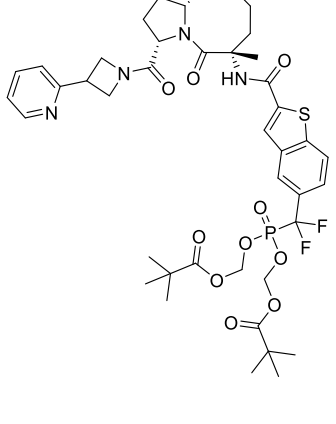
140	butanotioato de S-(2- (((difluoro(2- (((3S,6S,9aS)- 5-oxo-3-(3- (piridin-3- il)azetidina-1- carbonil)octahi dro-1H- pirrolo[1,2- a]azepin-6- il)carbamoil)be nzo[b]tiofen- 5- il)metil)(naftal en-1- iloxi)fosforil)ox i)etilo)		875.0 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.57 – 8.52 (m, 1H), 8.48 – 8.36 (m, 1H), 8.25 – 8.20 (m, 1H), 8.14 – 8.08 (m, 2H), 8.06 – 7.93 (m, 1H), 7.91 – 7.88 (m, 1H), 7.83 – 7.81 (m, 1H), 7.77 – 7.71 (m, 2H), 7.57 – 7.50 (m, 1H), 7.49 – 7.33 (m, 4H), 4.97 – 4.88 (m, 1H), 4.78 – 4.67 (m, 1H), 4.62 – 4.37 (m, 3H), 4.34 – 4.24 (m, 2H), 4.11 – 3.95 (m, 3H), 3.08 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.43 – 2.37 (m, 2H), 2.35 – 2.26 (m, 1H), 2.17 – 1.78 (m, 9H), 1.60 – 1.48 (m, 2H), 0.90 – 0.82 (m, 3H)
141	bis(2,2- dimetilpropan oato) de (((difluoro(2- (((3S,6S,10aR, Z)-3- (metil(fenil)car bamoil)-5-oxo- 1,2,3,5,6,7,10, 10a- octahidropirrol o[1,2- a]azocin-6- il)carbamoil)- 1H-indol-5- il)metil)fosforil		815.0 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.77 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.40 – 7.22 (m, 6H), 7.16 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.03 – 5.90 (m, 2H), 5.82 – 5.63 (m, 4H), 5.25 – 5.15 (m, 1H), 4.53 – 4.46 (m, 1H), 4.30 – 4.20 (m, 1H), 3.27 (s, 3H), 2.82 – 2.57 (m, 4H), 2.30 – 2.02 (m, 2H), 2.01 – 1.89 (m, 2H), 1.22 (d, J = 2.7 Hz, 18H)

	)bis(oxi))bis(m etileno)			
142	bis(2,2- dimetilpropan oato) de (((difluoro(2- (((3S,6S,10aS) -3- (metil(fenil)car bamoil)-5- oxodecahidrop irrolo[1,2- a]azocin-6- il)carbamoil)- 1H-indol-5- il)metil)fosforil)bis(oxi))bis(m etileno)		816.8 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.48 – 9.18 (m, 1H), 8.19 – 7.62 (m, 2H), 7.55 – 7.05 (m, 7H), 6.85 – 6.95 (m, 1H), 5.80 – 5.60 (m, 4H), 5.13 – 5.01 (m, 1H), 4.42 – 4.35 (m, 1H), 4.31 – 4.17 (m, 1H), 3.30 (d, J = 5.8 Hz, 3H), 2.22 – 1.71 (m, 12H), 1.22 (s, 18H)
143	bis(2,2- dimetilpropan oato) de (((2- (((3S,6S,10aS) -3-(<i>ret</i> (trans) -3-ciano-4- ciclohexilpirroli dina-1- carbonil)-5- oxodecahidrop irrolo[1,2- a]azocin-6- il)carbamoil)be nzo[b]tiofen- 5- il)difluorometil)fosforil)bis(ox		905.3 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.48 – 9.18 (m, 1H), 8.19 – 7.62 (m, 2H), 7.55 – 7.05 (m, 7H), 6.85 – 6.95 (m, 1H), 5.80 – 5.60 (m, 4H), 5.13 – 5.01 (m, 1H), 4.42 – 4.35 (m, 1H), 4.31 – 4.17 (m, 1H), 3.30 (d, J = 5.8 Hz, 3H), 2.22 – 1.71 (m, 12H), 1.22 (s, 18H)

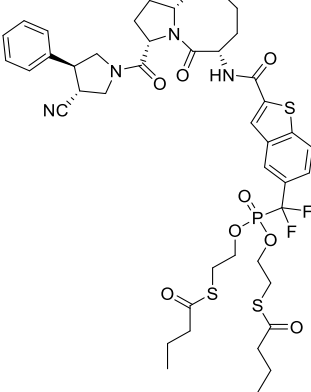
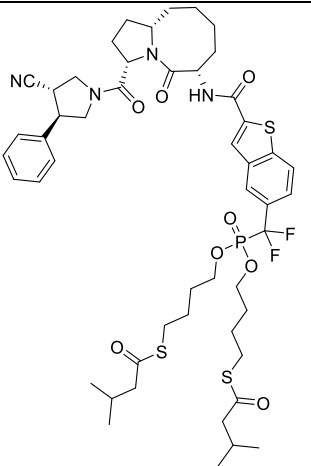
	i))bis(metileno)			
144	bis(2,2-dimetilpropanoato) de (((2-(((3S,6S,10aS)-3-((3S,4R)-3-ciano-4-fenilpirrolidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrolo[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosforil)bis(oxi))bis(metileno)	  Pico de SFC 2 se usó para síntesis y prueba biológica	863.3 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.77 – 7.61 (m, 3H), 7.33 – 7.27 (m, 8.0 Hz, 6H), 7.13 – 7.09 (m, 1H), 5.65 – 5.50 (m, 4H), 5.12 – 5.01 (m, 1H), 4.54 – 4.45 (m, 1H), 4.30 – 4.22 (m, 2H), 4.06 – 3.92 (m, 2H), 3.71– 3.56 (m, 2H), 3.30 – 3.25 (m, 2H), 3.17 – 3.05 (m, 1H), 2.12 (d, J = 17.9 Hz, 4H), 1.83 – 1.54 (m, 6H), 1.49 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 1.42 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 1.11 (s, 18H)
145	bis(2,2-dimetilpropanoato) de (((2-(((3S,6S,10aS)-3-(4-(N,N-dimetilsulfamoyl)piperazine-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrolo[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-		920.3 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.00 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.68 – 5.55 (s, 4H), 5.13 – 5.01 (m, 1H), 4.79 – 4.68 (m, 1H), 4.33 – 4.20 (m, 1H), 3.86 – 3.48 (m, 4H), 3.41 – 3.13 (m, 4H), 2.78 (s, 6H), 2.16 – 1.89 (m, 8H), 1.80 – 1.71 (m, 2H), 1.63 – 1.55 (m, 2H), 1.13

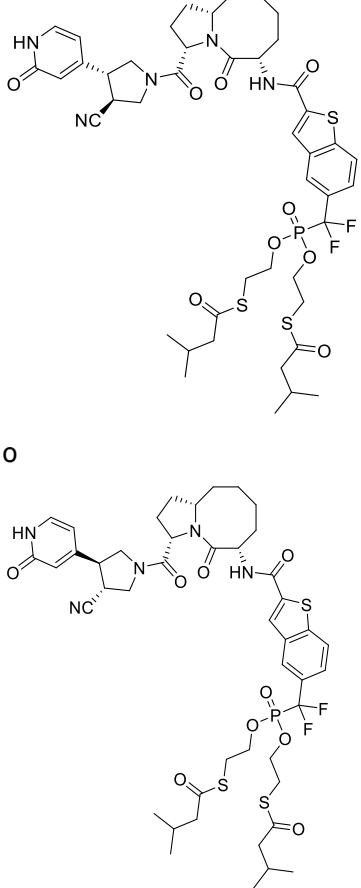
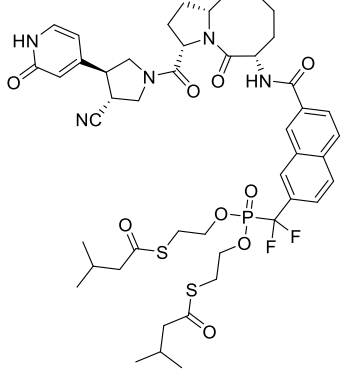
	5-il)difluorometil)fosforil)bis(oxi))bis(metileno)			(s, 18H)
146	bis(2,2-dimetilpropanoato) de (((2-(((3S,6S,11aS)-3-(<i>ret</i> (trans)-3-ciano-4-fenilpirrolidina-1-carbonil)-5-oxodecahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azonin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)difluorometil)fosforil)bis(oxi))bis(metileno)		913.3 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.12 – 8.03 (m, 1H), 7.98 – 7.88 (m, 1H), 7.87 – 7.77 (m, 1H), 7.67 – 7.59 (m, 1H), 7.44 – 7.28 (m, 5H), 7.02 – 6.80 (m, 1H), 5.77 – 5.69 (m, 2H), 5.69 – 5.61 (m, 2H), 5.38 – 5.25 (m, 1H), 4.66 – 4.57 (m, 1H), 4.32 – 4.22 (m, 1H), 4.09 – 3.96 (m, 1H), 3.85 – 3.51 (m, 2H), 3.36 – 3.08 (m, 1H), 2.28 – 2.08 (m, 5H), 2.03 – 1.87 (m, 4H), 1.87 – 1.82 (m, 2H), 1.79 – 1.73 (m, 2H), 1.70 – 1.55 (m, 3H), 1.20 (s, 18H)
147	bis(2,2-dimetilpropanoato) de (((2-(((3S,6S,10aS)-3-(<i>ret</i> -trans)-3-ciano-4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)pirrolidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrolo[1,2-		916.3 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.16 – 8.02 (m, 1H), 8.01 – 7.79 (m, 2H), 7.69 – 7.53 (m, 1H), 7.44 – 7.29 (m, 1H), 6.74 – 6.42 (m, 1H), 6.22 (s, 1H), 5.81 – 5.58 (m, 4H), 5.26 – 5.04 (m, 1H), 4.65 – 4.47 (m, 1H), 4.42 – 4.26 (m, 1H), 4.23 – 4.02 (m, 1H), 4.01 – 3.73 (m, 2H), 3.71 – 3.39 (m, 2H), 3.38 – 3.09 (m, 1H),

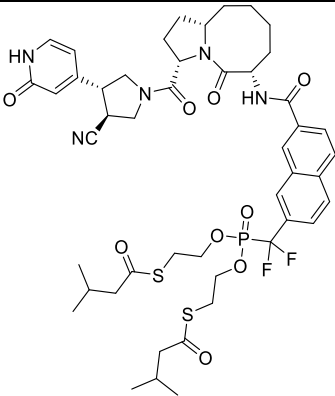
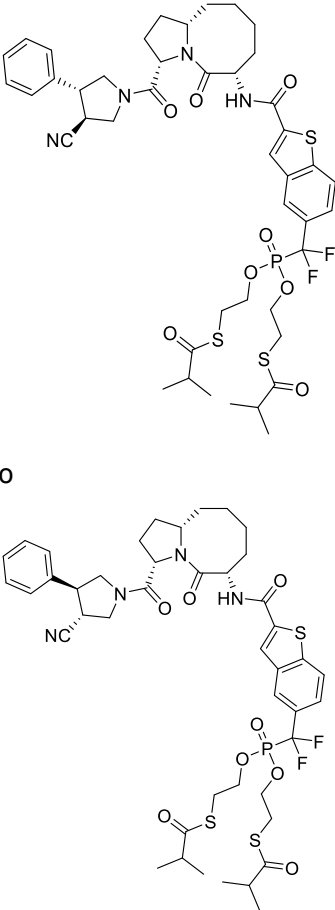
	a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)difluorometil)fosforil)bis(oxi))bis(metileno)			2.29 – 2.06 (m, 5H), 2.03 – 1.83 (m, 4H), 1.82 – 1.73 (m, 1H), 1.72 – 1.57 (m, 2H), 1.19 (s, 18H)
148	diisopropilobis(carbonato)de (((2-(((3S,6S,10aS)-3-((3S,4R-3R,4S)-3-ciano-4-fenilpirrolidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosforil)bis(oxi))bis(metileno)	 Pico de SFC 2 se usó para prueba biológica	867.3 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.79 – 7.75 (m, 3H), 7.41 – 7.30 (m, 7H), 5.68 – 5.54 (m, 4H), 5.21 – 5.09 (m, 1H), 4.96 – 4.83 (m, 2H), 4.61 – 4.50 (m, 1H), 4.40 – 4.31 (m, 2H), 4.09 – 3.92 (m, 2H), 3.78 – 3.63 (m, 2H), 3.39 (d, J = 22.4 Hz, 2H), 3.33 – 3.23 (m, 1H), 2.30 – 1.59 (m, 12H), 1.30 (d, J = 6.0 Hz, 12H)

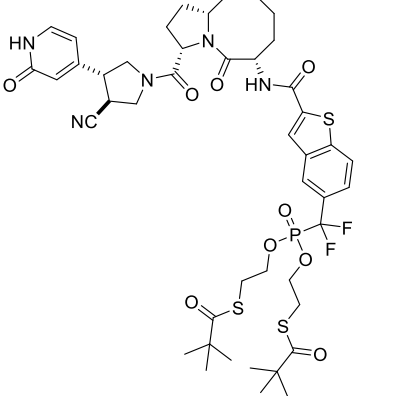
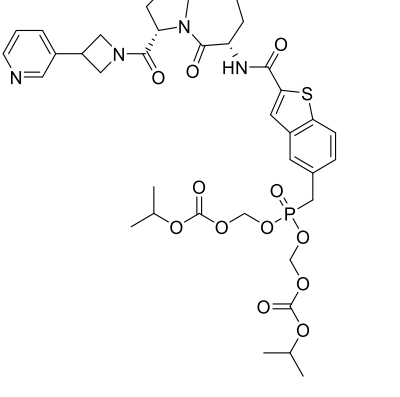
149	bis(2,2-dimetilpropanoato) de S,S'-((((2-(((3S,6S,10aS)-3-((3S,4R o 3R,4S)-3-ciano-4-fenilpirrolidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosforil)bis(oxi))bis(etano-2,1-diilo))	 Pico de SFC 2 se usó para prueba biológica	923.4 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.86 – 7.74 (m, 3H), 7.45 – 7.17 (m, 8H), 5.19 – 5.08 (m, 1H), 4.61 – 4.52 (m, 1H), 4.37 – 4.26 (m, 2H), 4.11 – 3.95 (m, 6H), 3.76 – 3.67 (m, 2H), 3.36 – 3.20 (m, 3H), 3.09 – 3.00 (m, 4H), 2.25 – 1.87 (m, 10H), 1.75 – 1.66 (m, 2H), 1.22 (s, 18H)
150	bis(2,2-dimetilpropanoato) de (((difluoro(2-(((3S,6S,10aS)-6-metil-5-oxo-3-(3-(piridin-2-il)azetidina-1-carbonil)decahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-		875.0 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.73 – 8.47 (m, 1H), 8.23 – 7.96 (m, 2H), 7.87 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.80 – 7.51 (m, 3H), 7.24 – 7.12 (m, 2H), 5.79 – 5.44 (m, 4H), 4.97 – 4.68 (m, 1H), 4.62 – 4.46 (m, 2H), 4.45 – 3.96 (m, 4H), 3.19 – 3.02 (m, 1H), 2.20 – 2.14 (m, 1H), 2.11 – 1.87 (m, 7H), 1.86 – 1.76 (m, 3H), 1.65 – 1.50 (m, 3H), 1.12 (s, 18H)

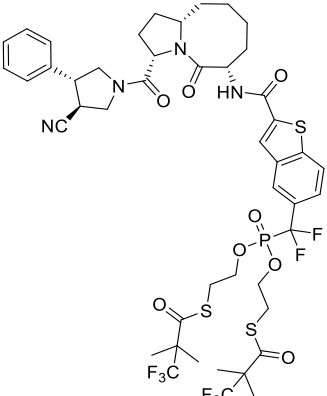
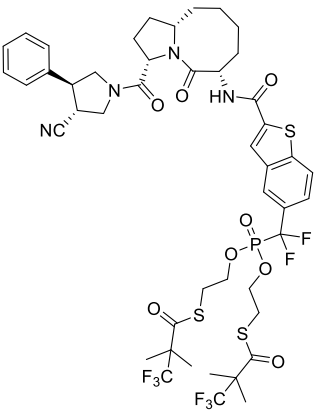
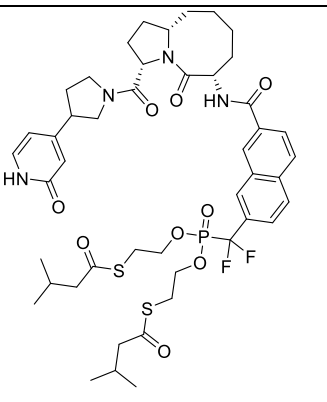
	5-il)metil)fosforil)bis(oxi))bis(m etileno)			
151	bis(2,2- dimetilpropan oato) de (((2- (((3S,6S,10aS) -3-(<i>re</i> /trans) -3-ciano-4- fenilpirrolidina -1-carbonil)-6- metil-5- oxodecahidrop irrolo[1,2- a]azocin-6- il)carbamoil)be nzo[b]tiofen- 5- il)difluorometil)fosforil)bis(ox i))bis(metileno)		913.3 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.35 – 7.99 (m, 4H), 7.68 – 7.25 (m, 6H), 5.90 – 5.32 (m, 4H), 4.69 – 4.50 (m, 2H), 4.33 – 3.69 (m, 6H), 2.88 – 2.72 (m, 1H), 2.34 – 1.61 (m, 12H), 1.54 – 1.41 (m, 2H), 1.20 – 1.06 (m, 18H)
152	dibutanotioato de S,S'-((((2- (((3S,6S,10aS) -3-((3S,4R o 3R,4S)-3- ciano-4- fenilpirrolidina -1-carbonil)-5- oxodecahidrop irrolo[1,2- a]azocin-6- il)carbamoil)be			¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.13 – 8.01 (m, 1H), 7.97 – 7.77 (m, 2H), 7.69 – 7.56 (m, 1H), 7.46 – 7.27 (m, 5H), 5.18 – 5.06 (m, 1H), 4.63 – 4.50 (m, 1H), 4.39 – 3.95 (m, 8H), 3.81 – 3.45 (m, 2H), 3.36 – 3.05 (m, 5H), 2.53 (t, J = 7.4 Hz, 4H), 2.31 – 1.95 (m, 7H), 1.91 – 1.80 (m, 2H), 1.78 – 1.60 (m, 7H), 0.94 (t, J =

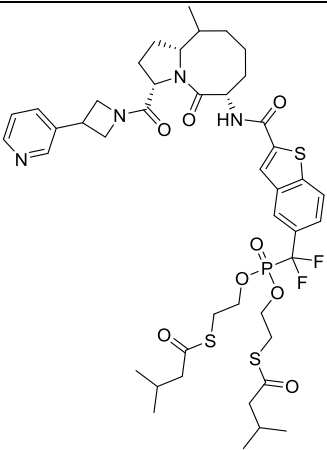
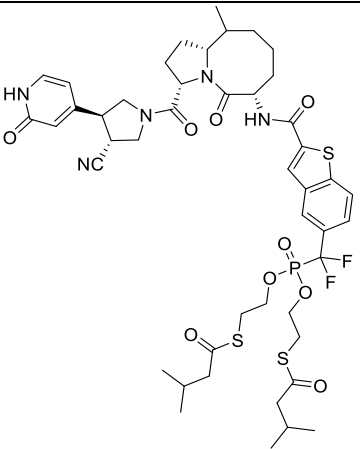
	nzo[b]tiofen-5-il)difluorometil)fosforil)bis(oxi))bis(etano-2,1-diilo))	 Pico de SFC 2 se usó para prueba biológica		7.4 Hz, 6H)
153	bis(3-metilbutanotioato) de S,S'-((((2-(((3S,6S,10aS)-3-((3S,4R o 3R,4S)-3-ciano-4-fenilpirrolidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)difluorometil)fosforil)bis(oxi))bis(butano-4,1-diilo))	 Pico de SFC 2 se usó para prueba biológica	1015.2 [M+H] ⁺	¹ H NMR: (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.10 – 8.04 (m, 1H), 7.96 – 7.90 (m, 1H), 7.87 y 7.84 (s, 1H), 7.66 – 7.60 (m, 1H), 7.44 – 7.21 (m, 6H), 5.18 – 5.06 (m, 1H), 4.61 – 4.50 (m, 1H), 4.38 – 4.23 (m, 2H), 4.21 – 3.95 (m, 6H), 3.80 – 3.45 (m, 2H), 3.45 – 3.12 (m, 1H), 2.85 (t, J = 7.1 Hz, 4H), 2.41 (d, J = 7.1 Hz, 4H), 2.28 – 1.92 (m, 8H), 1.90 – 1.56 (m, 14H), 0.94 (d, J = 6.7 Hz, 12H)

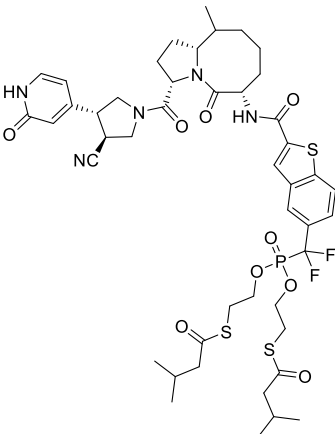
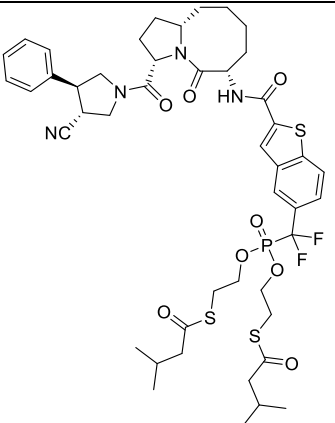
154	bis(3-metilbutanotioato) de S,S'-((((2-(((3S,6S,10aS)-3-((3S,4R o 3R,4S)-3-ciano-4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)pirrolidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrolo[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)difluorometil)fosforil)bis(oxi))bis(etano-2,1-diilo))	 o Pico de SFC 2 se usó para prueba biológica	976.3 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.17 – 7.83 (m, 1H), 7.69 – 7.54 (m, 1H), 7.44 – 7.30 (m, 1H), 6.80 – 6.49 (m, 1H), 6.38 – 6.17 (m, 1H), 5.18 – 5.05 (m, 1H), 4.63 – 4.46 (m, 1H), 4.44 – 4.31 (m, 1H), 4.31 – 4.06 (m, 6H), 4.04 – 3.92 (m, 1H), 3.84 – 3.60 (m, 2H), 3.56 – 3.04 (m, 6H), 2.48 – 2.37 (m, 4H), 2.30 – 2.03 (m, 9H), 2.02 – 1.87 (m, 3H), 1.85 – 1.74 (m, 1H), 1.65 (dd, J = 12.0, 6.7 Hz, 1H), 1.03 – 0.87 (m, 12H)
155	bis(3-metilbutanotioato) de S,S'-((((7-(((3S,6S,10aS)-3-((3R,4S o 3S,4R)-3-ciano-4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)pirrolidina-1-carbonil)-5-oxodecahidrop	 o	970.3 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.68 – 8.39 (m, 5H), 8.38 – 8.16 (m, 1H), 8.09 – 7.68 (m, 5H), 7.44 – 7.31 (m, 1H), 6.69 – 6.46 (m, 1H), 6.28 – 6.10 (m, 1H), 5.27 – 5.04 (m, 1H), 4.64 – 4.44 (m, 2H), 4.40 – 4.05 (m, 6H), 3.99 – 3.62 (m, 3H), 3.57 – 3.24 (m, 2H), 3.21 – 3.05 (m, 5H), 2.46 – 2.37 (m, 4H), 2.28 – 2.00 (m, 9H), 2.00 – 1.85 (m, 3H),

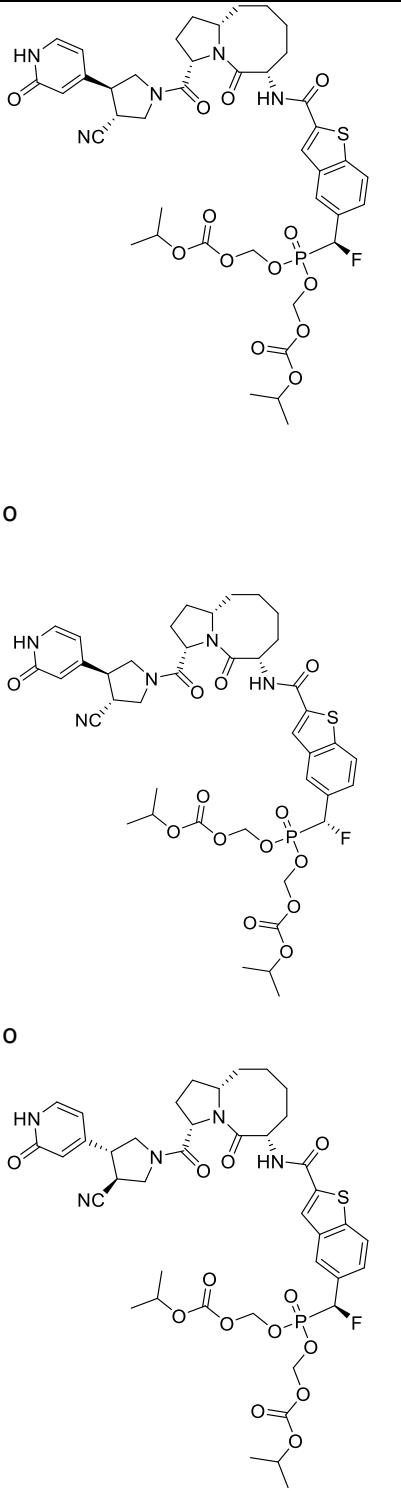
	irrolo[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)naftalen-2-il)difluorometil)fosforil)bis(oxi))bis(etano-2,1-diilo))	 Pico de SFC 1 se usó para prueba biológica		1.83 – 1.70 (m, 2H), 0.93 (d, J = 6.6 Hz, 12H)
156	bis(2-metilpropanotiato) de S,S'-((((2-(((3S,6S,10aS)-3-((3S,4R o 3R,4S)-3-ciano-4-fenilpirrolidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrolo[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzotiofen-5-il)difluorometil)fosforil)bis(oxi))bis(etano-2,1-diilo))	 Pico de SFC 2 se usó para prueba biológica	931.3 [M+H]⁺	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.99 – 8.85 (m, 1H), 8.35 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 8.25 – 8.07 (m, 2H), 7.67 – 7.26 (m, 6H), 5.07 – 4.83 (m, 1H), 4.57 – 4.51 (m, 1H), 4.36 – 3.53 (m, 11H), 3.14 – 3.11 m, 4H), 2.77 – 2.67 (m, 2H), 2.28 – 1.51 (m, 12H), 1.18 – 0.95 (m, 12H)

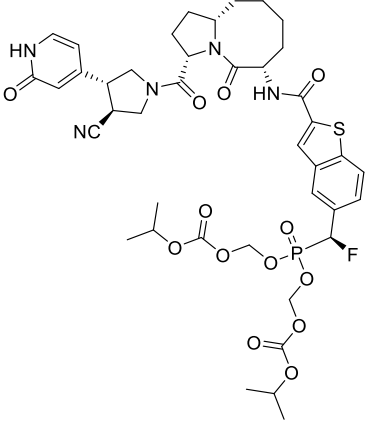
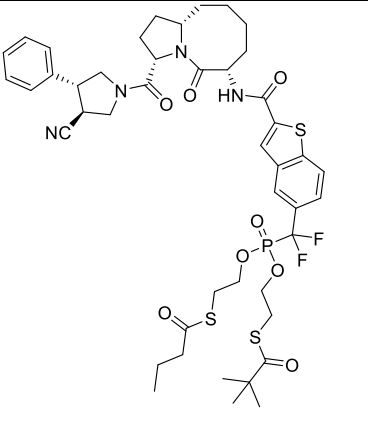
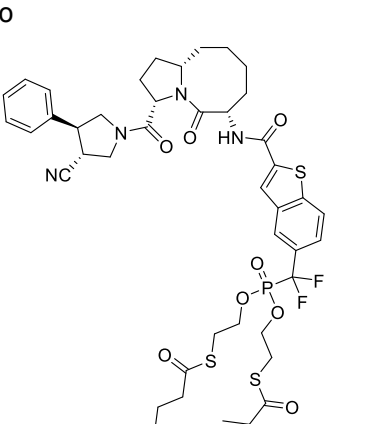
157	bis(2,2-dimetilpropanoato) de S,S'-((((2-(((3S,6S,10aS)-3-(<i>rel</i> (trans)-3-ciano-4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)pirrolidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrolo[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)difluorometil)fosforil)bis(oxi))bis(etano-2,1-diilo))		976.3 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.18 – 7.81 (m, 4H), 7.79 – 7.55 (m, 1H), 7.49 – 7.29 (m, 1H), 6.76 – 6.40 (m, 1H), 6.35 – 6.14 (m, 1H), 5.22 – 5.03 (m, 1H), 4.67 – 4.28 (m, 3H), 4.28 – 3.84 (m, 6H), 3.84 – 3.25 (m, 3H), 3.23 – 2.98 (m, 1H), 2.34 – 1.84 (m, 9H), 1.83 – 1.61 (m, 3H), 1.22 (s, 18H)
158	bis(carbonato) de diisopropilo (((((2-(((3S,6S,9aS)-5-oxo-3-(3-(piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)octahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-		814.9 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.83 – 8.45 (m, 2H), 7.99 – 7.34 (m, 7H), 5.64 – 5.59 (m, 4H), 5.05 – 3.92 (m, 10H), 3.53 – 3.30 (m, 2H), 2.41 – 2.07 (m, 6H), 1.98 – 1.69 (m, 4H), 1.30 (d, J = 5.3 Hz, 12H)

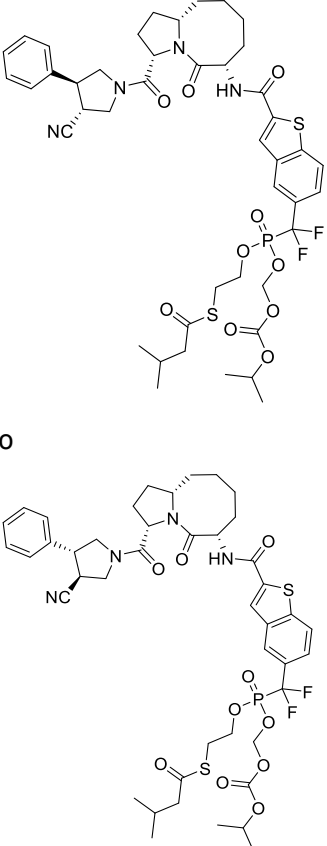
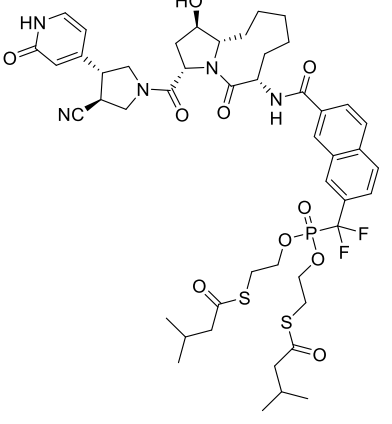
	il)metil)fosforil)bis(oxi))bis(m etileno))			
159	bis(3,3,3- trifluoro-2,2- dimetilpropan otioato) de S,S'-((((2- (((3S,6S,10aS) -3-((3S,4R o 3R,4S)-3- ciano-4- fenilpirrolidina -1-carbonil)-5- oxodecahidrop irrolo[1,2- a]azocin-6- il)carbamoil)be nzo[b]tiofen- 5- il)difluorometil)fosforil)bis(ox i))bis(etano- 2,1-diilo))	  Pico de SFC 2 se usó para prueba biológica	1067.3 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.07 (m, 1H), 7.97 – 7.81 (m, 2H), 7.64 – 7.60 (m, 1H), 7.42 – 7.30 (m, 6H), 5.20 – 5.10 (m, 1H), 4.58 – 4.55 (m, 1H), 4.31 4.25 (m, 2H), 4.26 – 4.18 (m, 3H), 4.16 – 3.96 (m, 3H), 3.79 – 3.47 (m, 2H), 3.12 – 3.14 (m, 4H), 2.31 – 2.06 (m, 5H), 1.92 – 1.62 (m, 8H), 1.46 (s, 12H), 1.26 (m, 2H)
160	bis(3- metilbutanotio ato) de S,S'- (((difluoro(7- (((3S,6S,10aS) -5-oxo-3-(3- (2-oxo-1,2- dihidropiridin- 4-il)pirrolidina- 1- carbonil)decah		945.4 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.48 – 8.42 (m, 1H), 8.22 – 8.19 (m, 1H), 8.01 – 7.91 (m, 3H), 7.76 – 7.74 (m, 1H), 7.76 – 7.41 (m, 2H), 6.89 – 6.49 (m, 2H), 5.20 – 5.17 (m, 1H), 4.61 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 4.39 – 4.35 (m, 1H), 4.27 – 4.14 (m, 5H), 3.86 – 3.67 (m, 2H), 3.58 – 3.36 (m, 2H), 3.20 –

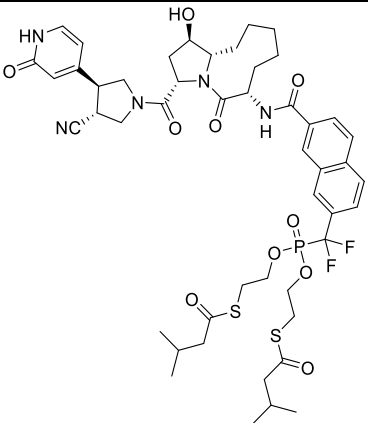
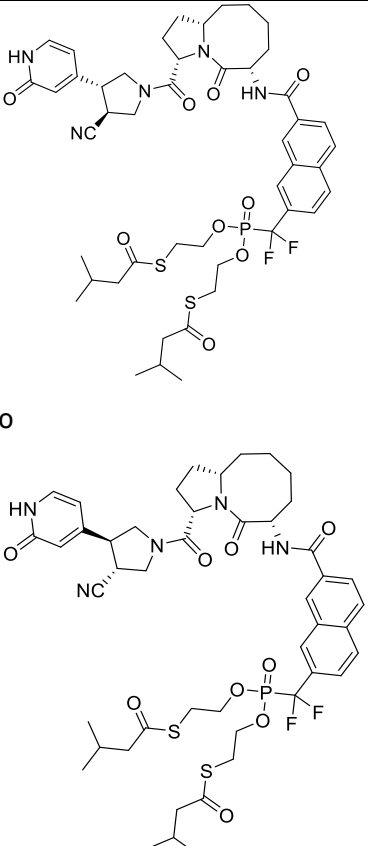
	idropirrolo[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)naftalen-2-il)metil)fosforil)bis(oxi))bis(etano-2,1-diilo))			3.08 (m, 4H), 2.46 – 2.20 (m, 5H), 2.16 – 2.01 (m, 10H), 1.99 – 1.66 (m, 5H), 0.93 (d, J = 6.6, 1.3 Hz, 12H)
161	bis(3-metilbutanotioato) de S,S'-((((difluoro(2-(((3S,6S,10aR)-10-metil-5-oxo-3-(3-(piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)decahidropirrolo[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosforil)bis(oxi))bis(etano-2,1-diilo))		934.9 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.00 – 8.84 (m, 1H), 8.69 – 8.52 (m, 1H), 8.24 – 8.09 (m, 2H), 8.08 – 7.84 (m, 2H), 7.83 – 7.60 (m, 2H), 7.60 – 7.37 (m, 1H), 5.09 – 4.73 (m, 1H), 4.72 – 4.33 (m, 3H), 4.29 – 4.01 (m, 6H), 4.01 – 3.79 (m, 1H), 3.24 – 3.05 (m, 4H), 2.46 – 2.40 (m, 4H), 2.32 – 2.20 (m, 3H), 2.20 – 1.95 (m, 7H), 1.95 – 1.76 (m, 2H), 1.73 – 1.66 (m, 2H), 0.97 – 0.93 (m, 12H), 0.93 – 0.89 (m, 3H)
162	bis(3-metilbutanotioato) de S,S'-((((2-(((3S,6S,10aR)-3-((3R,4S)-3-ciano-4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-		990.3 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.30 – 8.03 (m, 2H), 7.97 – 7.76 (m, 2H), 7.68 – 7.56 (m, 1H), 7.42 – 7.31 (m, 1H), 6.96 – 6.52 (m, 1H), 6.32 – 6.19 (m, 1H), 4.75 – 4.57 (m, 1H), 4.56 – 4.42 (m, 1H), 4.41 – 4.03 (m, 8H), 4.01 – 3.68 (m, 2H), 3.66 – 3.25 (m, 2H), 3.22 –

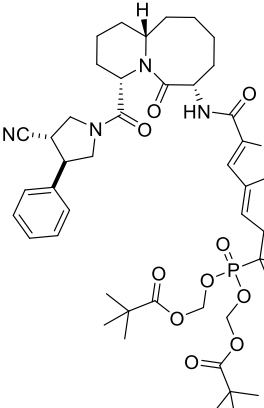
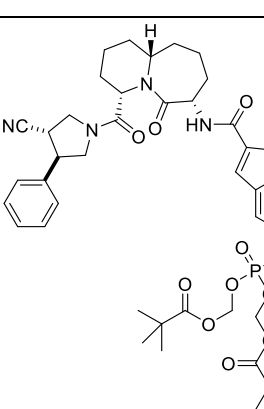
	4-il)pirrolidina-1-carbonil)-10-metil-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)difluorometil)fosforil)bis(oxi))bis(etano-2,1-diilo))	 Pico de SFC 2 se usó para prueba biológica		3.05 (m, 5H), 2.46 – 2.38 (m, 4H), 2.34 – 2.24 (m, 1H), 2.23 – 2.04 (m, 8H), 1.97 – 1.87 (m, 1H), 1.86 – 1.78 (m, 1H), 1.77 – 1.71 (m, 1H), 1.69 – 1.61 (m, 1H), 0.97 – 0.88 (m, 15H)
163	bis(3-metilbutanotioato) de S,S'-((((2-(((3S,6S,10aS)-3-((3R,4S)-3-ciano-4-fenilpirrolidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)difluorometil)fosforil)bis(oxi))bis(etano-2,1-diilo))	 Pico de SFC 2 se usó para prueba biológica	958.8 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.16 – 8.01 (m, 1H), 7.97 – 7.89 (m, 1H), 7.88 – 7.79 (m, 1H), 7.66 – 7.59 (m, 1H), 7.44 – 7.30 (m, 5H), 5.20 – 5.05 (m, 1H), 4.64 – 4.49 (m, 1H), 4.39 – 3.97 (m, 8H), 3.81 – 3.49 (m, 2H), 3.31 – 3.05 (m, 5H), 2.43 (d, J = 7.1 Hz, 4H), 2.30 – 2.10 (m, 6H), 2.09 – 1.76 (m, 6H), 1.72 – 1.61 (m, 2H), 0.94 (d, J = 6.7 Hz, 12H)

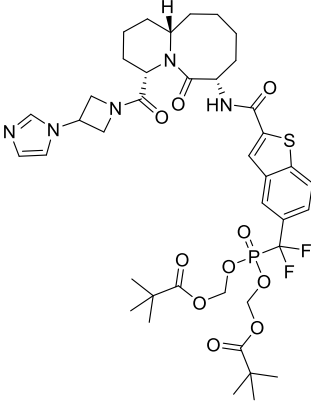
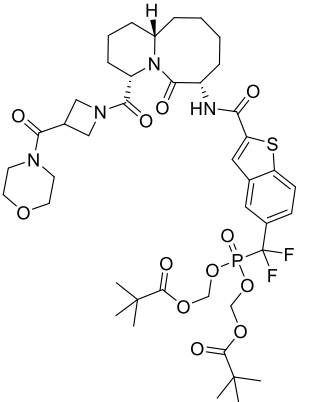
164	diisopropilo bis(carbonato) de (((S)-2- (((3S,6S,10aS) -3-((3R,4S o 3S,4R)-3- ciano-4-(2- oxo-1,2- dihidropiridin- 4-il)pirrolidina- 1-carbonil)-5- oxodecahidrop irrolo[1,2- a]azocin-6- il)carbamoil)be nzo[b]tiofen- 5- il)fluorometil)f osforil)bis(oxi))bis(metileno) o diisopropilo bis(carbonato) de (((R)-2- (((3S,6S,10aS) -3-((3R,4S o 3S,4R)-3- ciano-4-(2- oxo-1,2- dihidropiridin- 4-il)pirrolidina- 1-carbonil)-5- oxodecahidrop irrolo[1,2- a]azocin-6-		902.3 [M+H]⁺	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.99 – 7.92 (m, 1H), 7.91 – 7.79 (m, 2H), 7.64 – 7.29 (m, 3H), 7.03 – 6.73 (m, 1H), 6.70 – 6.53 (m, 1H), 5.90 (dd, J = 44.1, 6.9 Hz, 1H), 5.71 – 5.59 (m, 4H), 5.21 – 5.03 (m, 1H), 4.97 – 4.83 (m, 2H), 4.60 – 4.45 (m, 1H), 4.39 – 3.93 (m, 4H), 3.79 – 3.12 (m, 3H), 2.29 – 1.94 (m, 6H), 1.93 – 1.55 (m, 6H), 1.36 – 1.23 (m, 12H)
-------------------	--	---	------------------------------------	---

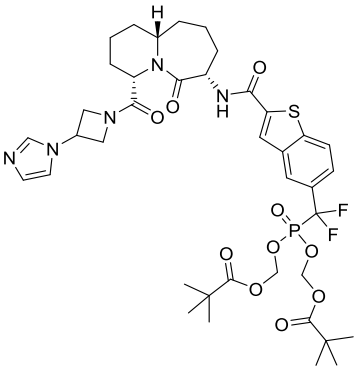
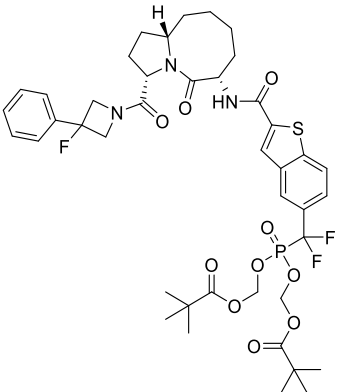
	il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)fosforil)bis(oxi)bis(metileno)  (Pico de SFC 1 se usó para prueba biológica, Pico 2 de bloque de construcción de fosfonato se usó para síntesis)		
165	butanotioato de S-(2-((((2-((((3S,6S,10aS)-3-((3S,4R o 3R,4S)-3-ciano-4-fenilpirrolidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrololo[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)difluorometil)(2-(pivaloitio)etoxi)fosforil)oxi)etilo)   Pico de SFC 2 se usó para prueba biológica	967.4 [M+Na]⁺	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.96 – 8.88 (m, 1H), 8.38 – 8.31 (m, 1H), 8.24 – 8.18 (m, 1H), 8.17 – 8.12 (m, 1H), 7.62 – 7.55 (m, 1H), 7.47 – 7.26 (m, 5H), 5.02 – 4.89 (m, 1H), 4.54 (q, J = 9.0 Hz, 1H), 4.36 – 3.90 (m, 7H), 3.86 – 3.77 (m, 1H), 3.70 – 3.47 (m, 2H), 3.34 – 3.24 (m, 1H), 3.17 – 3.06 (m, 4H), 2.57 – 2.50 (m, 2H), 2.33 – 2.22 (m, 1H), 2.13 – 1.76 (m, 8H), 1.69 – 1.47 (m, 5H), 1.16 – 1.13 (m, 9H), 0.88 – 0.81 (m, 3H)

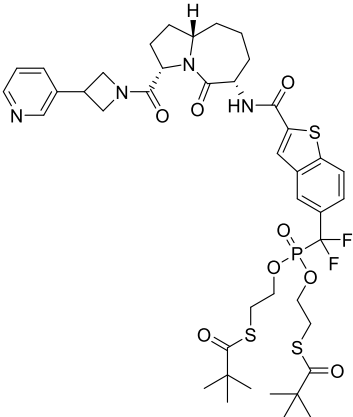
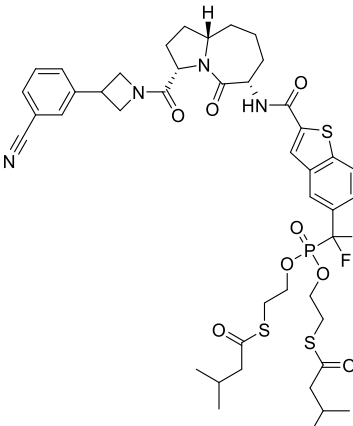
166	3-metilbutanotioato de S-(2-(((2-(((3S,6S,10aS)-3-((3R,4S)-3-ciano-4-fenilpirrolidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)difluorometil) (((isopropoxycarbonil)oxi)metoxi)fosforil)oxi)etilo)	 Pico de SFC 2 se usó para prueba biológica	931.3 [M+H]⁺	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.13 – 8.06 (m, 1H), 7.97 – 7.90 (m, 1H), 7.89 – 7.81 (m, 1H), 7.67 – 7.61 (m, 1H), 7.44 – 7.27 (m, 5H), 7.26 – 7.20 (m, 1H), 5.73 – 5.59 (m, 2H), 5.19 – 5.06 (m, 1H), 4.98 – 4.86 (m, 1H), 4.61 – 4.50 (m, 1H), 4.40 – 3.03 (m, 12H), 2.44 – 2.39 (m, 2H), 2.30 – 1.70 (m, 11H), 1.32 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 0.94 (d, J = 6.0 Hz, 6H)
167	bis(3-metilbutanotioato) de S,S'-((((7-(((1R,3S,6S,11aS)-3-((3S,4R)-3-ciano-4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)pirrolidina-1-carbonil)-1-hidroxi-5-oxodecahidro-		999.9 [M+H]⁺	¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8.44 – 8.40 (m, 1H), 8.28 – 8.05 (m, 2H), 7.98 – 7.61 (m, 4H), 7.16 (m, 1H), 6.50 – 6.42 (m, 1H), 6.12 – 5.95 (m, 1H), 5.36 – 5.10 (m, 1H), 4.97 – 4.73 (m, 1H), 4.32 – 3.97 (m, 8H), 4.02 – 3.90 (m, 1H), 3.60 – 3.19 (m, 2H), 3.17 – 3.11 (m, 4H), 3.09 – 3.01 (m, 1H), 2.57 – 2.43 (m, 1H), 2.43 – 2.40 (m, 4H), 2.26 – 2.20 (m, 1H), 2.16 – 2.11 (m,

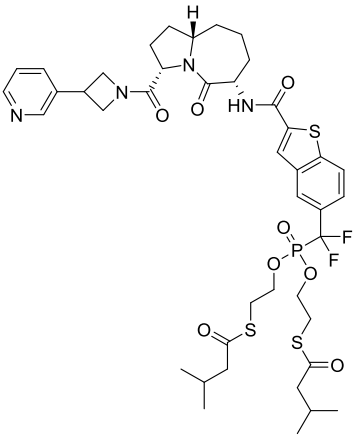
	1H-pirrol[1,2-a]azonin-6-il)carbamoil)naftalen-2-il)difluorometil)fosforil)bis(oxi))bis(etano-2,1-diilo))	 Pico de SFC 2 se usó para prueba biológica		5H), 1.92 – 1.62 (m, 8H), 0.94 – 0.91 (m, 12H)
168	bis(3-metilbutanotioato) de S,S'-((((7-(((3S,6S,10aS)-3-((3S,4R o 3R,4S)-3-ciano-4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)pirrolidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)naftalen-2-il)difluorometil)fosforil)bis(oxi))bis(etano-2,1-diilo))	 Pico de SFC 2 se usó para prueba biológica	970.4 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.55 – 8.41 (m, 2H), 8.35 – 8.15 (m, 1H), 8.09 – 7.68 (m, 5H), 7.47 – 7.27 (m, 2H), 6.79 – 6.43 (m, 1H), 6.37 – 6.11 (m, 1H), 5.27 – 5.04 (m, 1H), 4.61 – 4.47 (m, 1H), 4.44 – 4.12 (m, 7H), 4.11 – 3.89 (m, 1H), 3.79 – 3.42 (m, 2H), 3.30 – 3.07 (m, 5H), 2.49 – 2.35 (m, 4H), 2.30 – 2.05 (m, 7H), 2.05 – 1.65 (m, 9H), 1.04 – 0.84 (m, 12H)

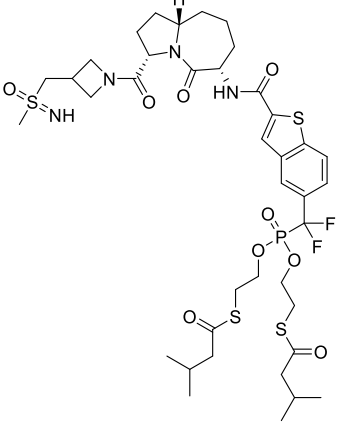
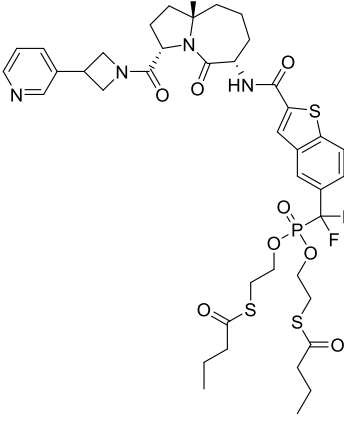
169	bis(2,2-dimetilpropanoato de (((2-(((4S,7S,11aS)-4-((<i>rel</i>-trans)-3-ciano-4-fenilpirrolidina-1-carbonil)-6-oxodecahidro-2H-pirido[1,2-a]azocin-7-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)difluorometil)fosforil)bis(oxii))bis(metileno))		911.0 [M-H]⁻	¹H NMR (600 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.09 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 7.93 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.88 – 7.78 (m, 1H), 7.62 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.53 – 7.29 (m, 6H), 5.73 (dd, J = 12.6, 5.0 Hz, 2H), 5.69 – 5.60 (m, 2H), 5.10 (s, 1H), 4.91 (dd, J = 7.7, 4.2 Hz, 1H), 4.37 – 4.21 (m, 2H), 4.15 – 3.78 (m, 3H), 3.72 – 3.61 (m, 1H), 3.27 – 3.13 (m, 1H), 2.22 (s, 1H), 1.93 (s, 3H), 1.83 (s, 4H), 1.69 (d, J = 37.4 Hz, 2H), 1.51 (q, J = 16.3, 12.6 Hz, 3H), 1.41 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 1.20 (s, 18H)
170	bis(2,2-dimetilpropanoato de (((2-(((4S,7S,10aS)-4-((<i>rel</i>-(trans)-3-ciano-4-fenilpirrolidina-1-carbonil)-6-oxodecahidropirido[1,2-a]azepin-7-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)difluorometil)fosforil)bis(oxii))bis(metileno))			¹H NMR (600 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.09 (s, 1H), 7.94 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.90 – 7.83 (m, 1H), 7.71 (app m, 1H), 7.63 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.50 – 7.30 (m, 5H), 5.78 – 5.69 (m, 2H), 5.65 (m, 2H), 5.07 – 4.96 (m, 2H), 4.58 – 4.07 (m, 1H), 4.07 – 3.99 (m, 2H), 3.90 – 3.62 (m, 2H), 3.58 – 3.17 (m, 1H), 2.61 – 2.39 (m, 1H), 2.28 – 2.07 (m, 1H), 1.92 (dt, J = 34.5, 17.1 Hz, 5H), 1.78 (s, 3H), 1.70 (s, 1H), 1.20 (s, 18H)

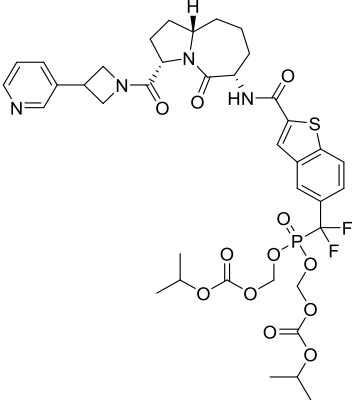
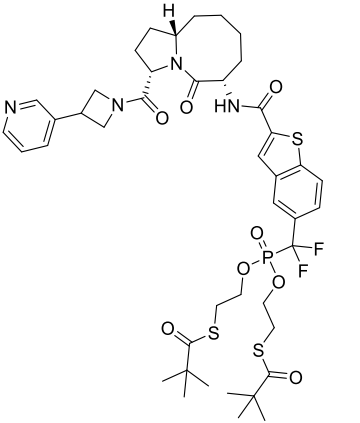
	)			
171	bis(2,2-dimetilpropanoato) de (((2-(((4S,7S,11aS)-4-(3-(1H-imidazol-1-il)azetidina-1-carbonil)-6-oxodecahidro-2H-pirido[1,2-a]azocin-7-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)difluorometil)fosforil)bis(oxi))bis(metileno)		864.4 [M+H] ⁺	¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.87 (s, 1H), 8.17 – 7.49 (m, 7H), 6.05 (s, 2H), 5.74 – 5.48 (m, 3H), 4.98 (s, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.39 (s, 1H), 4.24 (s, 1H), 4.06 (s, 1H), 2.41 (s, 1H), 2.18 (s, 1H), 1.84 (s, 5H), 1.45 (s, 4H), 1.34 – 0.88 (m, 18H)
172	bis(2,2-dimetilpropanoato) de (((difluoro(2-(((4S,7S,11aS)-4-(3-(morfolina-4-carbonil)azetidina-1-carbonil)-6-oxodecahidro-2H-pirido[1,2-a]azocin-7-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fosforil)bis(oxi))bis(metileno)		911.2 [M+H] ⁺	¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.05 (app. m, 1H), 7.99 – 7.86 (m, 1H), 7.86 – 7.76 (m, 1H), 7.63 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.54 (m, 1H), 5.72 (m, 2H), 5.69 – 5.59 (m, 2H), 5.18 – 5.06 (m, 1H), 4.78 (m, 1H), 4.68 (m, 1H), 4.60 – 4.41 (m, 1H), 4.27 (m, 2H), 4.16 – 4.04 (m, 1H), 3.75 – 3.60 (m, 7H), 3.57 (s, 1H), 1.99 – 1.77 (m, 6H), 1.77 – 1.59 (m, 3H), 1.59 – 1.28 (m, 5H), 1.23 – 1.18 (s, 18H)

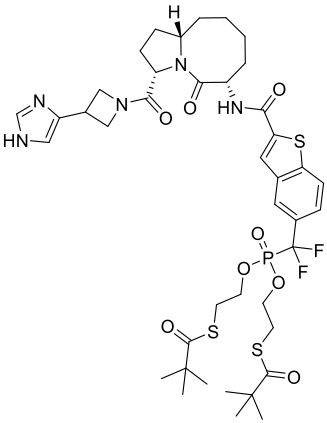
	il)metil)fosforil)bis(oxi))bis(m etileno)			
173	bis(2,2- dimetilpropan oato) de (((2- (((4S,7S,10aS) -4-(3-(1H- imidazol-1- il)azetidina-1- carbonil)-6- oxodecahidrop irido[1,2- a]azepin-7- il)carbamoil)be nzo[b]tiofen- 5- il)difluorometil)fosforil)bis(ox i))bis(metileno)		850.2 [M+H] ⁺	
174	bis(2,2- dimetilpropan oato) de (((difluoro(2- (((3S,6S,10aS) -3-(3-fluoro-3- fenilazetidina- 1-carbonil)-5- oxodecahidrop irrolo[1,2- a]azocin-6- il)carbamoil)be nzo[b]tiofen- 5-		878.2 [M+H] ⁺	¹ H NMR (600 MHz, DMSO- d ₆) δ 8.99 (dd, J = 17.9, 7.1 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 28.3 Hz, 1H), 8.20 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.46 (m, 6H), 5.81 – 5.64 (m, 4H), 4.98 – 4.86 (m, 2H), 4.67 (m, 1H), 4.41 – 4.31 (m, 2H), 4.27 (m, 2H), 2.20 (m, 1H), 2.09 – 2.00 (m, 1H), 1.90 – 1.74 (m, 6H), 1.64 (m, 1H), 1.59 (m, 1H), 1.50 (s, 1H), 1.10

	il)metil)fosforil)bis(oxi))bis(m etileno)			(s, 18H)
175	bis(2,2- dimetilpropan otioato) de S,S'- ((((difluoro(2- (((3S,6S,9aS)- 5-oxo-3-(3- (piridin-3- il)azetidina-1- carbonil)octahi dro-1H- pirrolo[1,2- a]azepin-6- il)carbamoil)be nzo[b]tiofen- 5- il)metil)fosforil)bis(oxi))bis(et ano-2,1-diilo))			¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.14 (s, 1H), 8.64 (d, J = 20.8 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.29 – 8.07 (m, 2H), 8.03 – 7.83 (m, 2H), 7.74 – 7.61 (m, 2H), 4.88 (m, 1H), 4.70 (m, 1H), 4.51 (m, 2H), 4.25 – 4.19 (m, 2H), 4.15 (m, 2H), 3.94 (m, 2H), 3.13 (m, 4H), 2.41 – 2.14 (m, 4H), 2.04 (m, 4H), 1.91 (m, 4H), 1.23 (s, 18H)
176	3- metilbutanotio ato de S-(2- (((2- (((3S,6S,9aS)- 3-(3-(3- cianofenil)azet idina-1- carbonil)-5- oxooctahidro- 1H-pirrolo[1,2- a]azepin-6- il)carbamoil)be		931.2 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.28 – 8.18 (m, 2H), 8.15 – 8.09 (m, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.79 – 7.73 (m, 1H), 7.70 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.68 – 7.62 (m, 1H), 7.60 – 7.49 (m, 1H), 4.93 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 4.78 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.70 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.63 – 4.54 (m, 2H), 4.41 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.26 – 4.16 (m, 4H), 4.11 –

	nzo[b]tiofen-5-il)difluorometil)(((3-metilbutanoil)tio)metoxi)fosforil)oxi)etilo)			4.07 (m, 1H), 4.05 – 3.94 (m, 1H), 3.17 – 3.07 (m, 4H), 2.81 (s, 1H), 2.22 – 2.15 (m, 4H), 2.10 – 1.96 (m, 7H), 1.94 – 1.80 (m, 4H), 1.24 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 0.93 (d, J = 4.8 Hz, 12H)
177	bis(3-metilbutanotioato) de S,S'-((((difluoro(2-(((3S,6S,9aS)-5-oxo-3-(3-(piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)octahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosforil)bis(oxi))bis(etano-2,1-diilo))		907.3 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.67 – 8.55 (m, 2H), 8.15 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.92 – 7.87 (m, 1H), 7.74 – 7.68 (m, 2H), 7.42 – 7.32 (m, 1H), 5.10 (m, 1H), 4.74 – 4.58 (m, 3H), 4.57 – 4.39 (m, 1H), 4.29 – 4.18 (m, 5H), 4.12 – 4.05 (m, 1H), 4.01 – 3.88 (m, 2H), 3.19 – 2.96 (m, 4H), 2.35 – 2.21 (m, 2H), 2.21 – 2.17 (m, 4H), 2.13 – 2.06 (m, 5H), 2.03 (s, 1H), 1.96 (t, J = 10.0 Hz, 2H), 1.86 – 1.70 (m, 2H), 0.95 (d, J = 6.4 Hz, 12H)

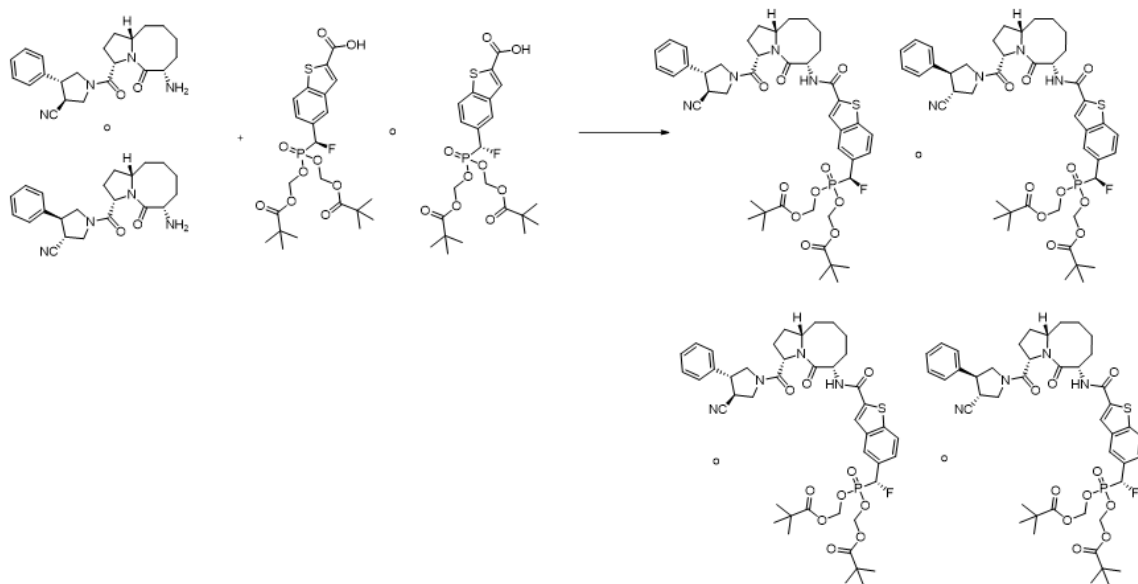
178	3-metilbutanotioato de S-(2-(((difluoro(2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-((S-metilsulfonimidoil)metil)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(((3-metilbutanoil)tio)metoksi)fosforil)oxi)etilo)		921 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.14 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.71 – 4.62 (m, 1H), 4.52 – 4.44 (m, 2H), 4.27 – 4.16 (m, 5H), 3.97 – 3.88 (m, 2H), 3.61 – 3.44 (m, 2H), 3.39 – 3.27 (m, 1H), 3.07 – 3.02 (m, 4H), 2.29 – 2.21 (m, 2H), 2.21 – 2.18 (m, 4H), 2.13 – 2.04 (m, 3H), 2.04 – 1.98 (m, 3H), 1.97 – 1.89 (m, 2H), 1.84 – 1.77 (m, 2H), 1.26 (s, 3H), 0.95 (d, J = 6.8 Hz, 12H), 0.91 – 0.82 (m, 2H)
179	dibutanotioato de S,S'-((((difluoro(2-(((3S,6S,9aS)-5-oxo-3-(3-(piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)octahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosforil)bis(oxi))bis(et		879.3 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.68 – 8.54 (m, 2H), 8.15 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.92 – 7.66 (m, 4H), 7.44 – 7.31 (m, 1H), 5.07 – 4.38 (m, 4H), 4.30 – 4.03 (m, 6H), 4.02 – 3.87 (m, 2H), 3.19 – 2.98 (m, 4H), 2.29 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 2.25 – 2.19 (m, 1H), 2.06 (d, J = 3.2 Hz, 4H), 1.96 (t, J = 10.0 Hz, 2H), 1.86 – 1.80 (m, 1H), 1.74 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 1.67 – 1.63 (m, 3H), 1.32 (m, 2H), 0.95 (t, J =

	ano-2,1-diilo))			7.2 Hz, 6H)
180	diisopropilo bis(carbonato) de (((difluoro(2- (((3S,6S,9aS)- 5-oxo-3-(3- (piridin-3- il)azetidina-1- carbonil)octahi dro-1H- pirrolo[1,2- a]azepin-6- il)carbamoil)be nzo[b]tiofen- 5- il)metil)fosforil)bis(oxi))bis(m etileno)		851.4 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.68 – 8.54 (m, 2H), 8.12 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.95 (m, 1H), 7.92 – 7.85 (m, 1H), 7.75 – 7.70 (m, 1H), 7.65 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.47 – 7.33 (m, 1H), 5.78 – 5.62 (m, 4H), 4.98 – 4.84 (m, 2H), 4.75 – 4.50 (m, 4H), 4.26 – 4.18 (m, 1H), 4.12 – 4.04 (m, 1H), 4.03 – 3.87 (m, 2H), 2.34 – 2.18 (m, 2H), 1.78 – 1.55 (m, 8H), 1.32 (d, J = 6.0 Hz, 12H)
181	bis(2,2- dimetilpropan otioato) de S,S'- (((difluoro(2- (((3S,6S,10aS) -5-oxo-3-(3- (piridin-3- il)azetidina-1- carbonil)decah idropirrolo[1,2 -a]azocin-6- il)carbamoil)be nzo[b]tiofen- 5- il)metil)fosforil		921.1 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, acetonitrilo-d ₃) δ 8.30 – 8.12 (m, 2H), 7.82 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.76 – 7.62 (m, 3H), 7.55 – 7.48 (m, 1H), 7.32 (app. t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.09 – 6.95 (m, 1H), 4.79 – 4.71 (m, 1H), 4.35 – 4.20 (m, 2H), 4.16 – 4.07 (m, 2H), 4.01 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.91 – 3.82 (m, 4H), 3.66 – 3.58 (m, 2H), 2.81 (t, J = 6.4 Hz, 4H), 1.85 – 1.76 (m, 4H), 1.53 – 1.45 (m, 3H), 1.45 – 1.24 (m, 5H), 0.88 (s, 18H)

	)bis(oxi))bis(etano-2,1-diilo))			
182	bis(2,2-dimetilpropanoato) de S,S'-((((2-(((3S,6S,10aS)-3-(3-(1H-imidazol-4-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)difluorometil)fosforil)bis(oxi))bis(etano-2,1-diilo))		910.3 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, acetonitrilo-d ₃) δ 8.11 (s, 1H), 8.04 – 7.96 (m, 2H), 7.77 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.89 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 5.07 – 4.97 (m, 1H), 4.46 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.42 – 4.36 (m, 1H), 4.32 – 4.07 (m, 7H), 4.00 – 3.78 (m, 2H), 3.10 (t, J = 6.2 Hz, 4H), 2.23 – 2.03 (m, 3H), 2.02 – 1.96 (m, 2H), 1.92 – 1.86 (m, 1H), 1.80 – 1.72 (m, 2H), 1.71 – 1.64 (m, 1H), 1.64 – 1.54 (m, 2H), 1.18 (s, 18H)

Procedimiento Representativo para Condiciones de Acoplamiento de Aminoácido de Ésteres de Ácidos Enlazadores con Núcleos de Aminoácido para Construcción de Análogos

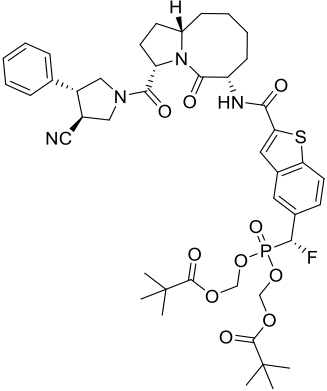
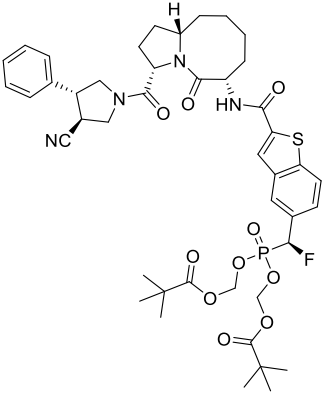
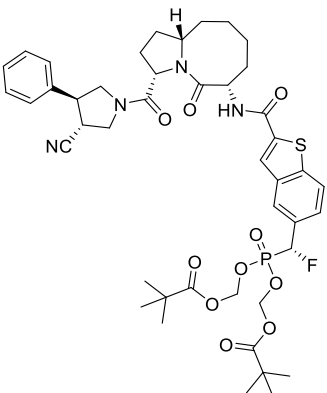
- 5 *Preparación de (((((R)- o (S)-2-(((3S,6S,10aS)-3-((3S,4R o 3R,4S)-3-ciano-4-fenilpirrolidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)fosforil)bis(oxi))bis(metileno) bis(2,2-dimetilpropanoato)) (183)*

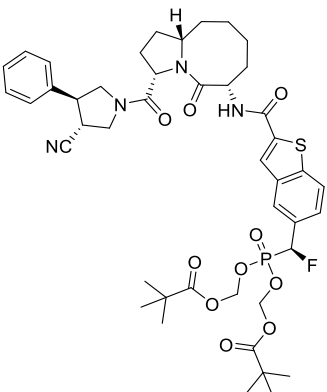
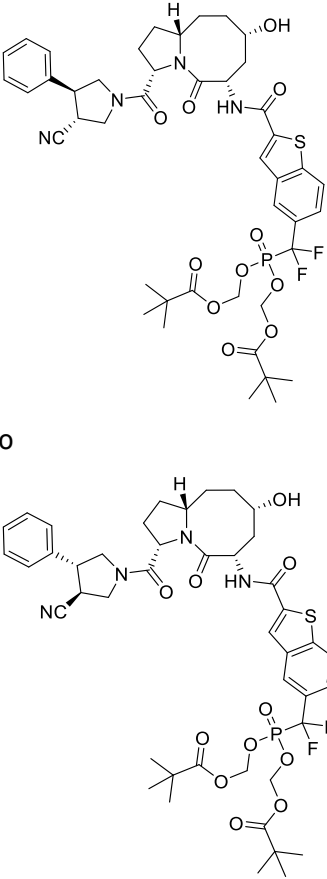


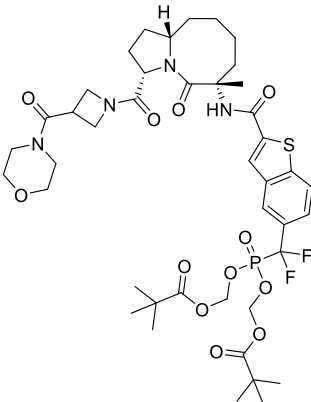
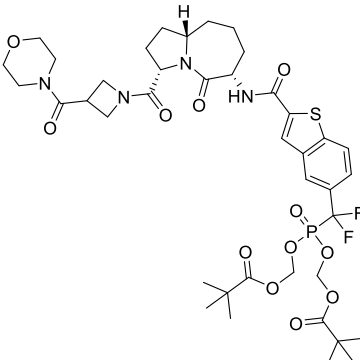
A una solución de ácido (3S,4R o 3R,4S)-1-[(3S,6S,10aS)-6-amino-5-oxo-decahidropirrollo[1,2-a]azocina-3-carbonil]-4-fenilpirrolidina-3-carbonitrilo (pico de pirrolidina 2) (45.6 mg, 120 μ mol, 1.2 eq), 5-[(S)-[bis(2,2-dimetilpropanoil)oxi]metoxi}fosforil](fluoro)metil]-1-benzotiofeno-2-carboxílico (pico de fosfonato 2) (51.8 mg, 0.10 mmol, eq) y N,N-diisopropiletilamina (104 μ L, 600 μ mol, 6 eq) en DMF (3 mL) se agregó HATU (45.6 mg, 120 μ mol, 1.2 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos y la solución se purificó subsecuentemente mediante cromatografía de fase inversa usando una columna C18 (gradiente 5% a 100% de acetonitrilo en agua) para generar 2,2-dimetilpropanoato de ({[(R)- o (S)-(2-{[(3S,6S,10aS)-3-[(3S,4R o 3R,4S)-3-ciano-4-fenilpirrolidina-1-carbonil]-5-oxo-decahidropirrollo[1,2-a]azocin-6-il]carbamoil}-1-benzotiofen-5-il)(fluoro)metil]}{(2,2-dimetilpropanoil)oxi]metoxi}fosforil)oxi)metilo (182) (36.4 mg, 0.04136 mmol, 41.3 %) como un sólido blanco. LCMS (ESI) m/z = 881.2 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, acetonitrilo- d_3) δ 8.03 – 7.91 (m, 3H), 7.56 – 7.46 (m, 2H), 7.46 – 7.29 (m, 5H), 5.99 (dd, J = 43.0, 7.8 Hz, 1H), 5.67 – 5.52 (m, 4H), 5.10 – 4.96 (m, 1H), 4.63 – 4.53 (m, 1H), 4.42 – 4.23 (m, 2H), 4.13 – 3.95 (m, 1H), 3.85 – 3.68 (m, 1H), 3.65 – 3.31 (m, 3H), 2.35 – 2.21 (m, 1H), 2.12 – 1.96 (m, 5H), 1.91 – 1.66 (m, 4H), 1.65 – 1.54 (m, 2H), 1.12 (s, 18H).

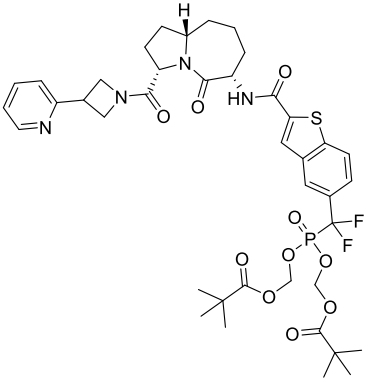
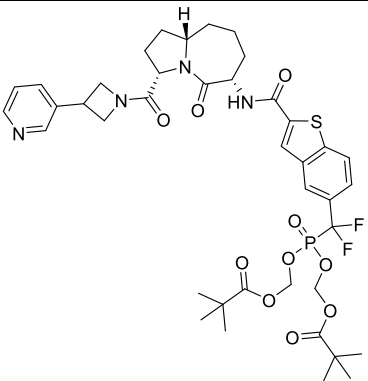
Los siguientes compuestos en el **Cuadro 37** se prepararon de conformidad con el procedimiento representativo descrito anteriormente para la síntesis de 2,2-dimetilpropanoato de ({[(R)- o (S)-(2-{[(3S,6S,10aS)-3-[(3S,4R o 3R,4S)-3-ciano-4-fenilpirrolidina-1-carbonil]-5-oxo-decahidropirrollo[1,2-a]azocin-6-il]carbamoil}-1-benzotiofen-5-il)(fluoro)metil]}{(2,2-dimetilpropanoil)oxi]metoxi}fosforil)oxi)metilo (182) y usando los materiales de partida y modificaciones apropiados.

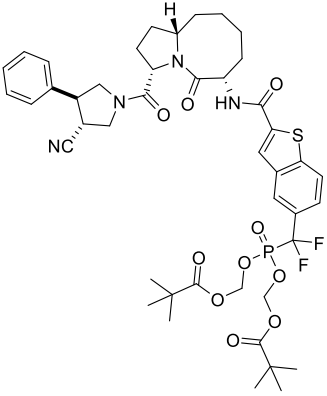
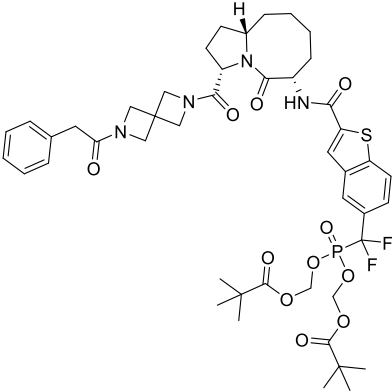
CUADRO 37

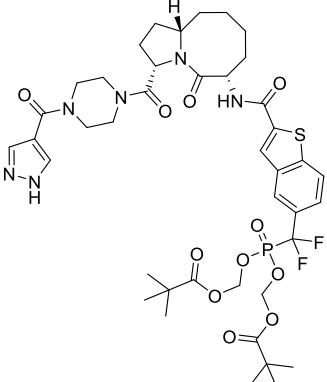
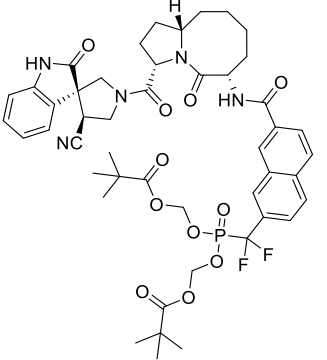
Compuesto	Nombre	Estructura	LCMS	NMR
184	bis(2,2-dimetilpropanoato) de (((S)- o (R)- (2-(((3S,6S,10aS)-3-((3S,4R o 3R,4S)-3-ciano-4-fenilpirrolidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrolo[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)fosforil)bis(oxi)bis(metileno)	  	881.2 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, acetonitrilo- <i>d</i> ₃) δ 8.02 – 7.95 (m, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.59 – 7.47 (m, 2H), 7.45 – 7.29 (m, 5H), 5.99 (dd, <i>J</i> = 44.7, 8.8 Hz, 1H), 5.65 – 5.54 (m, 4H), 5.11 – 4.93 (m, 1H), 4.63 – 4.51 (m, 1H), 4.44 – 4.22 (m, 2H), 4.13 – 3.93 (m, 1H), 3.84 – 3.68 (m, 1H), 3.67 – 3.29 (m, 3H), 2.39 – 2.20 (m, 1H), 2.13 – 1.96 (m, 5H), 1.90 – 1.67 (m, 4H), 1.65 – 1.50 (m, 2H), 1.10 (s, 18H)

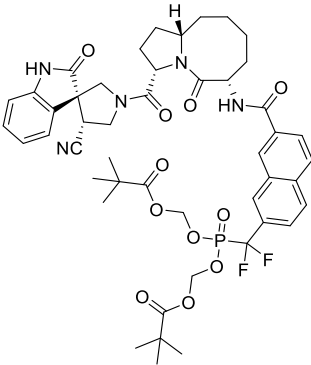
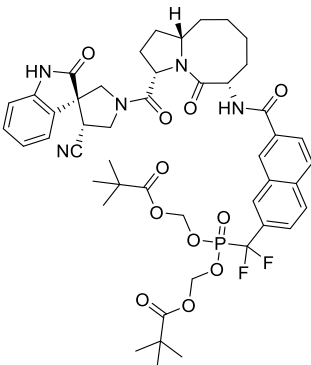
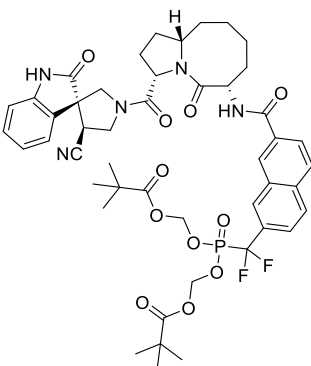
		 (Pico de SFC 2 se usó para prueba biológica, Pico 1 de bloque de construcción de fosfonato se usó para síntesis)		
185	bis(2,2-dimetilpropanoato) de (((2-(((3S,6S,8S,10aR)-3-((3R,4S o 3S,4R)-3-ciano-4-fenilpirrolidina-1-carbonil)-8-hidroxi-5-oxodecahidropirrololo[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)difluorometil)fosforil)bis(oxi))bis(metileno)	 Pico de SFC 1 se usó para prueba	915.4 [M+H]⁺	¹H NMR (400 MHz, acetonitrilo-<i>d</i>₃) δ 8.16 – 7.94 (m, 3H), 7.65 – 7.55 (m, 2H), 7.48 – 7.28 (m, 5H), 5.72 – 5.58 (m, 4H), 5.09 – 4.97 (m, 1H), 4.58 – 4.42 (m, 2H), 4.34 – 4.22 (m, 1H), 4.15 – 3.87 (m, 3H), 3.81 – 3.33 (m, 4H), 2.40 – 2.29 (m, 2H), 2.27 – 2.15 (m, 2H), 2.11 – 1.98 (m, 3H), 1.89 – 1.75 (m, 2H), 1.74 – 1.63 (m, 1H), 1.16 (s, 18H)

		biológica		
186	bis(2,2-dimetilpropanoato) de (((difluoro(2-(((3S,6S,10aS)-6-metil-3-(3-(morfolina-4-carbonil)azetidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrolo[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosforil)bis(oxi))bis(metileno)		911.3 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.17 – 8.03 (m, 1H), 8.00 – 7.91 (m, 1H), 7.88 – 7.78 (m, 1H), 7.69 – 7.59 (m, 1H), 5.77 – 5.61 (m, 4H), 4.74 – 4.64 (m, 1H), 4.63 – 4.53 (m, 1H), 4.52 – 4.37 (m, 1H), 4.35 – 4.24 (m, 1H), 4.20 – 4.03 (m, 1H), 3.92 – 3.44 (m, 5H), 3.42 – 3.24 (m, 2H), 3.22 – 2.79 (m, 1H), 2.31 – 2.19 (m, 1H), 2.18 – 2.05 (m, 2H), 2.05 – 1.94 (m, 2H), 1.88–1.85 (m, 1H), 1.72 (s, 3H), 1.70 – 1.58 (m, 5H), 1.55 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 1.42 – 1.29 (m, 2H), 1.20 (s, 18H)
187	bis(2,2-dimetilpropanoato) de (((difluoro(2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(morfolina-4-carbonil)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)be		883.4 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, metanol-d ₄) δ 8.19 – 8.04 (m, 1H), 7.97 – 7.82 (m, 2H), 7.70 – 7.60 (m, 1H), 5.88 – 5.48 (m, 4H), 4.77 – 4.49 (m, 3H), 4.44 – 4.25 (m, 1H), 4.24 – 4.06 (m, 1H), 4.00 – 3.81 (m, 1H), 3.78 – 3.50 (m, 7H), 3.40 – 3.17 (m, 2H), 2.34 (s, 2H), 2.10 – 1.78 (m, 9H), 1.21 (s, 18H)

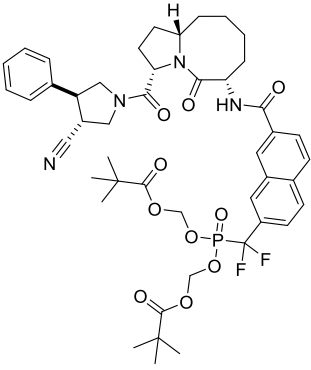
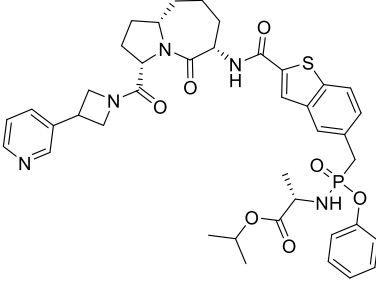
	nzo[b]tiofen-5-il)metil)fosforil)bis(oxi))bis(metileno)			
188	bis(2,2-dimetilpropanoato) de (((difluoro(2-(((3S,6S,9aS)-5-oxo-3-(3-(piridin-2-il)azetidina-1-carbonil)octahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosforil)bis(oxi))bis(metileno)		847.2 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.69 – 8.60 (m, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.95 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.87 – 7.81 (m, 1H), 7.77 – 7.61 (m, 3H), 7.24 – 7.18 (m, 1H), 5.88 – 5.55 (m, 4H), 4.92 – 4.75 (m, 1H), 4.71 – 4.49 (m, 3H), 4.45 – 4.18 (m, 1H), 4.12 – 3.87 (m, 2H), 2.34 – 1.71 (m, 11H), 1.21 (s, 18H)
189	bis(2,2-dimetilpropanoato) de (((difluoro(2-(((3S,6S,9aS)-5-oxo-3-(3-(piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)octahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-		847.1 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.11 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.75 – 8.53 (m, 1H), 8.42 – 8.28 (m, 1H), 8.23 – 8.05 (m, 2H), 7.97 – 7.83 (m, 1H), 7.74 – 7.55 (m, 2H), 5.79 – 5.58 (m, 4H), 4.94 – 4.79 (m, 1H), 4.76 – 4.62 (m, 1H), 4.51 – 4.39 (m, 5H), 4.26 – 4.11 (m, 1H), 4.07 – 3.89 (m, 2H), 2.17 (s, 2H), 2.04 (dd, J = 12.0, 5.6

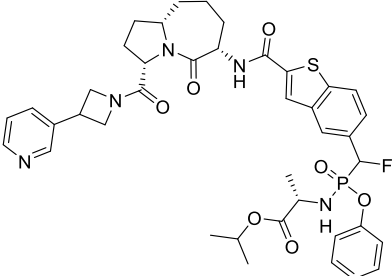
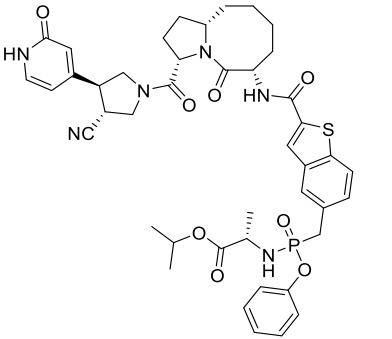
	il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosforil)bis(oxi))bis(metileno)			Hz, 3H), 1.92 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.21 (s, 18H)
190	bis(2,2-dimetilpropanoato) de (((2-(((3S,6S,10aS)-3-(<i>re</i> -trans)-3-ciano-4-fenilpirrolidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrolo[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)difluorometil)fosforil)bis(oxi))bis(metileno)		899.2 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.23 – 8.02 (m, 3H), 7.65 – 7.59 (m, 1H), 7.46 – 7.36 (m, 4H), 7.34 (s, 1H), 5.80 – 5.66 (m, 4H), 5.05 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.70 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.58 – 4.39 (m, 2H), 4.20 – 4.07 (m, 1H), 4.01 – 3.81 (m, 1H), 3.78 – 3.69 (m, 1H), 3.65 – 3.52 (m, 2H), 2.39 – 2.19 (m, 2H), 2.10 – 1.96 (m, 6H), 1.92 – 1.78 (m, 2H), 1.75 – 1.59 (m, 2H), 1.18 (s, 18H)
191	bis(2,2-dimetilpropanoato) de (((difluoro(2-(((3S,6S,10aS)-5-oxo-3-(6-(2-fenilacetil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptano-2-carbonil)decah		943.3 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.08 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.36 – 7.29 (m, 2H), 7.25 (s, 3H), 5.78 – 5.62 (m, 4H), 5.17 – 5.05 (m, 1H), 4.70 (dd, J = 16.0, 8.8 Hz, 1H), 4.37 – 4.12 (m, 8H), 4.10 – 3.98 (m, 1H), 3.48 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 2.18 – 2.04 (m, 4H),

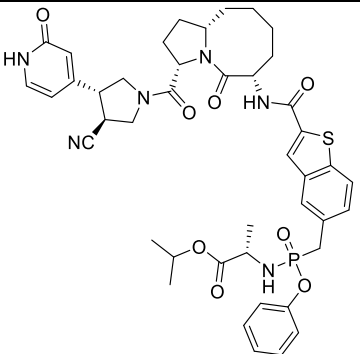
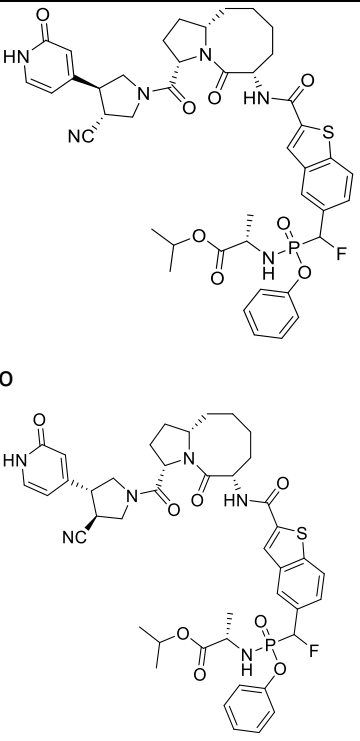
	idropirrololo[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosforil)bis(oxi))bis(metileno)			2.04 – 1.87 (m, 3H), 1.87 – 1.76 (m, 2H), 1.71 – 1.68 (m, 1H), 1.67 – 1.59 (m, 2H), 1.21 (s, 18H)
192	bis(2,2-dimetilpropanoato de (((2-(((3S,6S,10aS)-3-(4-(1H-pirazol-4-carbonil)piperazine-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrololo[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)difluorometil)fosforil)bis(oxi))bis(metileno)		907.1 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, acetone-d ₃) δ 8.08 (s, 1H), 8.01 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.79 – 7.74 (m, 2H), 7.57 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.71 – 5.58 (m, 4H), 5.03 (m, 1H), 4.82 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.37 – 4.24 (m, 1H), 3.78 – 3.54 (m, 8H), 2.23 (s, 1H), 2.16 – 2.13 (m, 2H), 2.04 – 1.97 (m, 2H), 1.91 – 1.87 (m, 1H), 1.77 (dd, J = 6.4, 11.6 Hz, 2H), 1.72 – 1.66 (m, 1H), 1.60 (dd, J = 12.4, 6.8 Hz, 2H), 1.32 – 1.25 (m, 1H), 1.15 (s, 18H)
193	bis(2,2-dimetilpropanoato de (((7-(((3S,6S,10aS)-3-((3S,4'S)-4'-ciano-2-oxoespiro[indolina-3,3'-		934.5 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.45 – 8.26 (m, 1H), 8.25 – 8.14 (m, 1H), 8.00 – 7.90 (m, 3H), 7.82 – 7.65 (m, 2H), 7.43 – 7.33 (m, 2H), 7.25 – 7.20 (m, 1H), 7.04 – 6.98 (m, 1H), 5.78 – 5.72 (m, 2H), 5.71 – 5.64 (m,

	pirrolidina]-1'- carbonil)-5- oxodecahidrop irrolo[1,2- a]azocin-6- il)carbamoil)na ftalen-2- il)difluorometil)fosforil)bis(ox i))bis(metileno) o bis(2,2- dimetilpropan oato) de (((7- (((3S,6S,10aS) -3-((3R,4'R)- 4'-ciano-2- oxoespiro[indo lina-3,3'- pirrolidina]-1'- carbonil)-5- oxodecahidrop irrolo[1,2- a]azocin-6- il)carbamoil)na ftalen-2- il)difluorometil)fosforil)bis(ox i))bis(metileno) o	o  o  o  (Pico de SFC 2 de bloque de	2H), 5.25 – 5.09 (m, 1H), 4.55 – 4.27 (m, 3H), 4.18 – 4.00 (m, 1H), 3.99 – 3.91 (m, 1H), 3.91 – 3.78 (m, 1H), 3.65 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 2.28 – 2.12 (m, 4H), 2.11 – 1.90 (m, 4H), 1.85 – 1.68 (m, 4H), 1.21 (s, 18H)
--	--	--	---

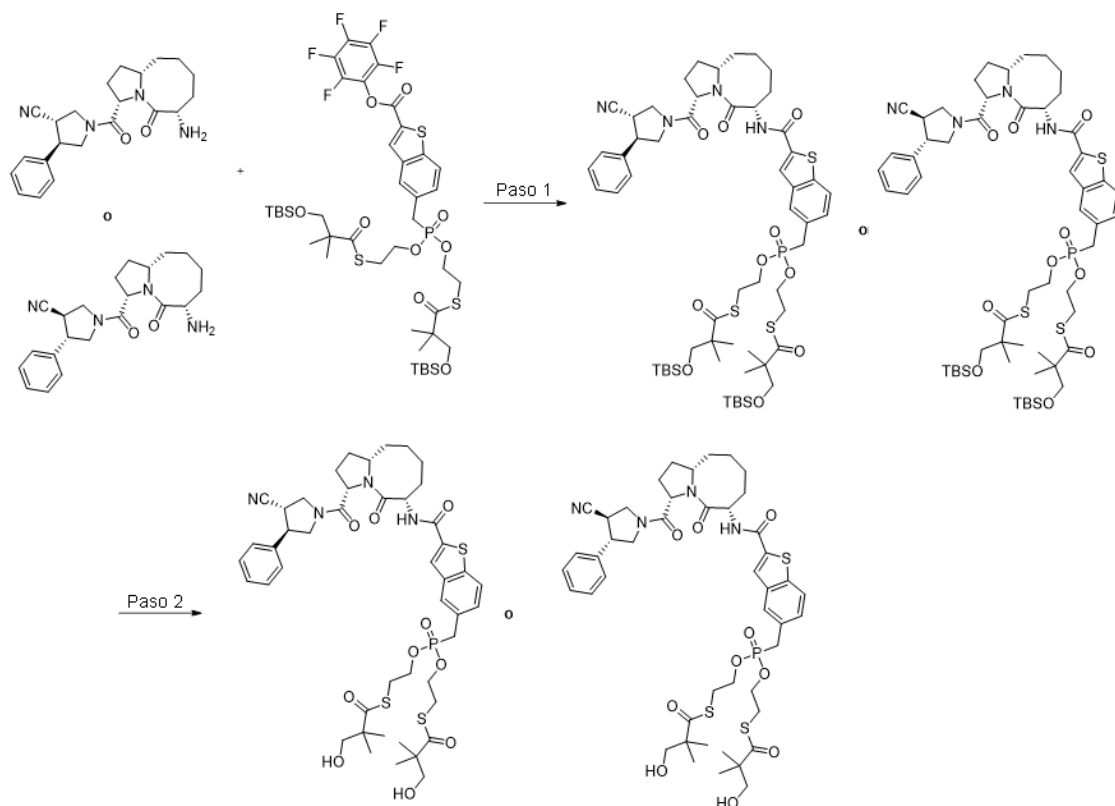
	bis(2,2-dimetilpropanoato) de (((7-(((3S,6S,10aS)-3-((3R,4'S)-4'-ciano-2-oxoespiro[indolina-3,3'-pirrolidina]-1'-carbonil)-5-oxodecahidropirrolo[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)naftalen-2-il)difluorometil)fosforil)bis(oxi))bis(metileno) o bis(2,2-dimetilpropanoato) de (((7-(((3S,6S,10aS)-3-((3S,4'R)-4'-ciano-2-oxoespiro[indolina-3,3'-pirrolidina]-1'-carbonil)-5-oxodecahidropirrolo[1,2-	construcción de pirrolidina usado para síntesis y prueba biológica)		
--	---	--	--	--

	a]azocin-6-il)carbamoil)naftalen-2-il)difluorometil)fosforil)bis(oxi))bis(metileno)			
194	bis(2,2-dimetilpropanoato) de (((((7-(((3S,6S,10aS)-3-(<i>ret</i> (trans)-3-ciano-4-fenilpirrolidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrolo[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)naftalen-2-il)difluorometil)fosforil)bis(oxi))bis(metileno)		893.3 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.64 – 8.52 (m, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.13 – 8.02 (m, 3H), 7.74 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.50 – 7.26 (m, 5H), 5.82 – 5.67 (m, 4H), 5.15 – 5.06 (m, 1H), 4.74 – 4.63 (m, 1H), 4.56 (s, 1H), 4.52 – 4.44 (m, 1H), 4.22 – 4.06 (m, 1H), 4.02 – 3.79 (m, 1H), 3.79 – 3.66 (m, 1H), 3.65 – 3.46 (m, 2H), 2.41 – 2.23 (m, 2H), 2.13 – 1.96 (m, 6H), 1.93 – 1.79 (m, 2H), 1.76 – 1.62 (m, 2H), 1.35 – 1.12 (m, 18H)
195	(((2-(((3S,6S,9aS)-5-oxo-3-(3-(piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)octahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-		772.4 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.84 – 8.70 (m, 1H), 8.61 – 8.52 (m, 1H), 8.51 – 8.39 (m, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.98 – 7.82 (m, 3H), 7.48 – 7.27 (m, 4H), 7.19 – 7.08 (m, 3H), 5.74 – 5.48 (m, 1H), 4.88 – 4.52 (m, 3H), 4.46 – 4.16 (m, 3H), 4.04 – 3.70 (m, 4H), 3.53 – 3.39 (m, 2H), 2.27 – 2.12 (m,

	5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de isopropilo			1H), 2.08 – 1.92 (m, 2H), 1.90 – 1.59 (m, 7H), 1.14 – 0.95 (m, 9H)
196	((fluoro(2-(((3S,6S,9aS)-5-oxo-3-(3-(piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)octahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de isopropilo		790.8 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.72 – 8.45 (m, 2H), 8.04 – 7.64 (m, 5H), 7.63 – 7.51 (m, 1H), 7.45 – 7.29 (m, 2H), 7.27 – 7.02 (m, 4H), 6.07 – 5.85 (m, 1H), 5.05 – 4.91 (m, 1H), 4.75 – 4.34 (m, 4H), 4.24 – 3.05 (m, 6H), 2.34 – 2.15 (m, 2H), 2.12 – 1.87 (m, 6H), 1.86 – 1.68 (m, 2H), 1.42 – 1.08 (m, 9H)
197	((((2-(((3S,6S,10aS)-3-((3R,4S)-3-ciano-4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)pirrolidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrolo[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-		841.3 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.60 (s, 1H), 8.87 – 8.67 (m, 1H), 8.25 – 8.15 (m, 1H), 8.00 – 7.90 (m, 1H), 7.90 – 7.83 (m, 1H), 7.48 – 7.36 (m, 2H), 7.36 – 7.26 (m, 2H), 7.18 – 7.09 (m, 3H), 6.41 – 6.30 (m, 1H), 6.29 – 6.17 (m, 1H), 5.71 – 5.50 (m, 1H), 4.99 – 4.88 (m, 1H), 4.85 – 4.73 (m, 1H), 4.59 – 4.50 (m, 1H), 4.36 – 4.19 (m, 2H), 3.95 – 3.42 (m, 7H), 3.24 –

	5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de isopropilo	 Pico de SFC 2 se usó para prueba biológica		3.15 (m, 1H), 2.34 – 2.18 (m, 1H), 2.10 – 2.02 (m, 1H), 1.92 – 1.74 (m, 6H), 1.64 – 1.51 (m, 2H), 1.24 – 1.15 (m, 1H), 1.14 – 0.94 (m, 10H)
198	(((2-(((3S,6S,10aS)-3-((3R,4S o 3S,4R)-3-ciano-4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)pirrolidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrolo[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de isopropilo	 Pico de SFC 1 se usó para prueba biológica	859.2 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.98 – 7.48 (m, 5H), 7.37 – 7.27 (m, 2H), 7.25 – 6.95 (m, 4H), 6.57 – 6.39 (m, 1H), 6.17 – 5.84 (m, 2H), 5.20 – 5.07 (m, 1H), 5.06 – 4.88 (m, 1H), 4.63 – 4.42 (m, 2H), 4.39 – 4.28 (m, 1H), 4.21 – 3.51 (m, 5H), 3.49 – 3.37 (m, 1H), 3.32 – 3.07 (m, 1H), 2.26 – 1.73 (m, 10H), 1.69 – 1.57 (m, 2H), 1.29 – 1.09 (m, 9H)

Bis(3-hidroxi-2,2-dimetilpropanotioato) de trifluoroacetato de S,S'-((((2-(((3S,6S,10aS)-3-((3S,4R o 3R,4S)-3-ciano-4-fenilpirrolidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrolo[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosforil)bis(oxi))bis(etano-2,1-diilo)) (199)



Paso 1: Preparación de bis(3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2,2-dimetilpropanotioato) de S,S'-((((2-(((3S,6S,10aS)-3-((3S,4R o 3R,4S)-3-ciano-4-fenilpirrolidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrólo[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosforil)bis(oxi))bis(etano-2,1-diilo))

Bis(3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2,2-dimetilpropanotioato) de S,S'-((((2-(((3S,6S,10aS)-3-((3S,4R o 3R,4S)-3-ciano-4-fenilpirrolidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrólo[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosforil)bis(oxi))bis(etano-2,1-diilo)) se preparó usando el procedimiento descrito para la síntesis de dibutanotioato de S,S'-((((2-(((3S,6S,10aS)-3-((3S,4R o 3R,4S)-3-ciano-4-fenilpirrolidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrólo[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosforil)bis(oxi))bis(etano-2,1-diilo)) y partiendo de 5-((bis(2-((3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2,2-dimetilpropanoil)tio)etoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de perfluorofenilo y (3S,4R o 3R,4S)-1-((3S,6S,10aS)-6-amino-5-oxodecahidropirrólo[1,2-a]azocina-3-carbonil)-4-fenilpirrolidina-3-carbonitrilo (Pico de SFC 2 se usó). El producto se purificó usando técnicas cromatográficas estándar.

La reacción con 5-((bis(2-(butiriltio)etoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de perfluorofenilo (25.0 mg, 25.3 μ mol, 1.0 eq) y (3S,4R o 3R,4S)-1-((3S,6S,10aS)-6-amino-5-oxodecahidropirrólo[1,2-a]azocina-3-carbonil)-4-fenilpirrolidina-3-carbonitrilo (9.62 mg, 25.3 μ mol, 1.0 eq) proporcionó bis(3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2,2-dimetilpropanotioato) de S,S'-((((2-

((((3S,6S,10aS)-3-((3S,4R o 3R,4S)-3-ciano-4-fenilpirrolidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosforil)bis(oxi))bis(etano-2,1-diilo)) (14.0 mg, 11.8 μ mol, 46.8% de rendimiento) como un aceite incoloro después de la purificación por prep-HPLC.

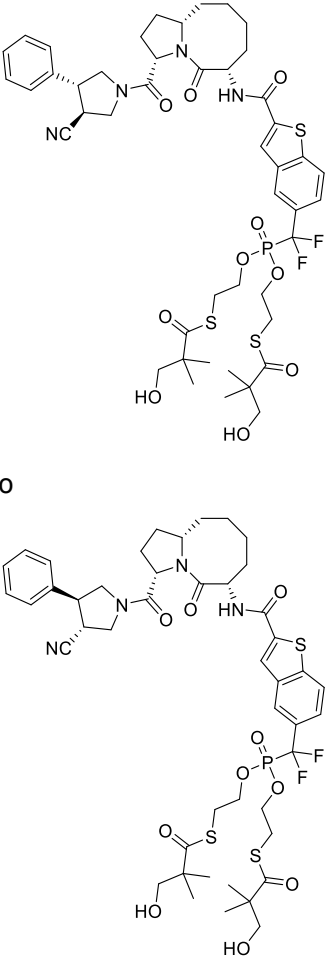
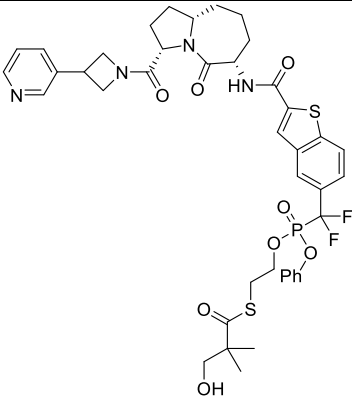
Paso 2: *Preparación de bis(3-hidroxi-2,2-dimetilpropanotioato) de trifluoroacetato de*

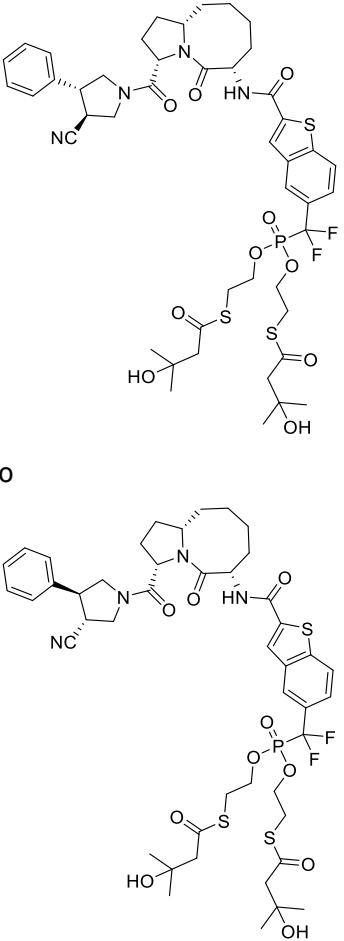
5 *S,S'-((((2-(((3S,6S,10aS)-3-((3S,4R o 3R,4S)-3-ciano-4-fenilpirrolidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosforil)bis(oxi))bis(etano-2,1-diilo)) (199)*

A una solución de bis(3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2,2-dimetilpropanotioato) de S,S'-
 10 (((2-(((3S,6S,10aS)-3-((3S,4R o 3R,4S)-3-ciano-4-fenilpirrolidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosforil)bis(oxi))bis(etano-2,1-diilo)) (14 mg, 11.8 μ mol, 1.0 eq) en CH₂Cl₂ (0.5 mL) se agregó TFA (13.4 mg, 118 μ mol, 10.0 eq). La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 0.5 horas y subsecuentemente se concentró *in vacuo*. El producto crudo se purificó previamente mediante cromatografía de columna seguido por purificación por prep-HPLC para proporcionar bis(3-hidroxi-2,2-dimetilpropanotioato) de
 15 trifluoroacetato de S,S'-((((2-(((3S,6S,10aS)-3-((3S,4R o 3R,4S)-3-ciano-4-fenilpirrolidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosforil)bis(oxi))bis(etano-2,1-diilo)) (199) (4.90 mg, 5.13 μ mol, 43.7% de rendimiento). LCMS ESI (m/z) = 955.0 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.77 (m, 1H), 8.21 (m, 1H), 7.98 – 7.91 (m, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.41 (m, 5H), 7.34 – 7.26 (m, 1H), 5.08 – 4.91 (m, 1H), 4.54 (m, 1H), 4.29 (m, 1H), 3.98 (m, 4H), 3.84 – 3.62
 20 (m, 3H), 3.47 – 3.38 (m, 8H), 3.04 (m, 4H), 2.30 – 2.22 (m, 1H), 1.84 (m, 6H), 1.59 (m, 3H), 1.24 (s, 2H), 1.10 (s, 12H)

Los siguientes compuestos en el **Cuadro 38** se prepararon usando el protocolo representativo descrito anteriormente para la síntesis bis(3-hidroxi-2,2-dimetilpropanotioato) de trifluoroacetato de S,S'-((((2-(((3S,6S,10aS)-3-((3S,4R o 3R,4S)-3-ciano-4-fenilpirrolidina-1-carbonil)-
 25 5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosforil)bis(oxi))bis(etano-2,1-diilo)) (199) y utilizando los materiales de partida y modificaciones apropiados.

CUADRO 38

Compuesto	Nombre	Estructura	LCMS	NMR
200	bis(3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoato) de S,S'-((((2-(((3S,6S,10aS)-3-((3S,4R-3R,4S)-3-ciano-4-fenilpirrolidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)difluorometil)fosforil)bis(oxi))bis(etano-2,1-diilo))	 Pico de SFC 2 se usó para prueba biológica	990.8 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.16 – 8.02 (m, 1H), 8.00 – 7.85 (m, 2H), 7.61 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.45 – 7.29 (m, 6H), 5.23 – 5.09 (m, 1H), 4.61 – 4.49 (m, 1H), 4.37 – 3.95 (m, 8H), 3.79 – 3.47 (m, 6H), 3.35 – 3.03 (m, 5H), 2.25 – 2.17 (m, 3H), 2.15 – 2.10 (m, 3H), 2.03 – 2.00 (m, 1H), 1.90 – 1.75 (m, 3H), 1.72 – 1.61 (m, 2H), 1.25 – 1.14 (m, 12H)
201	3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoato de S-((2-(((difluoro(2-(((3S,6S,9aS)-5-oxo-3-(3-(piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)octahi		854.9 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.87 – 8.51 (m, 2H), 8.15 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 8.05 – 7.84 (m, 3H), 7.77 – 7.63 (m, 2H), 7.48 – 7.29 (m, 3H), 7.22 – 7.12 (m, 3H), 5.02 – 4.44 (m, 5H), 4.32 – 4.16 (m, 3H), 4.09 – 3.88 (m, 2H), 3.53 (s, 2H), 3.16 – 2.99 (m, 2H), 2.32 – 2.16

	dro-1H- pirrolo[1,2- a]azepin-6- il)carbamoil)be nzo[b]tiofen- 5- il)metil)(fenoxi)fosforil)oxi)eti lo)			(m, 3H), 2.09 – 2.04 (m, 3H), 1.96 – 1.92 (m, 2H), 1.85 – 1.79 (m, 2H), 1.17 (dd, J = 5.8, 2.4 Hz, 6H)
202	bis(3-hidroxi- 3- metilbutanotio ato) de S,S'- ((((2- (((3S,6S,10aS) -3-((3S,4R o 3R,4S)-3- ciano-4- fenilpirrolidina -1-carbonil)-5- oxodecahidrop irrolo[1,2- a]azocin-6- il)carbamoil)be nzo[b]tiofen- 5- il)difluorometil)fosforil)bis(ox i))bis(etano- 2,1-diilo))	 Pico de SFC 2 se usó para prueba biológica	991.3 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.01 – 8.79 (m, 1H), 8.35 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 8.28 – 8.07 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.39 (m, 5H), 4.96 (s, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.60 – 4.48 (m, 1H), 4.39 – 3.91 (m, 8H), 3.88 – 3.77 (m, 1H), 3.70 – 3.50 (m, 2H), 3.12 (s, 4H), 2.66 (s, 4H), 2.27 (s, 1H), 2.07 – 1.54 (m, 11H), 1.17 (s, 12H)

Lista de Métodos de SFC:

Se muestra un listado de ciertas condiciones de SFC en el **Cuadro 39**.

CUADRO 39

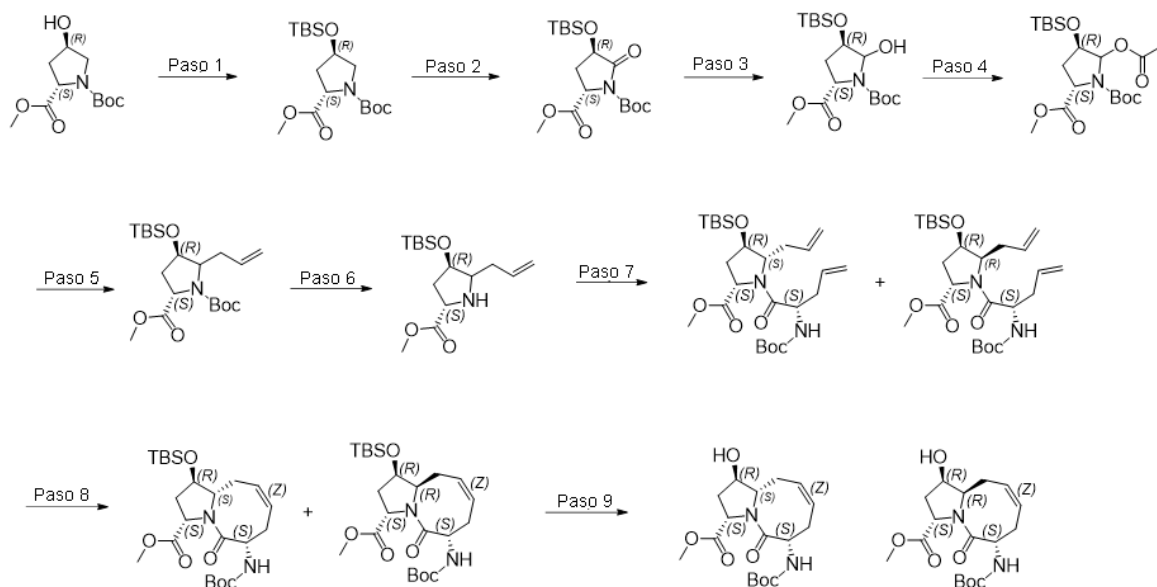
Método	Condiciones preparativas de SFC para separación	Usado para
1	Lux i-Celulosa-5 21.2 x 250 mm columna 5 μ m, temperatura de columna= 40°C, caudal 75 mL/min, 20% de MeOH, tiempo de ciclo: 5 min	(3S,6S,10aR)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)-9-hidroxi-5-oxodecahidropirrollo[1,2-a]azocina-3-carboxilato de metilo y (3S,6S,10aR)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)-8-hidroxi-5-oxodecahidropirrollo[1,2-a]azocina-3-carboxilato de metilo
2	ChiralCel OX, 250x21.2mm I.D., 5 μ m, A para CO ₂ y B para MeOH + 0.1% de NH ₄ OH, 40 mL/min	((1aS,3S,6S,8aR,9aR)-4-oxo-6-((S)-3-fenilpirrolidina-1-carbonil)decahidrooxireno[2,3-d]pirrolo[1,2-a]azocin-3-il)carbamato de terc-butilo y ((1aS,3S,6S,8aR,9aR)-4-oxo-6-((R)-3-fenilpirrolidina-1-carbonil)decahidrooxireno[2,3-d]pirrolo[1,2-a]azocin-3-il)carbamato de terc-butilo
3	ChiralPak R,R-WHELK, 250x21.2mm I.D., 5 μ m; Fase móvil: A para CO ₂ y B para MeOH + 0.1% de NH ₄ OH Gradiente: B 25%; caudal: 40 mL / min	((3S,6S,8R,9R,10aR)-9-hidroxi-8-metil-5-oxo-3-((S)-3-fenilpirrolidina-1-carbonil)decahidropirrollo[1,2-a]azocin-6-il)carbamato de terc-butilo y ((3S,6S,8S,9S,10aR)-8-hidroxi-9-metil-5-oxo-3-((S)-3-fenilpirrolidina-1-carbonil)decahidropirrollo[1,2-a]azocin-6-il)carbamato de terc-butilo
4	Lux i-Amilosa 3, 21.2 x 250 mm columna 5 μ m, 75 mL/min, 40% de MeOH	(R)-5-((dietoxifosforil)fluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de bencilo y (S)-5-((dietoxifosforil)fluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de bencilo
5	DAICEL CHIRALPAK AD 250 mm x 30 mm, 10 μ m, Fase móvil: Fase A para CO ₂ , y Fase B para Neu-IPA; Elución de gradiente: B en A 30%	((3S,6S,8R,9aR)-8-metil-5-oxo-3-(3-(piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)octahidro-1H-pirrollo[1,2-a]azepin-6-il)carbamato de terc-butilo y ((3S,6S,8S,9aR)-8-metil-5-oxo-3-(3-(piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)octahidro-1H-pirrollo[1,2-a]azepin-6-il)carbamato de terc-butilo
6	ChiralPak C-IG, 100 x4.6mm I.D., 5 μ m; Fase móvil: A para CO ₂ y B para metanol (0.05% de dietilamina); Gradiente:	Trans pirrolidinas: (3R,4S)-3-ciano-4-fenilpirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (3S,4R)-3-ciano-4-fenilpirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

	10% a 40% de B en 8 min; caudal: 2.5 mL/min; Contrapresión: 10,000 kPa (100 bar); Temperatura de columna: 40°C; Longitud de onda: 210 nm; Tiempo de ciclo: 2 min	(3R,4S)-3-ciano-4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (3S,4R)-3-ciano-4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo
7	Columna Lux-Celulosa-5 21.2 x 250 mm, columna 5 um, 3.7 mg/inj, concentración 36.9 mg/mL, Columna T = 40°C, caudal 75 mL/min, 15% de MeOH (con 0.1% de dietilamina), tiempo de ciclo: 4.9 min	(3S,4'S)-2-oxoespiro[indolina-3,3'-pirrolidina]-4'-carbonitrilo y (3R,4'R)-2-oxoespiro[indolina-3,3'-pirrolidina]-4'-carbonitrilo o (3S,4'R)-2-oxoespiro[indolina-3,3'-pirrolidina]-4'-carbonitrilo o (3R,4'S)-2-oxoespiro[indolina-3,3'-pirrolidina]-4'-carbonitrilo

Compuestos y Métodos Adicionales

Procedimientos para Síntesis de Núcleos:

- 5 **Síntesis de (1R,3S,6S,10aS,Z)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)-1-hidroxi-5-oxo-1,2,3,5,6,7,10,10a-octahidropirrolo[1,2-a]azocina-3-carboxilato de metilo y (1R,3S,6S,10aR,Z)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)-1-hidroxi-5-oxo-1,2,3,5,6,7,10,10a-octahidropirrolo[1,2-a]azocina-3-carboxilato de metilo**



Paso 1: (2S,4R)-4-((terc-butildimetilsilil)oxi)pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-(terc-butil) 2-metilo

A una solución de (2S,4R)-4-hidroxipirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-(terc-butil) 2-metilo (330 g, 1.35 mol, 1.00 eq) en DMF (2.50 L) se agregó imidazol (183 g, 2.69 mol, 2.00 eq) a 25°C bajo N₂. La mezcla se enfrió a 0°C y se agitó durante 0.50 hr. A la mezcla se agregó TBSCl (243 g, 1.61 mol, 198 mL, 1.20 eq) a 0°C y la mezcla se agitó a 0°C durante 0.5 hr. La mezcla se dejó
 5 calentar a 25°C y se agitó a 25°C durante 12 horas. TLC (éter de petróleo/acetato de etilo = 1/3) mostró que (2S,4R)-4-hidroxipirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-(terc-butil) 2-metilo (R_f = 0.50) se consumió completamente y se formó un nuevo punto mayor (R_f = 0.80). Se combinaron tres lotes. La mezcla se vertió en 15.0 L de agua y se extrajo con acetato de etilo (5.00 L * 2). La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ saturado (5.00 L * 2), NH₄Cl saturado (5.00 L * 2), salmuera (5.00 L), se secó sobre
 10 Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar (2S,4R)-4-((terc-butildimetilsilil)oxi)pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-(terc-butil) 2-metilo (1.54 kg, crudo) como aceite incoloro. ¹H NMR: (400 MHz, CDCl₃) δ 4.49 - 4.29 (m, 2H), 3.80 - 3.69 (m, 3H), 3.67 - 3.54 (m, 1H), 3.47 - 3.28 (m, 1H), 2.25 - 2.12 (m, 1H), 2.08 - 1.96 (m, 1H), 1.52 - 1.38 (m, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.07 (s, 6H).

Paso 2: Síntesis de (2S,4R)-4-((terc-butildimetilsilil)oxi)-5-oxopirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-(terc-butil) 2-metilo
 15

A una solución de NaIO₄ (250 g, 1.17 mol, 64.7 mL, 3.00 eq) en H₂O (2.20 L) se agregó RuO₂·H₂O (11.8 g, 77.9 mmol, 0.20 eq) a 25°C bajo N₂. La mezcla se agitó a 25°C durante 0.50 hr. A la mezcla se agregó una solución de (2S,4R)-4-((terc-butildimetilsilil)oxi)pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-(terc-butil) 2-metilo (140 g, 389 mmol, 1.00 eq) en acetato de etilo (1.20 L) a 25°C.
 20 La mezcla se agitó a 25°C durante 12 horas. TLC (éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1) mostró que (2S,4R)-4-((terc-butildimetilsilil)oxi)pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-(terc-butil) 2-metilo (R_f = 0.40) se consumió y se formó un nuevo punto mayor (R_f = 0.45). Se combinaron seis lotes. La mezcla se filtró. El filtrado se extrajo con acetato de etilo (10.0 L * 3). La capa orgánica combinada se lavó con Na₂S₂O₃ (10.0 L * 2), salmuera (10.0 L), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar
 25 (2S,4R)-4-((terc-butildimetilsilil)oxi)-5-oxopirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-(terc-butil) 2-metilo (822 g, crudo) como aceite amarillo. ¹H NMR: (400 MHz, CDCl₃) δ 4.60 - 4.57 (m, 1H), 4.45 - 4.40 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.39 - 2.34 (m, 1H), 2.25 - 2.17 (m, 1H), 1.51 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 0.18 (s, 3H), 0.13 (s, 3H).

Paso 3: Síntesis de (2S,4R)-4-((terc-butildimetilsilil)oxi)-5-hidroxipirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-(terc-butil) 2-metilo
 30

A una solución de (2S,4R)-4-((terc-butildimetilsilil)oxi)-5-oxopirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-(terc-butil) 2-metilo (450 g, 1.20 mol, 1.00 eq) en THF (1.35 L) se agregó LiBHET₃ (1 M, 1.33 L, 1.10 eq) a -78°C, entonces se agitó a -78°C durante 3 horas. TLC (éter de petróleo/acetato de etilo = 3/1) mostró (2S,4R)-4-((terc-butildimetilsilil)oxi)-5-oxopirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-(terc-butil) 2-metilo (R_f = 0.60) restante y los puntos deseados (R_f = 0.45, 0.50) se
 35

detectaron. La mezcla resultante se apagó mediante NaHCO_3 saturado (1000 mL), entonces se extrajo con acetato de etilo (1500 mL * 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron bajo vacío. *(2S,4R)-4-((terc-butildimetilsilil)oxi)-5-hidroxipirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-(terc-butil) 2-metilo* (450 g, crudo) se obtuvo como un aceite amarillo claro. ^1H NMR: (400 MHz, CDCl_3) δ 5.50 - 5.15 (m, 1H), 4.56 - 4.18 (m, 2H), 3.76 - 3.68 (m, 3H), 2.28 - 2.09 (m, 2H), 1.46 - 1.38 (m, 9H), 0.87 (d, J = 3.0 Hz, 9H), 0.10 - 0.04 (m, 6H).

Paso 4: Síntesis de (2S,4R)-5-acetoxi-4-((terc-butildimetilsilil)oxi)pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-(terc-butil) 2-metilo

A una solución de *(2S,4R)-4-((terc-butildimetilsilil)oxi)-5-hidroxipirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-(terc-butil) 2-metilo* (384 g, 1.02 mol, 1.00 eq), Ac_2O (156 g, 1.53 mol, 143 mL, 1.50 eq) y TEA (156 g, 1.54 mol, 215 mL, 1.51 eq) en DCM (2.00 L) se agregó DMAP (25.0 g, 204 mmol, 0.20 eq) a 25°C, entonces se agitó a 25°C durante 2 horas. TLC (éter de petróleo/acetato de etilo = 4/1) mostró *(2S,4R)-4-((terc-butildimetilsilil)oxi)-5-hidroxipirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-(terc-butil) 2-metilo* (R_f = 0.40, 0.45) se consumió y se detectó el punto deseado (R_f = 0.45, 0.55). La mezcla de reacción combinada se vertió en NaHCO_3 saturado (2000 mL) y se extrajo con DCM (1000 mL * 2). La fase orgánica combinada se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo/Acetato de etilo = 10/1, R_f = 0.45). *(2S,4R)-5-acetoxi-4-((terc-butildimetilsilil)oxi)pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-(terc-butil) 2-metilo* (220 g, 527 mmol, 51.5% de rendimiento, 100% de pureza) se obtuvo como un aceite amarillo claro. ^1H NMR: EW28523-2-P1A1 (400 MHz, CDCl_3) δ 6.17 (s, 1H), 4.56 - 4.37 (m, 1H), 4.14 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.18 - 2.07 (m, 5H), 1.45 (d, J = 6.8 Hz, 9H), 0.87 (s, 9H), 0.16 - 0.07 (m, 6H).

Paso 5: Síntesis de (2S,4R)-5-alil-4-((terc-butildimetilsilil)oxi)pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-(terc-butil) 2-metilo

A una solución de *(2S,4R)-5-acetoxi-4-((terc-butildimetilsilil)oxi)pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-(terc-butil) 2-metilo* (100 g, 239 mmol, 1.00 eq) en DCM (1.00 L) se agregó $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (85.1 g, 599 mmol, 74.0 mL, 2.50 eq) y aliltrimetilsilano (123 g, 1.08 mol, 172 mL, 4.50 eq) a -70°C bajo N_2 . La mezcla de reacción se agitó a -70°C durante 3 horas. LCMS (EW28523-3-P1A) mostró *(2S,4R)-5-acetoxi-4-((terc-butildimetilsilil)oxi)pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-(terc-butil) 2-metilo* se consumió y se detectó la masa detectada (RT = 1.153 minutos). La reacción se apagó mediante NaHCO_3 saturado (1000 mL), entonces se extrajo con DCM (1000 mL * 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron bajo vacío. *(2S,4R)-5-alil-4-((terc-butildimetilsilil)oxi)pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-(terc-butil) 2-metilo* (200 g, crudo) se obtuvo como un aceite amarillo. El producto crudo se usó para el siguiente paso sin purificación. LCMS: RT de producto = 1.153 minutos, m/z = 300.1 $[\text{M-Boc}]^+$. ^1H NMR: (400 MHz, CDCl_3) δ 5.97 - 5.74 (m, 1H), 5.17 - 4.95 (m, 1H), 4.67 - 3.94 (m, 3H), 3.81 - 3.70 (m, 3H), 2.65 - 2.42 (m, 1H), 2.37 - 2.15 (m,

1H), 2.12 - 1.92 (m, 2H), 1.60 - 1.36 (m, 8H), 0.92 - 0.83 (m, 9H), 0.09 - 0.03 (m, 6H)

Paso 6: Síntesis de (2S,4R)-5-alil-4-((terc-butildimetilsilil)oxi)pirrolidina-2-carboxilato de metilo

A una solución de (2S,4R)-5-alil-4-((terc-butildimetilsilil)oxi)pirrolidina-1,2-
 5 dicarboxilato de 1-(terc-butil) 2-metilo (200 g, 500 mmol, Pureza cruda, 1.00 eq) en DCM (1.50 mL) se agregó TFA (571 g, 5.01 mol, 370 mL, 10.0 eq) a 0°C, entonces se agitó a 25°C durante 16 horas. TLC (éter de petróleo/acetato de etilo = 2/1) mostró (2S,4R)-5-alil-4-((terc-butildimetilsilil)oxi)pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-(terc-butil) 2-metilo (R_f = 0.50, 0.55) se consumió y se detectó el punto deseado (R_f = 0.35). La mezcla resultante se apagó mediante NaHCO₃ saturado
 10 (3000 mL) entonces se extrajo con DCM (2000 mL * 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1, R_f = 0.35). (2S,4R)-5-alil-4-((terc-butildimetilsilil)oxi)pirrolidina-2-carboxilato de metilo (135 g, crudo) se obtuvo como un aceite amarillo. ¹H NMR: (400 MHz, CDCl₃) δ 5.89 - 5.76 (m, 1H), 5.19 - 5.03 (m, 3H), 4.30 - 4.21 (m, 1H), 4.07 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.18 (dt, J = 3.4, 7.0 Hz, 1H), 2.35 - 2.27 (m, 2H), 2.21 - 2.11 (m, 2H),
 15 2.08 - 1.99 (m, 2H), 0.91 - 0.89 (m, 9H), 0.08 (d, J = 5.4 Hz, 6H).

Paso 7: Síntesis de (2S,4R,5S)-5-alil-1-((S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)pent-4-enoil)-4-((terc-butildimetilsilil)oxi)pirrolidina-2-carboxilato de metilo y (2S,4R,5R)-5-alil-1-((S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)pent-4-enoil)-4-((terc-butildimetilsilil)oxi)pirrolidina-2-carboxilato de metilo
 20

A una solución de (2S,4R)-5-alil-4-((terc-butildimetilsilil)oxi)pirrolidina-2-carboxilato de metilo (135 g, 451 mmol, pureza cruda, 1.00 eq) y ácido (S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)pent-4-enoico (111 g, 518 mmol, 1.15 eq) en DMF (1.30 L) se agregó HATU (343 g, 902 mmol, 2.00 eq) y DIEA (291 g, 2.25 mol, 393 mL, 5.00 eq) a 0°C, entonces se agitó a 25°C durante 16 horas. TLC (éter de petróleo/acetato de etilo = 3/1) mostró (2S,4R)-5-alil-4-((terc-butildimetilsilil)oxi)pirrolidina-2-
 25 carboxilato de metilo (R_f = 0.40, 0.45) se consumió y se detectó el punto deseado (R_f = 0.50). La reacción se vertió en agua (4.00 L), entonces se extrajo con acetato de etilo (2.00 L * 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo vacío. El residuo se purificó mediante pre-HPLC (columna: Fenomenex Luna C18 (250*80mm*15um); fase móvil: [agua (0.1% de TFA)-ACN]; B%: 80% a 100%, 35min]). El acuoso se concentró bajo vacío para dar producto. (2S,4R,5S)-5-alil-1-((S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)pent-4-enoil)-4-((terc-butildimetilsilil)oxi)pirrolidina-2-carboxilato de metilo (84.0 g, 163 mmol, 32.2% de rendimiento durante tres pasos, 96.5% de pureza) se obtuvo como un aceite amarillo claro. (2S,4R,5R)-5-alil-1-
 30 ((S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)pent-4-enoil)-4-((terc-butildimetilsilil)oxi)pirrolidina-2-carboxilato de metilo (24.0 g, 48.3 mmol, 10.7% de rendimiento durante tres pasos) se obtuvo como un aceite
 35

amarillo claro. HPLC *(2S,4R,5S)*-5-*alil*-1-((*S*)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)pent-4-enoil)-4-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)pirrolidina-2-carboxilato de metilo: RT de producto = 4.394 minutos, 96.5% de pureza bajo 220 nm. ¹H NMR *(2S,4R,5S)*-5-*alil*-1-((*S*)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)pent-4-enoil)-4-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)pirrolidina-2-carboxilato de metilo: (400 MHz, CDCl₃) δ 5.98 - 5.76 (m, 2H), 5.28 - 5.05 (m, 5H), 4.63 - 4.48 (m, 2H), 4.43 - 4.31 (m, 1H), 4.14 - 4.01 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.71 - 2.59 (m, 1H), 2.48 - 2.35 (m, 2H), 2.31 (s, 1H), 2.24 - 2.14 (m, 1H), 2.08 - 2.00 (m, 1H), 1.48 - 1.40 (m, 9H), 0.94 - 0.88 (m, 9H), 0.09 (d, *J* = 3.2 Hz, 6H).

Paso 8a: Síntesis de (1R,3S,6S,10aS,Z)-6-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-1-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-5-oxo-1,2,3,5,6,7,10,10a-octahidropirrolol[1,2-*a*]azocina-3-carboxilato de metilo

A una solución de *(2S,4R,5S)*-5-*alil*-1-((*S*)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)pent-4-enoil)-4-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)pirrolidina-2-carboxilato de metilo (30.0 g, 58.3 mmol, 96.5% de pureza, 1.00 eq) en DCM (1.50 L) se agregó 1er Grubbs (9.59 g, 11.7 mmol, 0.20 eq) a 25°C, entonces se calentó a reflujo (55°C) durante 16 horas. LCMS (EW28523-6-P1A) mostró *(2S,4R,5S)*-5-*alil*-1-((*S*)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)pent-4-enoil)-4-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)pirrolidina-2-carboxilato de metilo restante (RT = 1.138 mins) y se detectó la masa detectada (RT = 1.065 mins). La mezcla se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1, éter de petróleo/acetato de etilo = 3/1, *R_f* = 0.40). *(1R,3S,6S,10aS,Z)*-6-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-1-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-5-oxo-1,2,3,5,6,7,10,10a-octahidropirrolol[1,2-*a*]azocina-3-carboxilato de metilo (23.0 g, crudo) se obtuvo como un aceite marrón. LCMS: RT de producto = 1.065 mins, *m/z* = 469.1 (M+H)⁺

Paso 8b: Síntesis de (1R,3S,6S,10aR,Z)-6-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-1-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-5-oxo-1,2,3,5,6,7,10,10a-octahidropirrolol[1,2-*a*]azocina-3-carboxilato de metilo

A una solución de *(2S,4R,5R)*-5-*alil*-1-((*S*)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)pent-4-enoil)-4-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)pirrolidina-2-carboxilato de metilo (16.3 g, 32.8 mmol, 1.00 eq) en DCM (800 mL) se agregó 1er Grubbs (2.70 g, 3.28 mmol, 0.10 eq) a 25°C, entonces se calentó a reflujo (60°C) durante 16 horas. LCMS (EW21491-265-P1A) mostró *(2S,4R,5R)*-5-*alil*-1-((*S*)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)pent-4-enoil)-4-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)pirrolidina-2-carboxilato de metilo se consumió y se detectó la masa detectada (RT = 1.077 mins). La mezcla resultante se concentró bajo vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1 a 5/1, *R_f* = 0.50, Placa: éter de petróleo/acetato de etilo = 1/1). *(1R,3S,6S,10aR,Z)*-6-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-1-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-5-oxo-1,2,3,5,6,7,10,10a-octahidropirrolol[1,2-*a*]azocina-3-carboxilato de metilo (18.0 g, crudo) se obtuvo como un aceite marrón. LCMS: RT de producto = 1.077 mins, *m/z* = 469.1 (M+H)⁺

Paso 9a: Síntesis de (1R,3S,6S,10aS,Z)-6-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-1-hidroxi-5-oxo-1,2,3,5,6,7,10,10a-octahidropirrolol[1,2-*a*]azocina-3-carboxilato de metil

A una solución de *(1R,3S,6S,10aS,Z)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)-1-((terc-butildimetilsilil)oxi)-5-oxo-1,2,3,5,6,7,10,10a-octahidropirrolol[1,2-a]azocina-3-carboxilato de metilo* (23.0 g, 49.1 mmol, Pureza cruda, 1.00 eq) en THF (220 mL) se agregó TBAF (1 M, 98.1 mL, 2.00 eq) a -10°C, entonces se agitó a 0°C durante 1 hr. TLC (éter de petróleo/acetato de etilo = 3/1, Placa 1) mostró *(1R,3S,6S,10aS,Z)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)-1-((terc-butildimetilsilil)oxi)-5-oxo-1,2,3,5,6,7,10,10a-octahidropirrolol[1,2-a]azocina-3-carboxilato de metilo* (R_f = 0.30) se consumió y se detectó el punto deseado (R_f = 0.00). La reacción se vertió en agua (50.0 mL) entonces se extrajo con acetato de etilo (50.0 mL * 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo vacío. El residuo se trituró con éter de petróleo/acetato de etilo = 2/1 (80.0 mL) a 20°C durante 0.5 h, entonces se filtró. La torta de filtro se secó bajo vacío. *(1R,3S,6S,10aS,Z)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)-1-hidroxi-5-oxo-1,2,3,5,6,7,10,10a-octahidropirrolol[1,2-a]azocina-3-carboxilato de metilo* (5.20 g, 14.2 mmol, 12.1% de rendimiento durante dos pasos, 96.7% de pureza) se obtuvo como un sólido amarillo claro. LCMS: RT de producto = 0.774 min, m/z = 299.0 [M-55]⁺ HPLC RT de producto = 1.910 mins, 96.7% de pureza bajo 220 nm SFC: RT = 1.218 mins, ee% = 100% (220 nm) ¹H NMR: (400 MHz, CDCl₃) δ 6.05 - 5.71 (m, 3H), 4.77 - 4.62 (m, 2H), 4.41 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.30 - 4.22 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.89 - 2.78 (m, 1H), 2.71 - 2.55 (m, 2H), 2.46 (ddd, J = 3.0, 8.2, 16.8 Hz, 1H), 2.26 (ddd, J = 3.8, 9.2, 13.4 Hz, 1H), 2.16 - 1.95 (m, 2H), 1.44 (s, 9H)

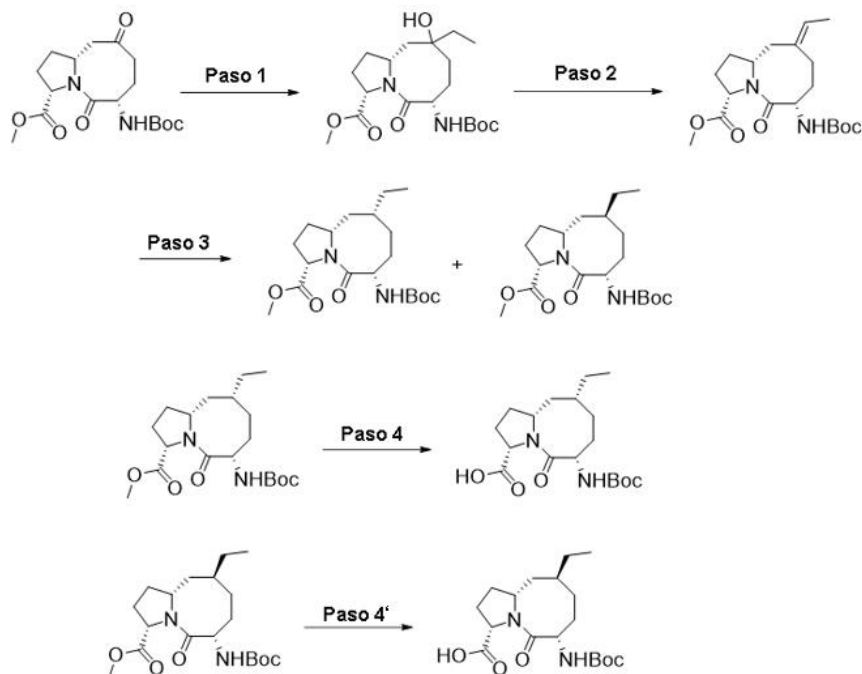
Paso 9b: Síntesis de (1R,3S,6S,10aR,Z)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)-1-hidroxi-5-oxo-1,2,3,5,6,7,10,10a-octahidropirrolol[1,2-a]azocina-3-carboxilato de metilo

A una solución de *(1R,3S,6S,10aR,Z)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)-1-((terc-butildimetilsilil)oxi)-5-oxo-1,2,3,5,6,7,10,10a-octahidropirrolol[1,2-a]azocina-3-carboxilato de metilo* (18.0 g, 38.4 mmol, Pureza cruda, 1.00 eq) en THF (100 mL) se agregó TBAF (1 M, 76.8 mL, 2.00 eq) a -10°C, entonces se agitó a 0°C durante 1 hr. TLC (éter de petróleo/acetato de etilo = 3/1, Placa 1) mostró *(1R,3S,6S,10aR,Z)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)-1-((terc-butildimetilsilil)oxi)-5-oxo-1,2,3,5,6,7,10,10a-octahidropirrolol[1,2-a]azocina-3-carboxilato de metilo* (R_f = 0.30) se consumió y se detectó el punto deseado (R_f = 0.00). La reacción se vertió en agua (200 mL) entonces se extrajo con acetato de etilo (100 mL * 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo vacío. El residuo se purificó mediante prep-HPLC (condición de TFA), entonces se ajustó el pH a aproximadamente 7 con NaHCO₃ saturado acuoso (50.0 mL), se extrajo con acetato de etilo (500 mL * 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo vacío. *(1R,3S,6S,10aR,Z)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)-1-hidroxi-5-oxo-1,2,3,5,6,7,10,10a-octahidropirrolol[1,2-a]azocina-3-carboxilato de metilo* (4.20 g, 11.4 mmol, 36.0% de rendimiento durante dos pasos, 96.2% de pureza) se obtuvo como un sólido amarillo LCMS: RT de producto = 0.776 min, m/z = 299.0 (M-55)⁺ HPLC: RT de producto = 1.960 mins, 96.2% de

pureza bajo 220 nm SFC: RT = 1.483 mins, ee% = 100% (220 nm) ^1H NMR: (400 MHz, CDCl_3) δ 5.96 - 5.81 (m, 1H), 5.78 - 5.63 (m, 2H), 4.84 - 4.65 (m, 1H), 4.58 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.16 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 3.89 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.40 - 2.82 (m, 1H), 2.65 (t, J = 16.8 Hz, 2H), 2.55 - 2.34 (m, 2H), 2.27 - 2.07 (m, 2H), 1.42 (s, 9H).

5

Síntesis de ácido (3S,6S,9R,10aR)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)-9-etil-5-oxodecahidropirrollo[1,2-a]azocina-3-carboxílico y ácido (3S,6S,9S,10aR)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)-9-etil-5-oxodecahidropirrollo[1,2-a]azocina-3-carboxílico



Paso 1: Preparación de (3S,6S,10aR)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)-9-etil-9-hidroxi-5-oxodecahidropirrollo[1,2-a]azocina-3-carboxilato de metilo

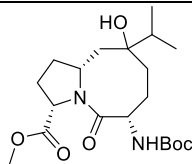
A una solución de (3S,6S,10aR)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)-5,9-dioxodecahidropirrollo[1,2-a]azocina-3-carboxilato de metilo (250 mg, 705 μmol , 1 eq) en tetrahidrofurano anhidro (10 mL) se agregó solución de cloruro de etil magnesio (2 M en THF) (720 μL , 1.44 mmol, 2.05 eq) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 2 h, entonces se apagó con NH_4Cl acuoso saturado. La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 15 mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de fase inversa en un cartucho C18 de 30 g que eluye con 5 a 60% de MeCN en agua (con 0.1% de ácido fórmico). Las fracciones combinadas se concentraron bajo presión reducida y entonces se congelaron-secaron para dar (3S,6S,10aR)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)-9-etil-9-hidroxi-5-oxodecahidropirrollo[1,2-a]azocina-3-carboxilato de metilo (197 mg, 72.6%) como un sólido blanco. LCMS (ESI): m/z = 385.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.38 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.08 - 4.96 (m, 1H), 4.58 (dd, J = 11.7, 7.6 Hz, 1H), 4.53 - 4.43 (m, 1H),

3.78 - 3.71 (m, 3H), 2.41 - 2.29 (m, 1H), 2.26 - 2.12 (m, 3H), 2.06 - 1.91 (m, 2H), 1.73 (dd, $J = 12.1$, 6.7 Hz, 1H), 1.68 - 1.57 (m, 2H), 1.54 - 1.46 (m, 4H), 1.44 - 1.38 (m, 9H), 0.91 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H).

Los intermedios mostrados en el **Cuadro 40** se prepararon de conformidad con el protocolo descrito anteriormente en el Paso 1 con modificaciones apropiadas.

5

CUADRO 40

Nombre	Estructura	LCMS	NMR
(3S,6S,10aR)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)-9-hidroxi-9-isopropil-5-oxodecahidropirrollo[1,2-a]azocina-3-carboxilato de metilo		399.4 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 5.40 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 5.08 - 4.95 (m, 1H), 4.59 (dd, $J = 11.1$, 8.2 Hz, 1H), 4.53 - 4.42 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.39 - 2.29 (m, 1H), 2.25 - 2.10 (m, 3H), 2.08 - 1.94 (m, 2H), 1.78 - 1.47 (m, 6H), 1.43 (s, 9H), 0.91 (dd, $J = 6.7$, 3.3 Hz, 6H)

Paso 2: Preparación de (3S,6S,10aR,E)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)-9-etilideno-5-oxodecahidropirrollo[1,2-a]azocina-3-carboxilato de metilo

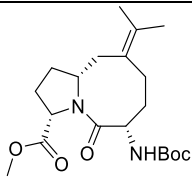
10 A una solución de (3S,6S,10aR)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)-9-etil-9-hidroxi-5-oxodecahidropirrollo[1,2-a]azocina-3-carboxilato de metilo (197 mg, 512 μmol, 1 eq) en tolueno anhidro (5 mL) se agregó reactivo de Burgess (486 mg, 2.04 mmol, 4 eq). La mezcla de reacción se calentó hasta 70°C y se agitó durante 1 hora. Se evaporó el solvente. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de fase inversa en un cartucho C18 de 50 g que eluye con 5 a 100% de MeCN

15 en agua (con 0.1% de ácido fórmico). Las fracciones combinadas se concentraron bajo presión reducida para dar (3S,6S,10aR,E)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)-9-etilideno-5-oxodecahidropirrollo[1,2-a]azocina-3-carboxilato de metilo (158 mg, 84.4%) como un aceite amarillo. LCMS (ESI): $m/z = 367.4$ [M+H]⁺.

Los intermedios mostrados en el **Cuadro 41** se prepararon de conformidad con el

20 protocolo descrito anteriormente en el Paso 2 con modificaciones apropiadas.

CUADRO 41

Nombre	Estructura	LCMS
(3S,6S,10aR)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-oxo-9-(propan-2-ilidene)decahidropirrol[1,2-a]azocina-3-carboxilato de metilo		381.2 [M+H] ⁺

Paso 3: Preparación de (3S,6S,9R,10aR)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)-9-etil-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocina-3-carboxilato de metilo y (3S,6S,9S,10aR)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)-9-etil-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocina-3-carboxilato de metilo

- 5 A una solución de (3S,6S,10aR)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)-9-etilideno-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocina-3-carboxilato de metilo (158 mg, 431 μ mol, 1 eq) en metanol (5 mL) bajo nitrógeno burbujeante se agregó 10% de paladio sobre carbono (50% húmedo) (136 mg, 129 μ mol, 0.3 eq). Hidrógeno se hizo burbujear durante 5 minutos en la suspensión y entonces la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas bajo atmósfera de hidrógeno
- 10 (1 atm). Nitrógeno se hizo burbujear en la suspensión durante 5 minutos. La mezcla de reacción se filtró sobre Celite (enjuague con MeOH) y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de fase inversa en un cartucho C18 de 100 g que eluye con 5 a 100% de MeCN en agua (con 0.1% de ácido fórmico). Las fracciones combinadas se concentraron bajo presión reducida y entonces se congelaron-secaron para dar (3S,6S,9R,10aR)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)-9-etil-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocina-3-carboxilato de metilo (86.0 mg,
- 15 54.4%, isómero mayor) como un sólido blanco. LCMS (ESI): $m/z = 369.2$ [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, C₆D₆) δ 5.69 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.91 - 4.84 (m, 1H), 4.45 (t, $J = 8.7$ Hz, 1H), 3.66 - 3.62 (m, 1H), 3.37 - 3.29 (m, 3H), 2.18 - 2.15 (m, 1H), 1.96 - 1.68 (m, 1H), 1.72 - 1.65 (m, 1H), 1.65 - 1.50 (m, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.33 - 1.30 (m, 1H), 1.25 - 1.14 (m, 2H), 1.11 - 1.02 (m, 2H), 1.00 - 0.90 (m, 2H),
- 20 0.74 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H). (3S,6S,9S,10aR)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)-9-etil-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocina-3-carboxilato de metilo (10.0 mg, 6.32%, isómero menor) también se aisló como un sólido blanco. LCMS (ESI): $m/z = 369.2$ [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, C₆D₆) δ 6.20 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.57 - 4.45 (m, 1H), 4.36 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 3.62 - 3.50 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 2.27 - 2.22 (m, 1H), 1.77 - 1.65 (m, 2H), 1.63 - 1.47 (m, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.37 - 1.29 (m, 1H), 1.25 - 1.12 (m, 3H), 1.11 - 1.01 (m, 1H), 0.95 - 0.88 (m, 1H), 0.83 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 0.75 - 0.64 (m, 1H). **Nota:** Se desconoce la estereoquímica absoluta del grupo etilo portador de carbono para ambos isómeros.

Los intermediarios mostrados en el **Cuadro 42** se prepararon de conformidad con el protocolo descrito anteriormente en el Paso 3 con modificaciones apropiadas. **Nota:** Se desconoce la estereoquímica absoluta del grupo isopropilo portador de carbono para ambos isómeros.

CUADRO 42

Nombre	Estructura	LCMS	NMR
(3S,6S,9R,10aR)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)-9-isopropil-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocina-3-carboxilato de metilo (Isómero mayor)		383.2 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, C ₆ D ₆) δ 5.70 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 4.95 - 4.82 (m, 1H), 4.46 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 3.65 (dd, <i>J</i> = 11.6, 7.9 Hz, 1H), 3.35 - 3.30 (m, 3H), 2.11 - 1.98 (m, 1H), 1.95 - 1.84 (m, 1H), 1.73 - 1.65 (m, 1H), 1.64 - 1.51 (m, 3H), 1.45 - 1.41 (m, 9H), 1.37 - 1.31 (m, 2H), 1.28 - 1.18 (m, 2H), 1.00 - 0.90 (m, 2H), 0.73 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 6H)
(3S,6S,9S,10aR)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)-9-isopropil-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocina-3-carboxilato de metilo (Isómero menor)		383.2 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, C ₆ D ₆) δ 6.25 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 4.50 - 4.42 (m, 1H), 4.35 (t, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 3.54 - 3.49 (m, 1H), 2.30 - 2.21 (m, 1H), 1.76 - 1.66 (m, 2H), 1.61 - 1.47 (m, 3H), 1.46 - 1.42 (m, 10H), 1.42 - 1.27 (m, 4H), 1.14 - 1.02 (m, 2H), 0.95 - 0.89 (m, 1H), 0.81 - 0.77 (m, 7H)

Paso 4: Preparación de ácido (3S,6S,9R,10aR)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)-9-etil-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocina-3-carboxílico

A una solución de (3S,6S,9R,10aR)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)-9-etil-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocina-3-carboxilato de metilo (40 mg, 108 μmol, 1 eq) en tetrahidrofurano (6 mL) y agua (2 mL) se agregó monohidrato de hidróxido de litio (13.5 mg, 324 μmol, 3 eq). La mezcla de reacción se agitó 4 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida (para remover THF). El producto crudo se purificó mediante cromatografía de fase inversa en un cartucho C18 de 50 g que eluye con 5 a 60% de MeCN en agua (con 0.1% de ácido fórmico). Las fracciones combinadas se concentraron bajo presión reducida y entonces se congelaron-secaron para dar ácido (3S,6S,9R,10aR)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)-9-etil-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocina-3-carboxílico (32.0 mg, 83.7%) como un sólido blanco. LCMS (ESI): *m/z* = 355.2 [M+H]⁺.

Los intermedios mostrados en el **Cuadro 43** se prepararon de conformidad con el

protocolo descrito anteriormente en el Paso 4 con modificaciones apropiadas.

CUADRO 43

Nombre	Estructura	LCMS	NMR
ácido (3S,6S,9R,10aR)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)-9-isopropil-5-oxodecahidropirrolol[1,2-a]azocina-3-carboxílico		369.2 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 5.34 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.81 - 4.70 (m, 1H), 4.62 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 4.29 - 4.25 (m, 1H), 2.45 - 2.32 (m, 1H), 2.29 - 2.20 (m, 2H), 1.98 - 1.82 (m, 2H), 1.72 - 1.51 (m, 5H), 1.45 (s, 9H), 1.37 - 1.26 (m, 1H), 0.85 - 0.80 (m, 6H)

Paso 4': Preparación de ácido (3S,6S,9S,10aR)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)-9-etil-

5 *5-oxodecahidropirrolol[1,2-a]azocina-3-carboxílico*

A una solución de (3S,6S,9S,10aR)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)-9-etil-5-oxodecahidropirrolol[1,2-a]azocina-3-carboxilato de metilo (10 mg, 27.1 μmol, 1 eq) en tetrahidrofurano (1 mL) y agua (0.2 mL) se agregó monohidrato de hidróxido de litio (3.41 mg, 81.3 μmol, 3 eq). La mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. HCl 1 N (1 mL)

10 se agregó. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar ácido (3S,6S,9S,10aR)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)-9-etil-5-oxodecahidropirrolol[1,2-a]azocina-3-carboxílico crudo (9.6 mg, 100%) como un sólido blanco. LCMS (ESI): m/z = 355.2 [M+H]⁺.

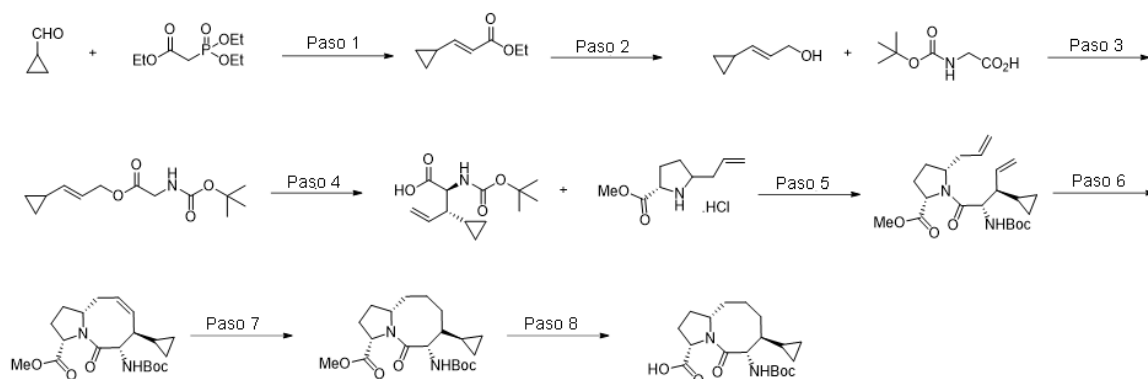
Los intermedios mostrados en el **Cuadro 44** se prepararon de conformidad con el protocolo descrito anteriormente en el Paso 4 y Paso 4' con modificaciones apropiadas.

15

CUADRO 44

Nombre	Estructura	LCMS
ácido (3S,6S,9S,10aR)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)-9-isopropil-5-oxodecahidropirrolol[1,2-a]azocina-3-carboxílico		369.2 [M+H] ⁺

Síntesis de ácido (3S,6S,7S,10aS)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)-7-ciclopropil-5-oxodecahidropirrolol[1,2-a]azocina-3-carboxílico



Paso 1: Preparación de (E)-3-ciclopropilacrilato de etilo

A una suspensión de 60% de hidruro de sodio en aceite mineral (658 mg, 16.5 mmol, 1.1 *eq*) en tetrahidrofurano (25 mL) a 0°C se agregó lentamente 2-(dietoxifosforil)acetato de etilo (3.69 g, 16.5 mmol, 1.1 *eq*). La reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. Se observó una solución. Ciclopropanocarbaldehído (1.05 g, 15 mmol, 1 *eq*) se agregó gota a gota a temperatura ambiente. Se observó una exoterma y la formación de una pasta espesa. La agitación fue difícil y la pasta espesa se precipitó en el fondo del frasco. La reacción se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente. La reacción se apagó con la adición de solución de NaHCO₃ saturado acuoso (50 mL) y se diluyó con EtOAc (100 mL) y agua (50 mL). Se separaron las fases y la capa acuosa se volvió a extraer con EtOAc (2 x 75 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio, se filtraron, se adsorbieron sobre gel de sílice y se concentraron cuidadosamente bajo presión reducida (el producto es volátil y se debe tener cuidado durante la concentración *in vacuo*). El residuo crudo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice que eluye con 1 a 25% de DCM en pentano para dar (E)-3-ciclopropilacrilato de etilo (1.25 g, 59.5%) como un líquido claro. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.44 (dd, *J* = 15.3, 9.7 Hz, 1H), 5.91 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 4.15 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.64 - 1.53 (m, 1H), 1.29 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.99 - 0.93 (m, 2H), 0.69 - 0.62 (m, 2H).

Paso 2: Preparación de (E)-3-ciclopropilprop-2-en-1-ol

A una solución de (E)-3-ciclopropilacrilato de etilo (1.59 g, 11.3 mmol, 1 *eq*) en dietil éter (50 mL) a -78°C se agregó lentamente DIBAL-H 1 M (24.0 mL, 24.0 mmol, 2.13 *eq*) en *n*-hexanos. La reacción se agitó durante 1 hora a -78°C y 2.25 horas a temperatura ambiente. La reacción se enfrió a 0°C y se apagó con la adición de MeOH (15 mL) y entonces 10% de solución acuosa de sal de Rochelle (70 mL). La mezcla se agitó vigorosamente durante 1.5 horas a temperatura ambiente y entonces se separaron las fases. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar (E)-3-ciclopropilprop-2-en-1-ol (986 mg, 89.6%) como un líquido claro. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.75 (dt, *J* = 15.2, 6.1 Hz, 1H), 5.29 - 5.21 (m, 1H), 4.09 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 1.48 - 1.38 (m, 1H), 0.78 - 0.72 (m, 2H), 0.43 - 0.38 (m, 2H).

Paso 3: Preparación de (terc-butoxicarbonil)glicinato de (E)-3-ciclopropilalilo

A una solución de (E)-3-ciclopropilprop-2-en-1-ol (1.05 g, 10.6 mmol, 1 eq) y (terc-butoxicarbonil)glicina (1.85 g, 10.6 mmol, 1 eq) en cloruro de metileno (50 mL) a 0°C se agregaron dicitclohexilcarbodiimida (2.18 g, 10.6 mmol, 1.0 eq) seguido por DMAP (403 mg, 1.05 mmol, 0.1 eq). La reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche.

5 El precipitado blanco se filtró y el filtrado se lavó con HCl 1 N (50 mL) y entonces solución de NaHCO₃ saturado acuoso (50 mL). La capa orgánica se adsorbió sobre gel de sílice y se concentró bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice que eluye con 0 a 50% de EtOAc en heptano para dar (terc-butoxicarbonil)glicinato de (E)-3-ciclopropilalilo (1.49 g, 55.1%) como un sólido blanquecino pegajoso. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.66 (dt, *J* = 15.4, 7.1 Hz, 1H), 5.34 - 5.29 (m, 1H), 5.05 - 4.97 (m, 1H), 4.61 - 4.57 (m, 2H), 3.98 - 3.82 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.44 - 1.39 (m, 1H), 0.80 - 0.74 (m, 2H), 0.46 - 0.40 (m, 2H).

Paso 4: Preparación de ácido-(2S,3S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-ciclopropilpent-4-enoico racémico

A una solución de (terc-butoxicarbonil)glicinato de (E)-3-ciclopropilalilo (1 g, 3.91 mmol, 1 eq) en tetrahidrofurano (40 mL) a -78°C se agregaron clorotrimetilsilano (1.48 mL, 11.7 mmol, 3 eq) seguido por la adición gota a gota de una solución de LiHMDS 1 M (11.7 mL, 11.7 mmol, 3 eq) en THF. La reacción se mantuvo en un baño de hielo y se agitó durante la noche mientras se calentó lentamente a temperatura ambiente. La reacción se apagó con HCl 1 N (3 mL) y se concentró bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía de fase inversa en un cartucho C18 que eluye con 5 a 80% de MeCN en agua (con 0.1% de ácido fórmico) para dar ácido-(2S,3S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-ciclopropilpent-4-enoico racémico (730 mg, 73.1%) como un aceite espeso amarillento. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.83 - 5.68 (m, 1H), 5.28 - 5.10 (m, 3H), 4.51 - 4.43 (m, 1H), 1.93 - 1.82 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 0.94 - 0.82 (m, 1H), 0.62 - 0.49 (m, 2H), 0.34 - 0.24 (m, 1H), 0.19 - 0.08 (m, 1H).

25 *Paso 5: Preparación de (2S,5R)-5-alil-1-((2S,3S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-ciclopropilpent-4-enoil)pirrolidina-2-carboxilato de metilo*

HATU (977 mg, 2.57 mmol, 1.2 eq) se agregó a una solución de (2S)-5-alilpirrolidina-2-carboxilato de metilo crudo (434 mg, 2.57 mmol, eq) sal de HCl, ácido-(2S,3S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-ciclopropilpent-4-enoico racémico (550 mg, 2.15 mmol, eq) y DIPEA (2.23 mL, 12.9 mmol, 6 eq) en *N,N*-dimetilformamida (2 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. El producto se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa en un cartucho C18 que eluye con 5 a 80% de MeCN en agua (con 0.1% de ácido fórmico) para dar (2S,5R)-5-alil-1-((2S,3S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-ciclopropilpent-4-enoil)pirrolidina-2-carboxilato de metilo (525 mg, 60.0%) como un aceite claro espeso. LCMS (ESI) *m/z* = 407.2 [M+H]⁺.

35 *Paso 6: Preparación de (3S,6S,7R,10aR,Z)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)-7-*

ciclopropil-5-oxo-1,2,3,5,6,7,10,10a-octahidropirrolol[1,2-a]azocina-3-carboxilato de metilo

A una solución de (2S,5R)-5-alil-1-((2S,3S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-ciclopropilpent-4-enoil)pirrolidina-2-carboxilato de metilo (525 mg, 1.29 mmol, 1 eq) en cloruro de metileno (75 mL) bajo nitrógeno se agregó Catalizador Grubbs II (109 mg, 0.129 mmol, 0.1 eq). La
 5 reacción se calentó a reflujo durante 48 horas. La reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía de fase inversa en un cartucho C18 de 100 g que eluye con 5 a 80% de MeCN en agua (con 0.1% de ácido fórmico) para dar (3S,6S,7R,10aR,Z)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)-7-ciclopropil-5-oxo-1,2,3,5,6,7,10,10a-octahidropirrolol[1,2-a]azocina-3-carboxilato de metilo (218 mg, 44.6%) como un aceite de color marrón (mezcla de diastereómeros
 10 complejos). LCMS (ESI) m/z = 379.2 [M+H]⁺.

Paso 7: Preparación de (3S,6S,7R,10aS)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)-7-ciclopropil-5-oxodecahidropirrolol[1,2-a]azocina-3-carboxilato de metilo

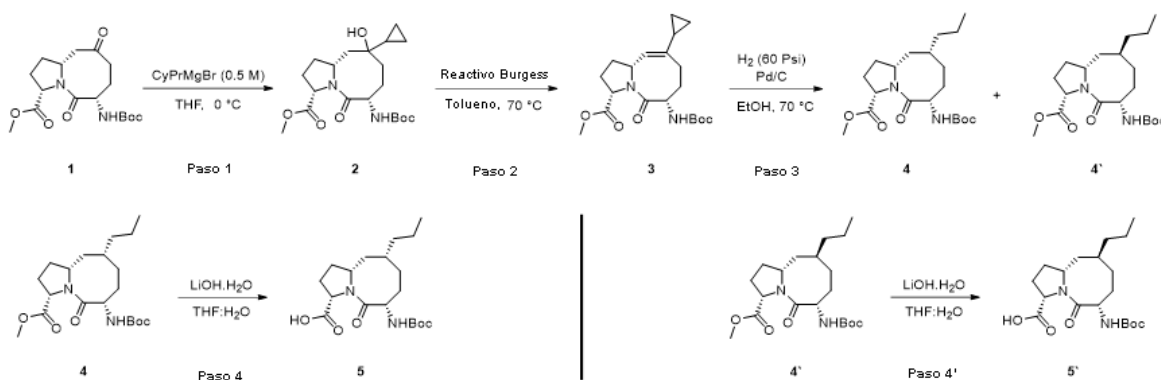
A una solución de (3S,6S,7R,10aR,Z)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)-7-ciclopropil-5-oxo-1,2,3,5,6,7,10,10a-octahidropirrolol[1,2-a]azocina-3-carboxilato de metilo (218 mg, 0.5760 mmol,
 15 1 eq) en etanol (25 mL) bajo nitrógeno se agregó 10% de paladio sobre carbono (50% húmedo) (120 mg, 0.05638 mmol, 0.10 eq). Hidrógeno se hizo burbujear durante 2 minutos en la suspensión y entonces la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 40 horas bajo atmósfera de hidrógeno (1 atm). Nitrógeno se hizo burbujear en la suspensión y la reacción se filtró sobre Celite (se enjuagó con MeOH). El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante
 20 cromatografía de fase inversa en un cartucho C18 que eluye con 5 a 80% de MeCN en agua (0.1% de ácido fórmico) para dar (3S,6S,7R,10aS)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)-7-ciclopropil-5-oxodecahidropirrolol[1,2-a]azocina-3-carboxilato de metilo (122 mg, 56%) como un sólido blanco. LCMS (ESI) m/z = 381.4 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, C₆D₆) δ 5.56 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.95 (t, J = 9.5 Hz, 1H), 4.39 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 3.74 - 3.65 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 2.39 - 2.29 (m, 1H), 1.80 - 1.70
 25 (m, 1H), 1.68 - 1.50 (m, 5H), 1.46 (s, 9H), 1.20 - 1.06 (m, 1H), 1.05 - 0.78 (m, 4H), 0.74 - 0.61 (m, 1H), 0.27 - 0.16 (m, 2H), -0.23 - -0.31 (m, 1H).

Paso 8: Preparación de ácido (3S,6S,7S,10aS)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)-7-ciclopropil-5-oxodecahidropirrolol[1,2-a]azocina-3-carboxílico

A una solución de (3S,6S,7R,10aS)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)-7-ciclopropil-5-oxodecahidropirrolol[1,2-a]azocina-3-carboxilato de metilo (122 mg, 0.3206 mmol, 1 eq) en tetrahidrofurano (3 mL) y agua (1 mL) se agregó monohidrato de hidróxido de litio (26.9 mg, 0.6412 mmol, 2 eq). La reacción se agitó durante 20 horas. La reacción se apagó con la adición de HCl 1 N (1 mL) y se concentró bajo presión reducida para remover THF. El producto crudo se purificó mediante
 30 cromatografía de fase inversa en un cartucho C18 que eluye con 5 a 80% de MeCN en agua (con 0.1% de ácido fórmico) para dar ácido (3S,6S,7S,10aS)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)-7-ciclopropil-5-

oxodecahidropirrol[1,2-a]azocina-3-carboxílico (100 mg, 85.4%) como un sólido blanco. LCMS (ESI) $m/z = 367.1$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, C_6D_6) δ 5.72 - 5.59 (m, 1H), 4.92 - 4.81 (m, 1H), 4.35 - 4.25 (m, 1H), 3.73 - 3.57 (m, 1H), 2.01 - 1.83 (m, 2H), 1.67 - 1.49 (m, 3H), 1.46 (s, 9H), 1.42 - 1.28 (m, 3H), 1.19 - 1.04 (m, 1H), 0.99 - 0.87 (m, 2H), 0.87 - 0.75 (m, 2H), 0.71 - 0.57 (m, 1H), 0.30 - 0.12 (m, 2H), -0.19 - -0.31 (m, 1H).

Síntesis de ácido (3S,6S,9R,10aR)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-oxo-9-propildecadipirrol[1,2-a]azocina-3-carboxílico y ácido (3S,6S,9S,10aR)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-oxo-9-propildecadipirrol[1,2-a]azocina-3-carboxílico



Paso 1: Preparación de (3S,6S,10aR)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)-9-ciclopropil-9-hidroxi-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocina-3-carboxilato de metilo

A una solución de (3S,6S,10aR)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)-5,9-dioxodecahidropirrol[1,2-a]azocina-3-carboxilato de metilo (490 mg, 1.38 mmol, 1 eq) en tetrahidrofurano anhidro (10 mL) se agregó solución de bromuro de ciclopropilo y magnesio (0.5 M en THF) (5.52 mL, 2.76 mmol, 2 eq) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 2 horas. Se agregó la solución de bromuro de ciclopropilo y magnesio (0.5 M en THF) (5.52 mL, 2.76 mmol, 2 eq). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 2 h, entonces se apagó con NH_4Cl acuoso saturado. El producto se extrajo con EtOAc (2 x 15 mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de fase inversa en un cartucho C18 de 50 g que eluye con 5 a 60% de MeCN en agua (con 0.1% de ácido fórmico). Las fracciones combinadas se concentraron bajo presión reducida y entonces se congelaron-secaron para dar (3S,6S,10aR)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)-9-ciclopropil-9-hidroxi-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocina-3-carboxilato de metilo (420 mg, 76.7%) como un sólido beige. LCMS (ESI): $m/z = 397.2$ $[M+H]^+$.

Paso 2: Preparación de (3S,6S,10aR)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)-9-ciclopropil-5-oxo-1,2,3,5,6,7,8,10a-octadipirrol[1,2-a]azocina-3-carboxilato de metilo

A una solución de (3S,6S,10aR)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)-9-ciclopropil-9-hidroxi-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocina-3-carboxilato de metilo (420 mg, 1.05 mmol, 1 eq) en tolueno

anhidro (15 mL) se agregó reactivo de Burgess (1 g, 4.20 mmol, 4 eq). La mezcla de reacción se calentó hasta 70°C y se agitó durante 1 hora. Se evaporó el solvente. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de fase inversa en un cartucho C18 de 100 g que eluye con 5 a 100% de MeCN en agua (con 0.1% de ácido fórmico). Las fracciones combinadas se concentraron bajo presión reducida para dar (3S,6S,10aR)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)-9-ciclopropil-5-oxo-1,2,3,5,6,7,8,10a-octahidropirrol[1,2-a]azocina-3-carboxilato de metilo (285 mg, 71.7%) como un sólido beige. LCMS (ESI): $m/z = 379.2$ $[M+H]^+$.

Paso 3: Preparación de (3S,6S,9R,10aR)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-oxo-9-propildecahidropirrol[1,2-a]azocina-3-carboxilato de metilo y (3S,6S,9S,10aR)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-oxo-9-propildecahidropirrol[1,2-a]azocina-3-carboxilato de metilo

A una solución de (3S,6S,10aR)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)-9-ciclopropil-5-oxo-1,2,3,5,6,7,8,10a-octahidropirrol[1,2-a]azocina-3-carboxilato de metilo (190 mg, 502 μ mol, 1 eq) en etanol (10 mL) bajo nitrógeno burbujeante se agregó 10% de paladio sobre carbono (50% húmedo) (159 mg, 150 μ mol, eq). Hidrógeno se hizo burbujear en la suspensión durante 5 minutos y entonces la reacción se agitó a 70°C durante 18 horas bajo presión de hidrógeno (413.68 kPa (60 psi)). Nitrógeno se hizo burbujear durante 5 minutos en la suspensión. La mezcla de reacción se filtró sobre Celite (enjuague con EtOH) y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de fase inversa en un cartucho C18 de 100 g que eluye con 5 a 100% de MeCN en agua (con 0.1% de ácido fórmico). Las fracciones combinadas se concentraron bajo presión reducida y entonces se congelaron-secaron para dar (3S,6S,9R,10aR)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-oxo-9-propildecahidropirrol[1,2-a]azocina-3-carboxilato de metilo (107 mg, 55.7%, isómero mayor) como un sólido blanco. LCMS (ESI): $m/z = 383.2$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, C_6D_6) δ 5.71 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.94 - 4.82 (m, 1H), 4.45 (t, $J = 8.7$ Hz, 1H), 3.69 - 3.60 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 2.22 - 2.11 (m, 1H), 2.02 - 1.91 (m, 1H), 1.71 - 1.52 (m, 3H), 1.44 - 1.42 (m, 9H), 1.43 (s, 9H), 1.35 - 1.25 (m, 2H), 1.22 - 1.16 (m, 1H), 1.15 - 1.05 (m, 2H), 1.04 - 0.89 (m, 5H), 0.83 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). (3S,6S,9S,10aR)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-oxo-9-propildecahidropirrol[1,2-a]azocina-3-carboxilato de metilo (16.0 mg, 8.33%, isómero menor) también se aisló como un sólido blanco. LCMS (ESI): $m/z = 383.2$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, C_6D_6) δ 6.21 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 4.57 - 4.46 (m, 1H), 4.36 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 3.63 - 3.53 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 2.30 - 2.21 (m, 1H), 1.85 - 1.75 (m, 1H), 1.74 - 1.64 (m, 1H), 1.62 - 1.53 (m, 2H), 1.52 - 1.47 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.29 - 1.19 (m, 3H), 1.13 - 1.05 (m, 3H), 0.95 - 0.85 (m, 5H), 0.71 - 0.64 (m, 1H).

Nota: Se desconoce la estereoquímica absoluta en el grupo n-propilo portador de carbono para ambos isómeros

Paso 4: Preparación de ácido (3S,6S,9R,10aR)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-oxo-9-propildecahidropirrol[1,2-a]azocina-3-carboxílico

A una solución de (3S,6S,9R,10aR)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-oxo-9-propildecahidropirrollo[1,2-a]azocina-3-carboxilato de metilo (90 mg, 235 μmol , 1 *eq*) en tetrahidrofurano (6 mL) y agua (2 mL) se agregó monohidrato de hidróxido de litio (17 mg, 405 μmol , 1.7 *eq*). La mezcla de reacción se agitó overnight a temperatura ambiente. Se agregó HCl 1 N (1 mL).

5 La reacción se concentró bajo presión reducida (para remover THF). El producto crudo se purificó mediante cromatografía de fase inversa en un cartucho C18 de 30 g que eluye con 5 a 100% de MeCN en agua (con 0.1% de ácido fórmico). Las fracciones puras se evaporaron y se liofilizó para dar ácido (3S,6S,9R,10aR)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-oxo-9-propildecahidropirrollo[1,2-a]azocina-3-carboxílico (65.0 mg, 75.1%) como un sólido blanco. LCMS (ESI): $m/z = 369.2$ $[M+H]^+$. ^1H NMR (400

10 MHz, DMSO- d_6) δ 6.79 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.55 - 4.28 (m, 1H), 4.25 - 4.15 (m, 2H), 2.25 - 1.99 (m, 2H), 1.94 - 1.78 (m, 2H), 2.28 - 1.78 (m, 4H), 1.76 - 1.44 (m, 6H), 1.40 - 1.28 (m, 11H), 1.22 - 1.14 (m, 2H), 0.86 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

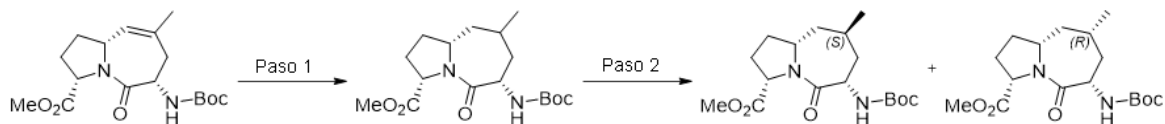
Paso 4': Preparación de ácido (3S,6S,9S,10aR)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-oxo-9-propildecahidropirrollo[1,2-a]azocina-3-carboxílico

15 A una solución de (3S,6S,9S,10aR)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-oxo-9-propildecahidropirrollo[1,2-a]azocina-3-carboxilato de metilo (15 mg, 39.2 μmol , 1 *eq*) en tetrahidrofurano (1 mL) y agua (0.2 mL) se agregó monohidrato de hidróxido de litio (4.90 mg, 117 μmol , 3 *eq*). La mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. Se agregó HCl 1 N (1 mL). La reacción se concentró bajo presión reducida (para remover THF). El producto crudo se

20 purificó mediante cromatografía de fase inversa en un cartucho C18 de 50 g que eluye con 5 a 60% de MeCN en agua (con 0.1% de ácido fórmico). Las fracciones puras se evaporaron y se liofilizaron para dar ácido (3S,6S,9S,10aR)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-oxo-9-propildecahidropirrollo[1,2-a]azocina-3-carboxílico (13.0 mg, 90.2%) como un sólido beige. LCMS (ESI): $m/z = 369.2$ $[M+H]^+$.

Síntesis de (3S,6S,8S,9aR)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)-8-metil-5-oxooctahidro-1H-pirrollo[1,2-a]azepina-3-carboxilato de metilo y (3S,6S,8R,9aR)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)-8-metil-5-oxooctahidro-1H-pirrollo[1,2-a]azepina-3-carboxilato de metilo

25



Paso 1: Preparación de (3S,6S,9aR)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)-8-metil-5-oxooctahidro-1H-pirrollo[1,2-a]azepina-3-carboxilato de metilo

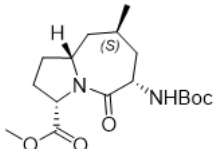
30

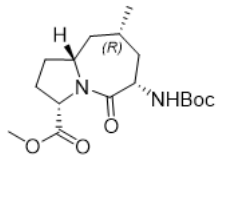
A una solución de Pd/C (húmedo) (0.50 g, 4.85 mmol, 0.3 *eq*) en MeOH (50 mL) se agregó (3S,6S,9aR)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)-8-metil-5-oxo-2,3,5,6,7,9a-hexahidro-1H-pirrollo[1,2-a]azepina-3-carboxilato de metilo (5.5 g, 16 mmol, 1 *eq*), la mezcla se agitó a 25°C durante

2 horas bajo H₂ 2.17 kPa (15 Psi). La mezcla de reacción se filtró para dar filtrado y se concentró bajo presión reducida para dar (3S,6S,9aR)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)-8-metil-5-oxooctahidro-1H-pirrollo[1,2-a]azepina-3-carboxilato de metilo (5.70 g, crudo) como un aceite amarillo. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 4.57 - 4.46 (m, 1H), 4.24 - 4.10 (m, 1H), 4.00 - 3.89 (m, 1H), 3.68 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 2.32 - 2.18 (m, 2H), 2.14 - 2.06 (m, 1H), 1.99 - 1.93 (m, 1H), 1.84 - 1.65 (m, 4H), 1.60 - 1.53 (m, 1H), 1.40 (s, 9H), 1.15 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 0.96 (d, J = 6.4 Hz, 2H).

Paso 2: Preparación de (3S,6S,8S,9aR)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)-8-metil-5-oxooctahidro-1H-pirrollo[1,2-a]azepina-3-carboxilato de metilo y (3S,6S,8R,9aR)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)-8-metil-5-oxooctahidro-1H-pirrollo[1,2-a]azepina-3-carboxilato de metilo

(3S,6S,9aR)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)-8-metil-5-oxooctahidro-1H-pirrollo[1,2-a]azepina-3-carboxilato de metilo (5.70 g, 16.70 mmol, 1 eq) se purificó mediante SFC (Método\IC-3-MeOH (DEA)-5 a 40-3 mL-35T.lcm) para dar (3S,6S,8S,9aR)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)-8-metil-5-oxooctahidro-1H-pirrollo[1,2-a]azepina-3-carboxilato de metilo (1.2 g, 3.5 mmol, 21% de rendimiento, **Pico 2**) como un aceite amarillo claro. SFC (Rt = 1.342 min). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 4.53 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.20 - 4.13 (m, 1H), 3.77 - 3.67 (m, 3H), 2.33 - 2.19 (m, 2H), 2.18 - 2.09 (m, 1H), 2.05 - 1.97 (m, 1H), 1.92 - 1.79 (m, 2H), 1.77 - 1.66 (m, 2H), 1.65 - 1.57 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.23 - 1.15 (m, 3H) y (3S,6S,8R,9aR)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)-8-metil-5-oxooctahidro-1H-pirrollo[1,2-a]azepina-3-carboxilato de metilo (3.0 g, 8.8 mmol, 53% de rendimiento, **Pico 1**) como un aceite amarillo claro. SFC (Rt = 1.138 min). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 4.58 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.23 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.98 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.35 - 2.25 (m, 1H), 2.18 - 2.08 (m, 1H), 2.06 - 1.91 (m, 3H), 1.89 - 1.79 (m, 2H), 1.79 - 1.69 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.00 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

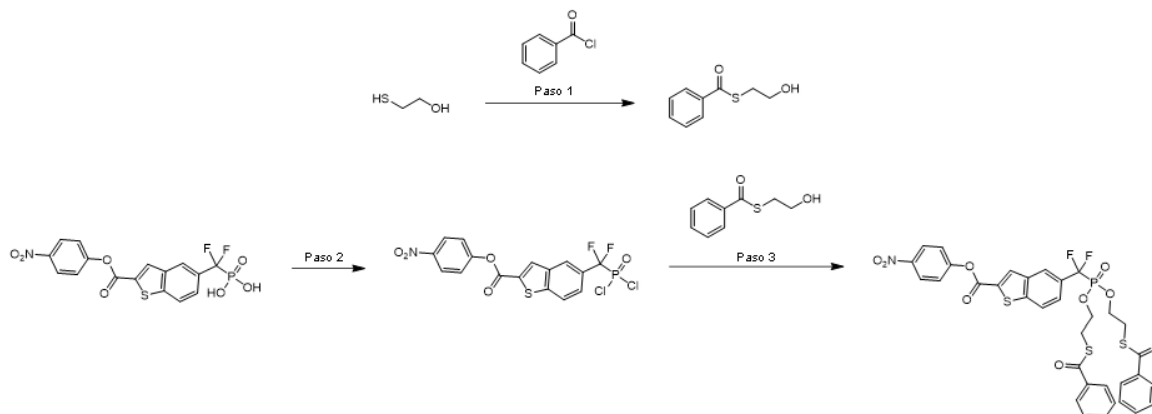
Nombre	Estructura	LCMS	NMR
(3S,6S,8S,9aR)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)-8-metil-5-oxooctahidro-1H-pirrollo[1,2-a]azepina-3-carboxilato de metilo *	 Pico 2 (estereoquímica confirmada mediante 2D NMR)		SFC (Rt = 1.342 min). ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 4.53 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.20 - 4.13 (m, 1H), 3.77 - 3.67 (m, 3H), 2.33 - 2.19 (m, 2H), 2.18 - 2.09 (m, 1H), 2.05 - 1.97 (m, 1H), 1.92 - 1.79 (m, 2H), 1.77 - 1.66 (m, 2H), 1.65 - 1.57 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.23 - 1.15 (m, 3H)

(3S,6S,8R,9aR)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)-8-metil-5-oxooctahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepina-3-carboxilato de metilo *	 Pico 1 (estereoquímica confirmada mediante 2D NMR)	SFC (Rt = 1.138 min). ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 4.58 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.23 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.98 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.35 - 2.25 (m, 1H), 2.18 - 2.08 (m, 1H), 2.06 - 1.91 (m, 3H), 1.89 - 1.79 (m, 2H), 1.79 - 1.69 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.00 (d, J = 6.4 Hz, 3H)
--	---	--

* Los isómeros individuales se separaron mediante SFC quiral utilizando las siguientes condiciones: Columna: Chiralpak IC-3 50 x 4.6 mm, I.D. 3 um. Fase móvil: CO₂/MeOH/0.05% de DEA. Pico 1 r.t.=1 minuto, Pico 2 r.t. = 1.135 minuto.

Procedimientos para Síntesis de enlazadores:

5 Síntesis de 5-((bis(2-(benzoiltio)etoxi)fosforil)difluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de 4-nitrofenilo

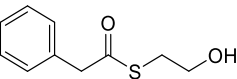


Paso 1: Preparación de benzotioato de S-(2-hidroxietilo)

- A una solución de 2-mercaptoetanol (5.0 g, 64 mmol) y trietilamina (6.7 g, 64 mmol) en DCM (50 mL), entonces cloruro de benzoilo (8.1 g, 58 mmol) en DCM (10 mL) se agregó a esta a -70°C. La solución de mezcla se agitó a 25°C durante 12 horas para dar una solución amarilla. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna para dar benzotioato de S-(2-hidroxietilo) (5.60 g, 30.73 mmol, 48% de rendimiento) se obtuvo como un aceite incoloro. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.09 - 8.03 (m, 2H), 7.63 - 7.55 (m, 1H), 7.50 - 7.42 (m, 2H), 4.46 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.90 (td, J = 6.8, 8.4 Hz, 2H)

Los siguientes intermedios en el **Cuadro 45** se prepararon usando el procedimiento descrito anteriormente en el paso 1 para la preparación de benzotioato de S-(2-hidroxietilo) y utilizando los materiales de partida y modificaciones apropiados.

CUADRO 45

Nombre	Estructura	NMR
2-feniletanotioato de S-(2-hidroxi-etilo)		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.26 - 7.37 (m, 5H), 4.23 (t, $J=4.00$ Hz, 2H), 3.66 (s, 2H), 2.73 (m, 2H).

Paso 2: Preparación de 5-((diclorofosforil)difluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de 4-nitrofenilo

- 5 A una solución de ácido (difluoro(2-((4-nitrofenoxi)carbonil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico (0.50 g, 1.2 mmol) y DMF (42 mg, 0.58 mmol) en DCM (5 mL) se agregó dicloruro oxálico (0.44 g, 3.5 mmol) en DCM (5 mL) a 0°C, entonces la solución de mezcla se agitó a 40°C durante 1 hora para dar una solución amarilla. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar 5-((diclorofosforil)difluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de 4-nitrofenilo (0.54 g, crudo) como un aceite amarillo

Paso 3: Preparación de 5-((bis(2-(benzoiltio)etoxi)fosforil)difluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de 4-nitrofenilo

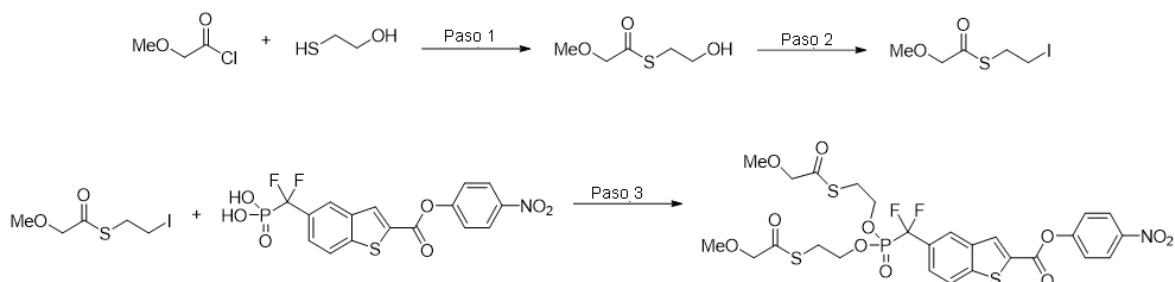
- A una solución de 5-((diclorofosforil)difluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de 4-nitrofenilo (0.54 g, 1.1 mmol) en DCM (5 mL) se agregó gota a gota benzotioato de S-(2-hidroxi-etilo) (0.35 g, 1.9 mmol) a -78°C, entonces trietilamina (0.27 g, 2.7 mmol) en DCM (5 mL) se agregó gota a gota en ésta a -78°C y se agitó a -78°C durante 5 minutos para dar una solución amarilla. La mezcla se purificó mediante cromatografía de columna para dar 5-((bis(2-(benzoiltio)etoxi)fosforil)difluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de 4-nitrofenilo (0.20 g, 0.26 mmol, 25% de rendimiento) como un aceite amarillo. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.39 - 8.26 (m, 3H), 8.23 - 8.06 (m, 1H), 8.06 - 7.95 (m, 5H), 7.85 - 7.73 (m, 1H), 7.62 - 7.54 (m, 2H), 7.53 - 7.40 (m, 6H), 4.52 - 4.40 (m, 4H), 3.39 - 3.15 (m, 4H).

- Los siguientes intermedios en el **Cuadro 46** se prepararon usando el método descrito anteriormente en el paso 1 para la preparación de 5-((bis(2-(benzoiltio)etoxi)fosforil)difluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de 4-nitrofenilo y utilizando los materiales de partida y modificaciones apropiados.

CUADRO 46

Nombre	Estructura	LCMS
5-((bis(2-((2-fenilacetil)tio)etoxi)fosforil)difluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de 4-nitrofenilo		786.2 [M+H] ⁺
5-((bis(2-(isobutiriltio)etoxi)fosforil)difluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de 4-nitrofenilo		712.0 [M+Na] ⁺

Síntesis de 5-((bis(2-((2-metoxiacetil)tio)etoxi)fosforil)difluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de 4-nitrofenilo



5

Paso 1: Preparación de 2-metoxietanotioato de S-(2-hidroxietilo)

Una solución de cloruro de 2-metoxiacetilo (1.5 g, 13.8 mmol, 1 eq) y trietilamina (1.91 mL, 13.8 mmol, 1.0 eq) en DCM (20 mL) se enfrió a -78°C bajo nitrógeno entonces 2-sulfaniletan-1-ol (1.07 g, 13.8 mmol, 1 eq) se agregó gota a gota. La reacción se agitó durante 1 hora a -78°C y entonces se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La reacción se filtró y se enjuagó con DCM (20 mL) entonces el filtrado se lavó con agua (30 mL). La capa orgánica se lavó con DCM (2 x 20 mL) y los extractos orgánicos combinados se adsorbieron sobre gel de sílice y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice que eluye con 0 a 60% de EtOAc en heptano para dar 2-metoxietanotioato de S-(2-hidroxietilo) (1.27 g, 61.3%) como un aceite claro. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.11 (s, 2H), 3.78 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.49 (s, 3H), 3.12 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H).

Paso 2: Preparación de 2-metoxietanotioato de S-(2-yodoetilo)

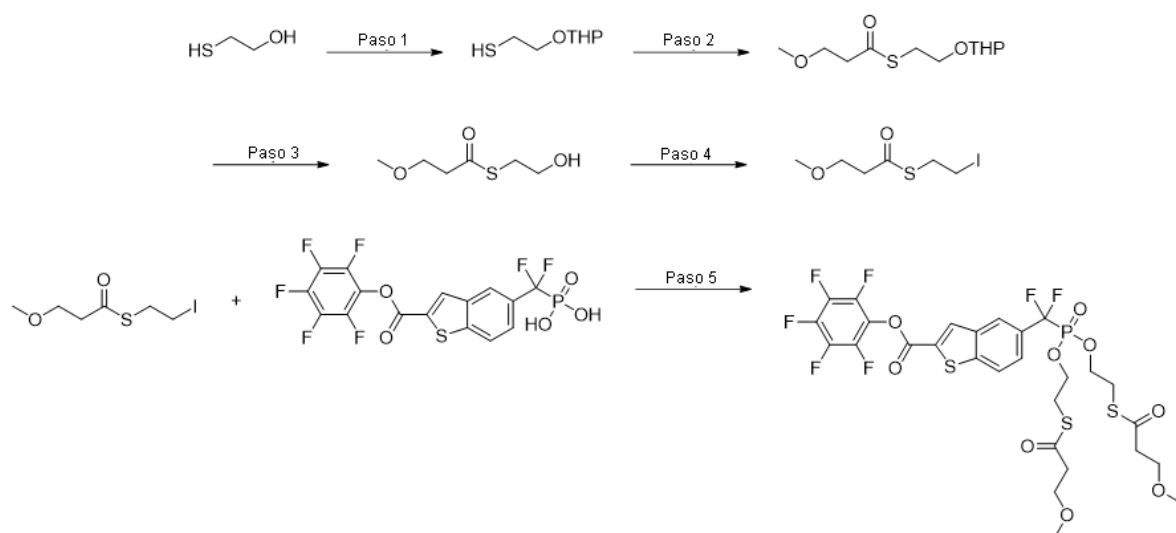
A una solución de 2-metoxietanotioato de S-(2-hidroxietilo) (500 mg, 3.32 mmol, 1 eq) en THF (10 mL) a 0°C se agregaron trifetilfosfina (870 mg, 3.32 mmol, 1.0 eq), imidazol (452

mg, 6.64 mmol, 2.0 eq) y yodo (842 mg, 3.32 mmol, 1.0 eq). La solución marrón resultante se agitó durante 1 hora a 0°C. La solución se adsorbió sobre gel de sílice y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se sometió a cromatografía flash sobre gel de sílice que eluye con 0 a 30% de EtOAc en heptano para dar S-(2-yodoetil) 2-metoxietanotioato de (757 mg, 87.7%) como aceite claro. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.09 (s, 2H), 3.49 (s, 3H), 3.40 - 3.34 (m, 2H), 3.29 - 3.23 (m, 2H).

Paso 3: Preparación de 5-((bis(2-((2-metoxiacetil)tio)etoxi)fosforil)difluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de 4-nitrofenilo

Hidróxido de sodio (74.3 mg, 1.86 mmol) en agua (1 mL) se agregó gota a gota a una suspensión agitada de ácido (difluoro(2-((4-nitrofenoxi)carbonil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico (400 mg, 0.9317 mmol) en agua (10 mL). Cuando la mezcla se convirtió en pH pH~8, se obtuvo una solución clara de color amarillento y se agregó nitrato de plata (473 mg, 2.79 mmol). Se observó un precipitado blanco. Después de 2 horas a temperatura ambiente, la mezcla blanca se enfrió a 0°C y el precipitado blanco se recolectó mediante filtración, se lavó con agua y se transfirió con MeCN en un frasco de 100 mL. El solvente se removió bajo presión reducida y el sólido beige resultante se secó bajo vacío. El polvo se suspendió en tolueno seco (10 mL), y se agregó 2-metoxietanotioato de S-(2-yodoetilo) (787 mg, 3.02 mmol, 3.24 eq). La mezcla se agitó durante 16 horas a 50°C. La reacción se adsorbió sobre Celite y se concentró bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice que eluye con un gradiente de EtOAc en heptano (0 a 60%) para dar 5-((bis(2-((2-metoxiacetil)tio)etoxi)fosforil)difluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de 4-nitrofenilo (178 mg, 27.5%) como un aceite claro espeso. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.39 - 8.34 (m, 3H), 8.23 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 4.35 - 4.17 (m, 4H), 4.09 (s, 4H), 3.49 (s, 6H), 3.26 - 3.11 (m, 4H).

Síntesis de 5-((bis(2-((3-metoxipropanoil)tio)etoxi)fosforil)difluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de perfluorofenilo



Paso 1: Preparación de 2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etano-1-tiol

A una solución de 2-mercaptoetan-1-ol (9 g, 115 mmol, 1 eq.) y 3,4-dihidro-2H-piran (14.5 g, 173 mmol, 1.5 eq.) en EtOH (200 mL) se agregó PPTS (2.9 g, 11.5 mmol, 0.1 eq.). La solución de reacción se agitó a 70°C durante 2 horas bajo N₂. Después de la finalización, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna flash sobre gel de sílice para proporcionar 2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etano-1-tiol (12 g, 74.0 mmol, 64%) como un aceite incoloro. LCMS (ESI) m/z = 163 [M+H]⁺.

Paso 2: Preparación de 3-metoxipropanotioato de S-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etilo

A una solución de ácido 3-metoxipropanoico (5.5 g, 52.8 mmol, 1 eq.) en DCM (30 mL) se agregó CDI (9.39 g, 58.0 mmol, 1.1 eq.) a 0°C. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, entonces 2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etano-1-tiol (8.56 g, 52.8 mmol, 1 eq.) se agregó a la solución. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de la finalización, la mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna flash sobre gel de sílice para proporcionar 3-metoxipropanotioato de S-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etilo) (8.00 g, 32.2 mmol, 61%) como un aceite incoloro. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.65-4.60 (m, 1H), 3.92-3.74 (m, 3H), 3.71-3.64 (m, 2H), 3.62-3.46 (m, 2H), 3.38-3.30 (m, 3H), 3.21-3.08 (m, 2H), 2.88-2.78 (m, 2H), 1.82 (ddd, J = 15.1, 10.1, 3.4 Hz, 2H), 1.76-1.65 (m, 1H), 1.64-1.46 (m, 4H).

Los siguientes intermedios en el **Cuadro 47** se prepararon usando el método descrito anteriormente en el paso 2 para la preparación de 3-metoxipropanotioato de S-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etilo) y utilizando los materiales de partida y modificaciones apropiados.

CUADRO 47

Nombre	Estructura	LCMS
5-((bis(2-((2-(2-metoxietoxi)acetil)tio)etoxi)fosforil)difluorometil)b enzo[b]tiofeno-2-carboxilato de perfluorofenilo		279 [M+H] ⁺

Paso 3: Preparación de 3-metoxipropanotioato de S-(2-hidroxietilo)

A una solución de 3-metoxipropanotioato de S-(2-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)etilo) (8 g, 32.2 mmol, 1 eq.) en EtOH (40 mL) se agregó PPTS (809 mg, 3.22 mmol, 0.1 eq.). La solución de reacción se agitó a 50°C durante 2 horas bajo N₂. Después de la finalización, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna flash sobre gel de sílice para proporcionar 3-metoxipropanotioato de S-(2-hidroxietil) (4.00 g, 24.3 mmol, 76%) como un aceite incoloro. LCMS (ESI) m/z = 165 [M+H]⁺.

Los siguientes intermedios en el **Cuadro 48** se prepararon usando el método descrito anteriormente en el paso 3 para la preparación de 3-metoxipropanotioato de S-(2-hidroxietilo) y utilizando los materiales de partida y modificaciones apropiados.

CUADRO 48

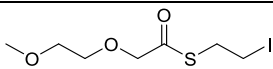
Nombre	Estructura	LCMS
2-(2-metoxietoxi)etanotioato de S-(2-hidroxietilo)		195 [M+H] ⁺

Paso 4: Preparación de 3-metoxipropanotioato de S-(2-yodoetilo)

A una solución de 3-metoxipropanotioato de S-(2-hidroxietilo) (1.4 g, 8.54 mmol, 1 eq.) y trifenilfosfina (2.2 g, 8.54 mmol, 1.0 eq.) en DCM (50 mL) se agregó 1-yodopirrolidina-2,5-diona (1.92 g, 8.54 mmol, 1.0 eq.) a 0°C. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la finalización, la solución de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna flash sobre gel de sílice para proporcionar 3-metoxipropanotioato de S-(2-yodoetilo) (1.3 g, 4.74 mmol, 56%) como un aceite amarillo. LCMS (ESI) m/z = 163 [M+H]⁺.

Los siguientes intermedios en el **Cuadro 49** se prepararon usando el método descrito anteriormente en el paso 4 para la preparación de 3-metoxipropanotioato de S-(2-yodoetilo) y utilizando los materiales de partida y modificaciones apropiados.

CUADRO 49

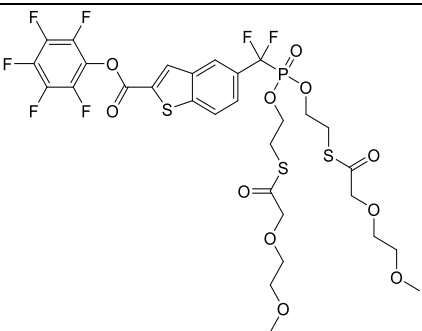
Nombre	Estructura	LCMS
2-(2-metoxietoxi)etanotioato de S-(2-yodoetilo)		305 [M+H] ⁺

Paso 5: Preparación de 5-((bis(2-((3-metoxipropanoil)tio)etoxi)fosforil)difluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de perfluorofenilo

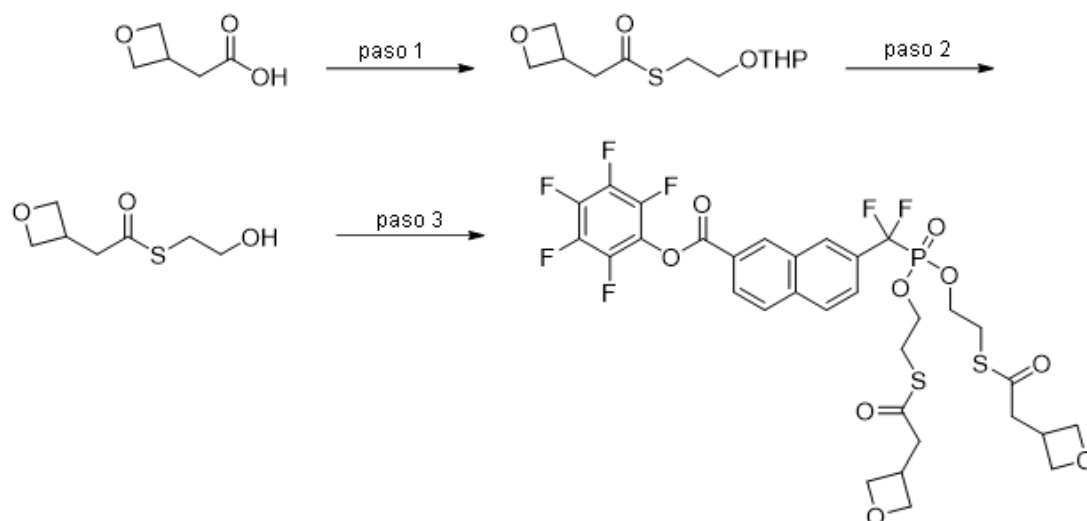
Amberlite IR120® (2.92 g, 127 mmol, 10 eq) en agua (2 mL) se agregó gota a gota a una suspensión agitada de ácido (difluoro(2-((perfluorofenoxi)carbonil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico (6 g, 12.7 mmol, 1 eq.) en H₂O (60 mL). Cuando la mezcla se convirtió en pH claro (pH~9), se agregó nitrato de plata (I) (4.75 g, 27.9 mmol, 2.2 eq.). Después de agitación a 0°C durante 2 h, el precipitado gris se recolectó mediante filtración y se secó bajo vacío. A una solución de precipitado gris (2.2 g, 3.19 mmol, 1 eq.) en MeCN (10 mL) se agregó 1 3-metoxipropanotioato de S-(2-yodoetilo) (**5**, 2.00 g, 7.33 mmol, 2.3 eq.). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. Después de la finalización, la mezcla se filtró y el filtrado se purificó mediante Prep-HPLC para proporcionar 5-((bis(2-((3-metoxipropanoil)tio)etoxi)fosforil)difluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de perfluorofenilo (500 mg, 652 µmol, 20%) como un aceite amarillo. LCMS (ESI) *m/z* = 767 [M+H]⁺.

Los siguientes intermedios en el **Cuadro 50** se prepararon usando el método descrito anteriormente en el paso 5 para la preparación de 5-((bis(2-((3-metoxipropanoil)tio)etoxi)fosforil)difluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de perfluorofenilo y utilizando los materiales de partida y modificaciones apropiados.

CUADRO 50

Nombre	Estructura	LCMS
5-((bis(2-((2-(2-metoxietoxi)acetil)tio)etoxi)fosforil)difluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de perfluorofenilo		827 [M+H] ⁺

Síntesis de 7-((bis(2-((2-(oxetan-3-il)acetil)tio)etoxi)fosforil)difluorometil)-2-naftoato de perfluorofenilo:



Paso 1: Preparación de 2-(oxetan-3-il)etanotioato de S-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etilo)

A una solución de ácido 2-(oxetan-3-il)acético (1.0 g, 8.62 mmol, 1.0 eq.) y 2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etano-1-tiol (1.5 g, 9.50 mmol, 1.1 eq.) en DCM (30 mL) se agregó CDI (2.79 g, 17.2 mmol, 2.0 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la finalización, la mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna flash sobre gel de sílice para proporcionar 2-(oxetan-3-il)etanotioato de S-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etilo) (1.1 g, 4.23 mmol, 49%) como un sólido blanco. LCMS (ESI) $m/z = 261 [M+H]^+$.

Paso 2: Preparación de 2-(oxetan-3-il)etanotioato de S-(2-hidroxietilo)

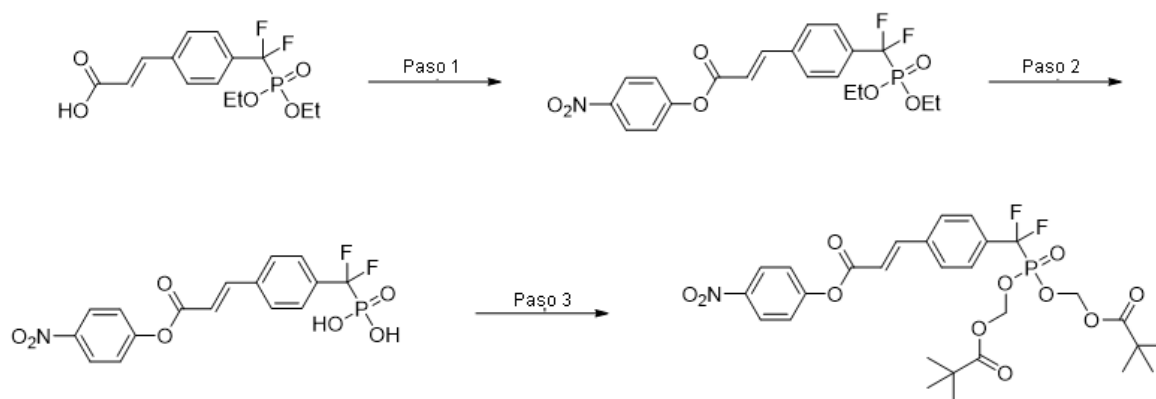
A una solución de 2-(oxetan-3-il)etanotioato de S-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etilo) (1.1 g, 4.23 mmol, 1 eq.) en EtOH (15 mL) se agregó ácido 4-metilbenceno-1-sulfónico; piridina (106 mg) a temperatura ambiente. La solución de reacción se agitó a 50°C durante 5 horas bajo N₂. Después de la finalización, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna flash sobre gel de sílice para proporcionar 2-(oxetan-3-il)etanotioato de S-(2-hidroxietilo) (600 mg, 3.40 mmol, 81%) como un aceite. LCMS (ESI) $m/z = 177 [M+H]^+$.

Paso 3: Preparación de 7-((bis(2-((2-(oxetan-3-il)acetil)tio)etoxi)fosforil)difluorometil)-2-naftoato de perfluorofenilo

Cloruro de oxalilo (243 mg, 1.92 mmol, 3 eq.) se agregó gota a gota a la solución de ácido (difluoro(7-((perfluorofenoxi)carbonil)naftalen-2-il)metil)fosfónico (300 mg, 0.64 mmol, 1 eq.) en DCM seco (15 mL) y DMF (4.68 mg, 64 μ mol, 0.1 eq.) a 20°C. La mezcla de reacción se agitó a 40°C durante 1 hr adicional. La reacción se monitoreó mediante pipeteo de una pequeña cantidad de muestra cruda y al apagarla con MeOH para asegurar que el cloruro de fosforilo bis-Cl ha sido formado

completamente (se observó fosfonato de bis-metoxi mediante LCMS). Después de la finalización, el exceso de cloruro de oxalilo y solvente se removieron bajo presión reducida. El residuo se volvió a disolver en DCM anhidro (2 mL), entonces se agregó a una mezcla de 2-(oxetan-3-il)etanotioato de S-(2-hidroxietilo) (**3**, 281 mg, 1.60 mmol, 2.5 eq.) y DIEA (330 mg, 2.56 mmol, 4 eq.) en DCM anhidro (2 mL) a 0°C. La reacción se dejó calentar a 25°C y se agitó durante 2 horas adicionales. Después de la finalización, la mezcla de reacción se apagó con HCl (0.3 mL, 2N) y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna C18 Biotage® para obtener 7-((bis(2-((2-(oxetan-3-il)acetil)tio)etoxi)fosforil)difluorometil)-2-naftoato de perfluorofenilo (50.0 mg, 63 µmol, 10%). LCMS (ESI) m/z = 785.0 $[M+H]^+$.

Síntesis de bis(2,2-dimetilpropanoato) de (E)-(((difluoro(4-(3-(4-nitrofenoxi)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenil)metil)fosforil)bis(oxi))bis(metileno):



Paso 1: Preparación de (E)-3-(4-((dietoxifosforil)difluorometil)fenil)acrilato de 4-nitrofenilo

Cloruro de oxalilo (1.13 g, 8.98 mmol, 3 eq.) se agregó gota a gota a la solución de ácido (E)-3-(4-((dietoxifosforil)difluorometil)fenil)acrílico (1 g, 2.99 mmol, 1 eq.) en DCM seco (20 mL) y DMF (0.1 mL) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 40°C durante 1 hr adicional. Después de la finalización, el exceso de cloruro de oxalilo y solvente se removieron bajo presión reducida. El residuo se volvió a disolver en DCM anhidro (10 mL), entonces se agregó a una mezcla de 4-nitrofenol (457 mg, 3.29 mmol, 1.1 eq.) y TEA (1.5 g, 15.0 mmol, 5 eq.) en DCM anhidro (10 mL) a 0°C. La reacción se dejó calentar a 25°C y se agitó durante 2 horas adicionales. Después de la finalización, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna flash sobre gel de sílice para proporcionar (E)-3-(4-((dietoxifosforil)difluorometil)fenil)acrilato de 4-nitrofenilo (1 g, 2.20 mmol, 74%) como un sólido blanco. LCMS (ESI): m/z = 456 $[M+H]^+$.

Paso 2: Preparación de ácido (E)-(difluoro(4-(3-(4-nitrofenoxi)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenil)metil)fosfónico

A una solución de (E)-3-(4-((dietoxifosforil)difluorometil)fenil)acrilato de 4-nitrofenilo (1 g, 2.20 mmol, 1.0 eq.) en DCM (15 mL) se agregó TMSBr (6.7 g, 44 mmol, 20.0 eq.) gota a gota a

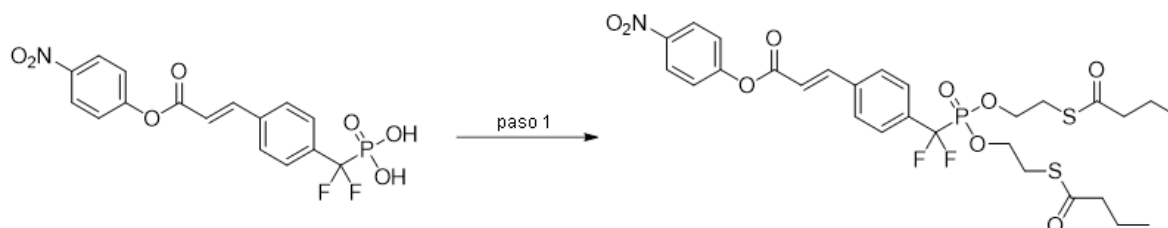
0°C. Después de la adición, la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 12 horas adicionales. El progreso de la reacción se monitoreó mediante LCMS. Después de la finalización, la reacción se apagó al agregar H₂O (5 mL) y se extrajo con DCM (10 mL x 3). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, entonces se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante RP-prep-HPLC para proporcionar ácido (E)-(difluoro(4-(3-(4-nitrofenoxi)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenil)metil)fosfónico (443 mg, 1.11 mmol, 50%) como un sólido blanco. LCMS (ESI): m/z = 400 [M+H]⁺.

Paso 31: Preparación de bis(2,2-dimetilpropanoato) de (E)-(((difluoro(4-(3-(4-nitrofenoxi)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenil)metil)fosforil)bis(oxi))bis(metileno)

A una solución de ácido (E)-(difluoro(4-(3-(4-nitrofenoxi)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenil)metil)fosfónico (443 mg, 1.11 mmol, 1.0 eq.) en una mezcla de H₂O desionizada (6 mL) y THF (3 mL) se agregó resina Amberlite IR120® (forma de Na⁺) (2.5 g). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, entonces el exceso de la resina se removió mediante filtración. AgNO₃ (755 mg, 4.44 mmol, 4.0 eq.) en H₂O desionizada (2 mL) se agregó entonces a la solución resultante. Después de la adición, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr adicional. Durante este periodo, la sal de plata formada como un precipitado blanco, que se recolectó mediante filtración. La torta de filtro se lavó con H₂O fría (2 mL x3), y la sal de plata además se secó bajo presión reducida para dar un polvo seco, que se usó sin purificación adicional.

La sal de Ag aislada se suspendió en tolueno anhidro (10 mL), y pivalato de yodometilo (806 mg, 3.33 mmol, 3.0 eq.) se agregó gota a gota. Después de la adición, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas adicionales. El progreso de la reacción se monitoreó mediante LCMS, y después de la finalización, la sal de plata sin reaccionar se recuperó mediante filtración, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna flash sobre gel de sílice para proporcionar bis(2,2-dimetilpropanoato) de (E)-(((difluoro(4-(3-(4-nitrofenoxi)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenil)metil)fosforil)bis(oxi))bis(metileno) (297 mg, 0.47 mmol, 43%) como un sólido blanco. LCMS (ESI) m/z = 628 [M+H]⁺.

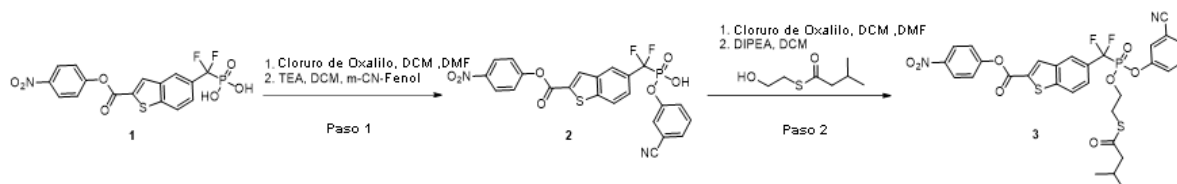
Síntesis de (E)-3-(4-((bis(2-(butiriltio)etoxi)fosforil)difluorometil)fenil)acrilato de 4-nitrofenilo



Paso 1: Preparación de (E)-3-(4-((bis(2-(butiriltio)etoxi)fosforil)difluorometil)fenil)acrilato de 4-nitrofenilo

Cloruro de oxalilo (284 mg, 2.26 mmol, 3 eq.) se agregó gota a gota a la solución de ácido (E)-(difluoro(4-(3-(4-nitrofenoxi)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenil)metil)fosfónico (300 mg, 0.75 mmol, 1 eq.) (preparada de conformidad con los procedimientos adaptados de JMC (2011) 54, 3549-3563) en DCM seco (5 mL) y DMF (0.1 mL) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 40°C durante 1 hr adicional. La reacción se monitoreó mediante pipeteo de una pequeña cantidad de muestra cruda y al apagarla con MeOH para asegurar que el cloruro de fosforilo bis-Cl ha sido formado completamente (se observó fosfonato de bis-metoxi mediante LCMS). Después de la finalización, el exceso de cloruro de oxalilo y solvente se removieron bajo presión reducida. El residuo se volvió a disolver en DCM anhidro (10 mL), entonces se agregó a una mezcla de butanotioato de S-(2-hidroxietilo) (334 mg, 2.26 mmol, 3 eq.) y TEA (379 mg, 3.75 mmol, 5 eq.) en DCM anhidro (10 mL) a 0°C. La reacción se dejó calentar a 25°C y se agitó durante 2 horas adicionales. Después de la finalización, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna flash sobre gel de sílice para proporcionar (E)-3-(4-((bis(2-(butiriltio)etoxi)fosforil)difluorometil)fenil)acrilato de 4-nitrofenilo (208 mg, 0.32 mmol, 43%) como un aceite incoloro. LCMS (ESI): m/z = 660 $[M+H]^+$.

15 Síntesis de 5-(((3-cianofenoxi)(2-((3-metilbutanoil)tio)etoxi)fosforil)difluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de 4-nitrofenilo



Paso 1: Preparación de 5-(((3-cianofenoxi)(hidroxi)fosforil)difluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de 4-nitrofenilo

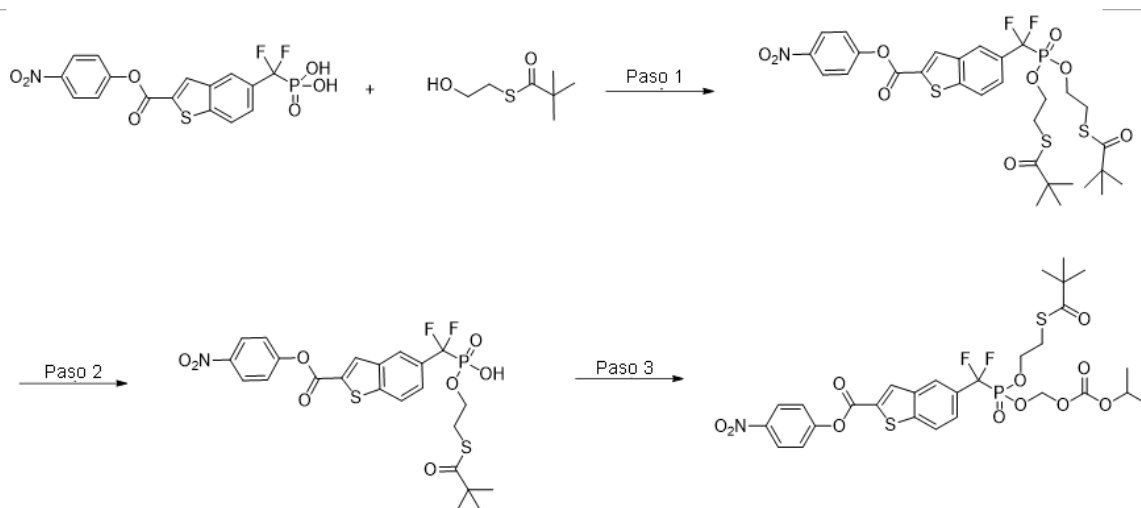
A una solución de ácido (difluoro(2-((4-nitrofenoxi)carbonil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico (600 mg, 1.39 mmol, 1 eq) en DCM (10 mL) a 0°C se agregaron 3 gotas de DMF (cat) seguido por adición gota a gota de cloruro de oxalilo (1.77 mL, 20.8 mmol, 15 eq). La reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La reacción se concentró bajo presión reducida y se secó completamente bajo alto vacío para dar un sólido beige que se diluyó en DCM (10 mL) y se enfrió a -78°C. Una solución de 3-hidroxibenzonitrilo (165 mg, 1.39 mmol, 1 eq) y trietilamina (387 μ L, 2.78 mmol, 2 eq) en DCM (1 mL) se agregó lentamente durante 5 minutos. La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 20 minutos y entonces se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. Más trietilamina (190 μ L, 1 eq) se agregó como una solución en DCM (1.5 mL) y la reacción se agitó durante 3 horas. Más trietilamina (190 μ L, 1 eq) se agregó como una solución en DCM (1.5 mL) y la reacción se agitó durante 18 horas. Se agregó agua (2 a 3 gotas) y la reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía de fase inversa

en un cartucho C18 de 100 g que eluye con un gradiente de 5 a 100% de acetonitrilo en agua para dar 5-(((3-cianofenoxi)(hidroxi)fosforil)difluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de 4-nitrofenilo (372 mg, 42.4%) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) m/z = 528.8 (M-H)⁻. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.66 - 11.40 (m, 1H), 8.39 - 8.32 (m, 2H), 8.31 - 8.22 (m, 2H), 7.96 - 7.82 (m, 2H), 7.53 - 7.46 (m, 3H), 7.45 - 7.39 (m, 1H), 7.32 - 7.28 (m, 2H), 3.09 - 2.96 (m, 6H), 1.27 (t, J = 7.3 Hz, 9H).

Paso 2: Preparación de 5-(((3-cianofenoxi)(2-((3-metilbutanoil)tio)etoxi)fosforil)difluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de 4-nitrofenilo

A una solución de 5-(((3-cianofenoxi)(hidroxi)fosforil)difluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de 4-nitrofenilo (372 mg, 588 μmol, 1 eq) en DCM (6 mL) a 0°C se agregó 1 gota de DMF (cat) seguido por adición gota a gota de cloruro de oxalilo (750 μL, 8.82 mmol, 15 eq). La reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1.5 horas. La reacción se concentró bajo presión reducida y se secó completamente bajo alto vacío durante 30 minutos para dar un sólido amarillo. El sólido amarillo se diluyó en DCM (6 mL) y se enfrió a 0°C. Una solución de 1-[(2-hidroxietil)sulfanil]-3-metilbutan-1-ona (95.4 mg, 588 μmol, 1 eq) y *N,N*-diisopropiletilamina (0.3 mL, 1.76 mmol, 3 eq) en DCM (1 mL) se secó sobre sulfato de sodio y se agregó lentamente en la solución amarilla. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 5 minutos y se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. Una solución de *N,N*-diisopropiletilamina (0.30 mL, 1.76 mmol, 3 eq) y 1-[(2-hidroxietil)sulfanil]-3-metilbutan-1-ona (300 mg, 1.76 mmol, 3 eq) en DCM (4 mL) se agregó gota a gota a 0°C y se agitó durante 1.5 horas a temperatura ambiente. Se agregó agua (2 mL) y la reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía de fase inversa en un cartucho C18 de 50 g que eluye con un gradiente de 5 a 100% de acetonitrilo en agua para dar 5-(((3-cianofenoxi)(2-((3-metilbutanoil)tio)etoxi)fosforil)difluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de 4-nitrofenilo (133 mg, 33.5%) como un aceite amarillo. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.40 - 8.29 (m, 3H), 8.28 - 8.23 (m, 1H), 8.11 - 8.00 (m, 1H), 7.86 - 7.72 (m, 1H), 7.55 - 7.40 (m, 6H), 4.44 - 4.19 (m, 2H), 3.25 - 3.02 (m, 2H), 2.54 - 2.33 (m, 2H), 2.22 - 2.06 (m, 1H), 0.95 (d, J = 6.8 Hz, 6H).

Síntesis de 5-(difluoro(((isopropoxicarbonil)oxi)metoxi)(2-(pivaloiltio)etoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de 4-nitrofenilo



Paso 1: Preparación de 5-((bis(2-(pivaloiltio)etoxi)fosforil)difluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de 4-nitrofenilo

A una solución de ácido (difluoro(2-((4-nitrofenoxi)carbonil)benzo[b]tiofeno-5-il)metil)fosfónico (1 g, 2.32 mmol, 1 *eq*) en DCM (25 mL) a 0°C se agregaron 5 gotas de DMF (cat.) seguido por adición gota a gota de cloruro de oxalilo (1.98 mL, 23.2 mmol, 10 *eq*). La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción no fue soluble primero (sólido amarillo flotando en la superficie) pero se volvió una solución clara después de agregar cloruro de oxalilo y calentar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y se secó completamente bajo alto vacío durante 30 minutos para dar un sólido amarillo. El sólido amarillo se diluyó en DCM (25 mL) y se enfrió a 0°C. Una solución de 2,2-dimetilpropanotioato de S-(2-hidroxietilo) (1.12 g, 6.96 mmol, 3 *eq*) en DCM (2 mL, se secó sobre Na₂SO₄) se agregó gota a gota y entonces trietilamina (969 µL, 6.96 mmol, 3 *eq*) en DCM (2 mL, se secó sobre Na₂SO₄) se agregó lentamente a la solución amarilla durante 1 minutos. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 5 minutos, entonces se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 20 horas. Se agregó agua (1 mL) y la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía de fase inversa en un cartucho C18 de 100 g que eluye con 5 a 100% de MeCN en agua para dar 5-((bis(2-(pivaloiltio)etoxi)fosforil)difluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de 4-nitrofenilo (1.19 g, 71.6%) como un semi-sólido amarillo. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.67 – 8.63 (m, 1H), 8.42 – 8.34 (m, 4H), 7.75 – 7.64 (m, 3H), 4.23 – 4.09 (m, 4H), 3.17 – 3.07 (m, 4H), 1.18 – 1.13 (m, 18H).

Paso 2: Preparación de 5-(difluoro(hidroxi(2-(pivaloiltio)etoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de 4-nitrofenilo

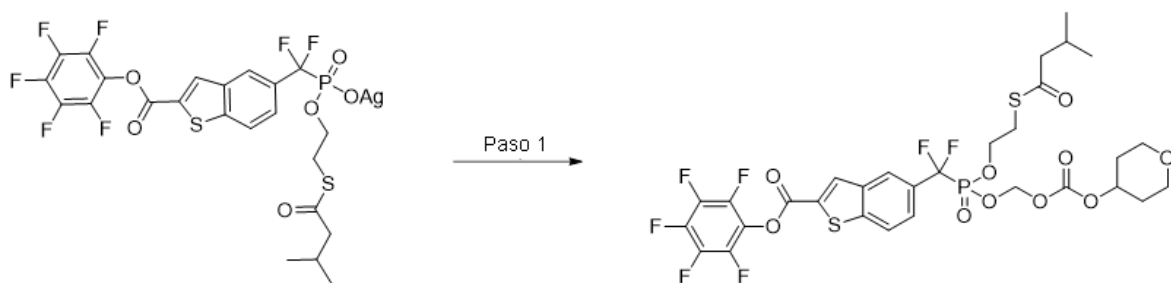
Una solución de 5-((bis(2-(pivaloiltio)etoxi)fosforil)difluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de 4-nitrofenilo (1.19 g, 1.65 mmol, 1 *eq*) en acetonitrilo (3 mL) y agua (3 mL) se calentó

a 75°C durante 48 horas. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de fase inversa en un cartucho C18 de 100 g que eluye con 5 a 100% de MeCN en agua. Las fracciones puras se concentraron bajo presión reducida y se liofilizaron para dar 5-(difluoro(hidroxi(2-(pivaloiltio)etoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de 4-nitrofenilo (512 mg, 54.1%) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.67 – 8.62 (m, 1H), 8.42 – 8.24 (m, 4H), 7.77 – 7.65 (m, 3H), 3.98 – 3.93 (m, 2H), 3.03 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 1.17 (s, 9H).

Paso 3: Preparación de 5-(difluoro(((isopropoxycarbonil)oxi)metoxi)(2-(pivaloiltio)etoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de 4-nitrofenilo

A mezcla de 5-(difluoro(hidroxi(2-(pivaloiltio)etoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de 4-nitrofenilo (350 mg, 0.6102 mmol, 1 eq) y forma de Amberlite® IR120 Na⁺ (1.75 g) en agua desionizada (10 mL) y THF (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se filtró. Se agregó nitrato de plata (414 mg, 2.44 mmol, 4 eq) en el filtrado. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se filtró y la torta de filtro se transfirió en un frasco separado con acetonitrilo (20 mL), se concentró bajo presión reducida y se secó bajo alto vacío durante 2 horas. El sólido se suspendió en acetonitrilo (10 mL) y se agregó propan-2-ilo carbonato clorometilo (465 mg, 3.05 mmol, 5 eq). Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó propan-2-ilo carbonato de clorometilo adicional (465 mg, 3.05 mmol, 5 eq) y la reacción se agitó a 45°C durante 5 horas. Se agregó Celite y la reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice que eluye con 0 a 50% de EtOAc en heptano para dar 5-(difluoro(((isopropoxycarbonil)oxi)metoxi)(2-(pivaloiltio)etoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de 4-nitrofenilo (92.0 mg, 21.9%) como un sólido amarillento. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.04 - 8.34 (m, 3H), 8.25 (s, 1H), 8.05 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 9.3 Hz, 2H), 5.79 - 5.65 (m, 2H), 8.00 - 4.93 (m, 1H), 4.32 - 4.20 (m, 2H), 3.17 - 3.11 (m, 2H), 1.36 (d, *J* = 6.2 Hz, 6H), 1.25 (s, 9H).

Síntesis de 5-(difluoro((2-((3-metilbutanoil)tio)etoxi)((((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)carbonil)oxi)metoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de perfluorofenilo



Paso 1: Preparación de 5-(difluoro((2-((3-metilbutanoil)tio)etoxi)((((tetrahydro-2H-

piran-4-il)oxi)carbonil)oxi)metoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de perfluorofenilo

A una solución de (((difluoro(2-((perfluorofenoxi)carbonil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(2-((3-metilbutanoil)tio)etoxi)fosforil)oxi)plata [preparada usando los protocolos mostrados en el paso 1 y 2 de la síntesis de 5-(difluoro(((isopropoxycarbonil)oxi)metoxi)(2-(pivaloiltio)etoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de 4-nitrofenilo y utilizando los materiales de partida y modificaciones apropiados] (150 mg, 0.21 mmol, 1.0 eq.) en MeCN (3 mL) se agregó clorometilo, se agregó (tetrahidro-2H-piran-4-il) carbonato (62 mg, 0.32 mmol, 1.5 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Después de filtración, el solvente se removió *in vacuo*. El residuo crudo se purificó directamente mediante cromatografía de columna flash sobre gel de sílice para dar 5-(difluoro((2-((3-metilbutanoil)tio)etoxi)((((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)carbonil)oxi)metoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de perfluorofenilo (15 mg, 19 μmol, 9%) como un sólido blanco. LCMS (ESI): m/z = 777 [M+H]⁺.

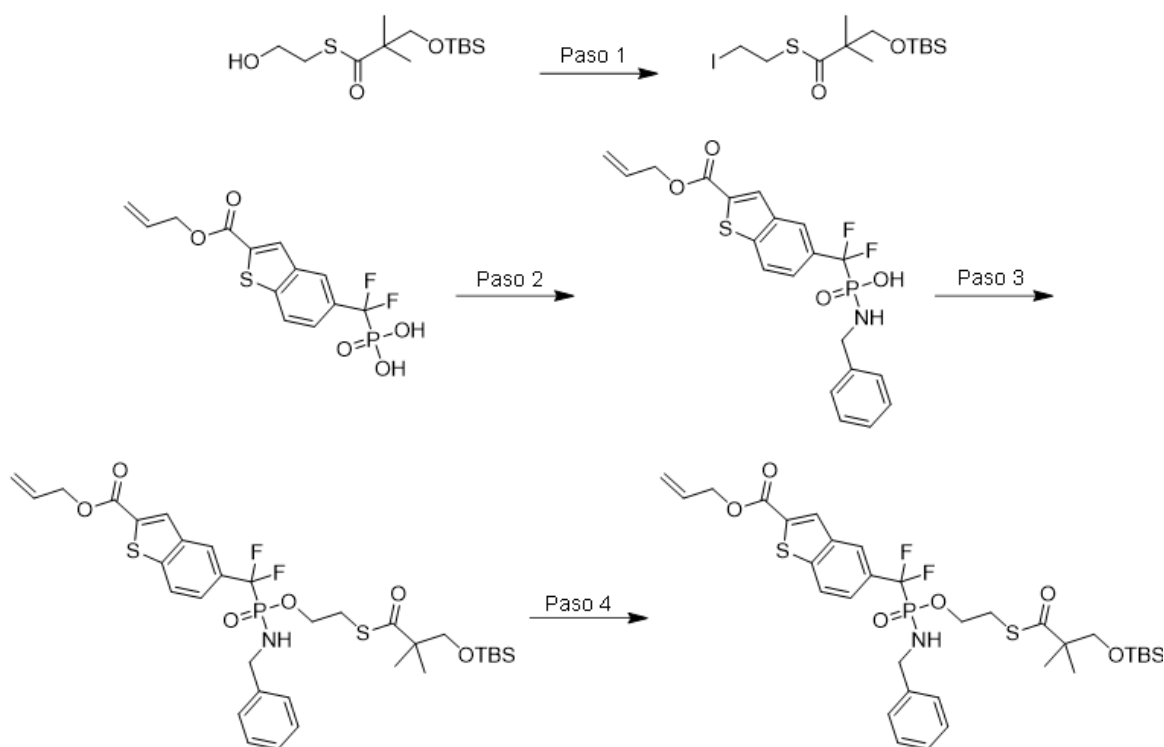
Los siguientes intermedios en el **Cuadro 51** se prepararon usando el método descrito anteriormente para la síntesis de 5-(difluoro((2-((3-metilbutanoil)tio)etoxi)((((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)carbonil)oxi)metoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de perfluorofenilo y utilizando los materiales de partida y modificaciones apropiados.

CUADRO 51

Nombre	Estructura	LCMS
5-(difluoro((2-((3-metilbutanoil)tio)etoxi)((((S)-THF-3-il)oxi)carbonil)oxi)metoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de perfluorofenilo		785 [M+Na] ⁺
5-(difluoro((2-((3-metilbutanoil)tio)etoxi)((((R)-THF-3-il)oxi)carbonil)oxi)metoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de perfluorofenilo		763 [M+H] ⁺

20

Síntesis de ácido 5-(((bencilamino)(2-((3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2,2-dimetilpropanoil)tio)etoxi)fosforil)difluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico:



Paso 1: Preparación de 3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2,2-dimetilpropanotioato de S-(2-yodoetilo)

A una solución de 3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2,2-dimetilpropanotioato de S-(2-hidroxietil) (700 mg, 2.39 mmol, 1 eq.) en DCM (20 mL) se agregó PPh₃ (626 mg, 2.39 mmol, 1.0 eq.) por porciones a 0°C y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos. Entonces NIS (537 mg, 2.39 mmol, 1.0 eq) se agregó gota a gota a 0°C y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 hora. Después de la finalización, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna flash sobre gel de sílice para dar 3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2,2-dimetilpropanotioato de S-(2-yodoetilo) (700 mg, 1.73 mmol, 73%) como un aceite claro. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.57 (s, 2H), 3.31-3.24 (m, 2H), 3.23-3.15 (m, 2H), 1.17 (s, 6H), 0.84 (s, 9H), 0.00 (s, 6H).

Paso 2: Preparación de ácido P-((2-((aliloxi)carbonil)benzo[b]tiofen-5-il)difluorometil)-N-bencilfosfonamidico

Cloruro de oxalilo (1.01 g, 8.00 mmol, 5 eq.) se agregó gota a gota a la solución de ácido ((2-((aliloxi)carbonil)benzo[b]tiofen-5-il)difluorometil)fosfónico (150 mg, 0.4307 mmol, 1 eq.) en DCM seco (10 mL) y DMF (1 gota) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 40°C durante 2 horas adicionales. La reacción se monitoreó mediante pipeteo de una pequeña cantidad de muestra cruda y al apagarla con MeOH para asegurar que el cloruro de fosforilo bis-Cl ha sido formado completamente (se observó fosfonato de bis-metoxi mediante LCMS). Después de la finalización, el exceso de cloruro

de oxalilo y solvente se removieron bajo presión reducida. El residuo se volvió a disolver en DCM anhidro (10 mL), entonces se agregó a una mezcla de fenilmetanamina (46.0 mg, 430 μ mol, 1 eq.) y TEA (217 mg, 2.15 mmol, 5 eq.) en DCM anhidro (10 mL) a 0°C. La reacción se dejó calentar a 25°C y se agitó durante 2 horas adicionales. Después de la finalización, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna C18 Biotage® para dar ácido P-((2-((aliloxi)carbonil)benzo[b]tiofen-5-il)difluorometil)-N-bencilfosfonamidico (100 mg, 0.23 mmol, 53%) como un aceite incoloro. LCMS (ESI): m/z = 438 [M+H]⁺.

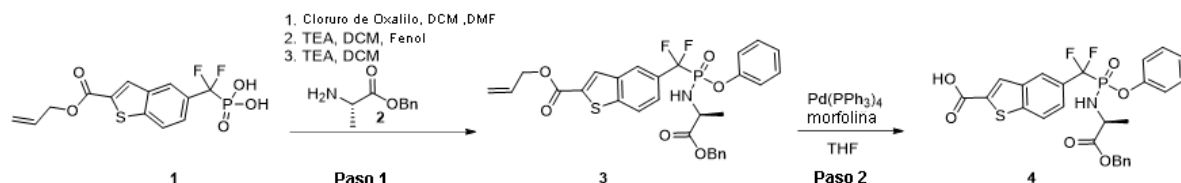
Paso 3: Preparación de 5-(((bencilamino)(2-((3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2,2-dimetilpropanoil)tio)etoxi)fosforil)difluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de alilo

Amberlite IR120® (18.2 mg, 457 μ mol, 2 eq) en agua (2 mL) se agregó gota a gota a una suspensión agitada de ácido P-((2-((aliloxi)carbonil)benzo[b]tiofen-5-il)difluorometil)-N-bencilfosfonamidico (100 mg, 0.23 mmol, 1 eq.) en H₂O (6 mL). Cuando la mezcla se convirtió en pH claro (pH~9), se agregó nitrato de plata (I) (85.2 mg, 502 μ mol, 2.2 eq.). Después de agitación a 0°C durante 2 h, el precipitado gris se recolectó mediante filtración y se secó bajo vacío. El polvo se suspendió en tolueno seco (1 mL) y se agregó 3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2,2-dimetilpropanotioato de S-(2-yodoetilo) (1.68 g, 6.96 mmol, 30 eq.). La mezcla se agitó a 80°C durante 24 horas. Después de filtración, el solvente se removió *in vacuo*. El residuo crudo se purificó directamente mediante cromatografía de columna flash sobre gel de sílice para dar 5-(((bencilamino)(2-((3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2,2-dimetilpropanoil)tio)etoxi)fosforil)difluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de alilo (40.0 mg, 56 μ mol, 25%) como un sólido blanco. LCMS (ESI): m/z = 734.2 [M+Na]⁺.

Paso 4: Preparación de ácido 5-(((bencilamino)(2-((3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2,2-dimetilpropanoil)tio)etoxi)fosforil)difluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico

A una solución de 5-(((bencilamino)(2-((3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2,2-dimetilpropanoil)tio)etoxi)fosforil)difluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de alilo (35 mg, 49 μ mol, 1 eq.) en DCM (1 mL) se agregaron Pd(PPh₃)₄ (2.83 mg, 2.45 μ mol, 0.05 eq.) y pirrolidina (3 mg, 49.1 μ mol, 1 eq.). La mezcla se purgó y se desgasificó con N₂ (tres veces), entonces se agitó a 25°C durante 2 horas. Después de la finalización, la mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna C18 Biotage® para dar ácido 5-(((bencilamino)(2-((3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2,2-dimetilpropanoil)tio)etoxi)fosforil)difluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico (20.0 mg, 30 μ mol, 61%) como un aceite incoloro. LCMS (ESI): m/z = 672.1 [M+H]⁺.

Síntesis de ácido 5-((((S)-1-(benciloxi)-1-oxopropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)difluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico



Paso 1: Preparación de 5-((((S)-1-(benciloxi)-1-oxopropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)difluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de alilo

A una solución de ácido ((2-((aliloxi)carbonil)benzo[b]tiofen-5-il)difluorometil)fosfónico (300 mg, 861 μ mol, 1 *eq*) en DCM (5 mL) a 0°C se agregaron 2 gotas de DMF (cat.) seguido por adición gota a gota de cloruro de oxalilo (220 μ L, 2.58 mmol, 3 *eq*). La reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y se secó completamente bajo alto vacío durante 30 minutos para dar un sólido amarillo. El sólido amarillo se diluyó en DCM (5 mL) y se enfrió a 0°C. Una solución de fenol (89.1 mg, 947 μ mol, 1.1 *eq*) y trietilamina (599 μ L, 4.30 mmol, 5 *eq*) en DCM (1 mL, se secó sobre Na₂SO₄) se agregó lentamente a la solución amarilla. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 2 minutos y entonces se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. Una solución de sal de p-toluenosulfonato de éster bencilico de L-alanina (453 mg, 1.29 mmol, 1.5 *eq*) en DCM (1 mL, se secó sobre Na₂SO₄) se agregó lentamente a la solución amarilla. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El solvente se removió *in vacuo*. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de fase inversa en un cartucho C18 de 50 g que eluye con un gradiente de 5 a 100% de acetonitrilo en agua. Las fracciones puras se combinaron y se concentraron bajo presión reducida para dar 5-((((S)-1-(benciloxi)-1-oxopropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)difluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de alilo (196 mg, 38.8%) como un aceite amarillo. LCMS (ESI) *m/z* = 586.2.

Los siguientes intermedios en el **Cuadro 52** se prepararon usando el método descrito anteriormente en el paso 1 para la preparación de 5-((((S)-1-(benciloxi)-1-oxopropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)difluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de alilo y utilizando los materiales de partida y modificaciones apropiados.

CUADRO 52

Nombre	Estructura	LCMS	NMR
(2S)-1-(((2-((aliloxi)carbonil)benzo[b]tiofen-5-il)difluorometil)(fenoxi)fosforil)-4,4-difluoropirrolidina-2-carboxilato de butilo		614.2 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.19 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.99 - 7.91 (m, 1H), 7.79 - 7.73 (m, 1H), 7.35 - 7.02 (m, 5H), 6.12 - 5.98 (m, 1H), 5.50 - 5.41 (m, 1H), 5.38 - 5.28 (m, 1H), 4.89 - 4.84 (m, 2H), 4.81 - 4.73 (m, 0.8H), 4.47 - 4.38 (m, 0.2H), 4.29 - 3.96 (m, 2H), 3.88 - 3.64 (m, 2H), 2.76 - 2.43 (m, 2H), 1.61 - 1.50 (m, 2H), 1.39 - 1.23 (m, 2H), 0.90 (t, J = 7.3 Hz, 3H)
(((2-((aliloxi)carbonil)benzo[b]tiofen-5-il)difluorometil)(fenoxi)fosforil)-L-prolinato de butilo		542.3 [M+H] ⁺	

Paso 2: Preparación de ácido 5-((((S)-1-(benciloxi)-1-oxopropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)difluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico

- A una solución agitada de 5-((((S)-1-(benciloxi)-1-oxopropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)difluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de alilo (196 mg, 334 μmol, 1 eq) en THF (5 mL) se agregaron morfolina (143 μL, 1.67 mmol, 5 eq) y Pd(PPh₃)₄ (38.5 mg, 33.4 μmol, 0.10 eq) bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa en un cartucho C18 de 50 g que eluye con un gradiente de 5 a 100% de acetonitrilo en agua (con 0.1% de ácido fórmico). Las fracciones puras se concentraron bajo presión reducida para dar ácido 5-((((S)-1-(benciloxi)-1-oxopropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)difluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico (164 mg, 90.1%) como un sólido marrón claro. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.22 - 8.09 (m, 1H), 7.88 - 7.76 (m, 2H),

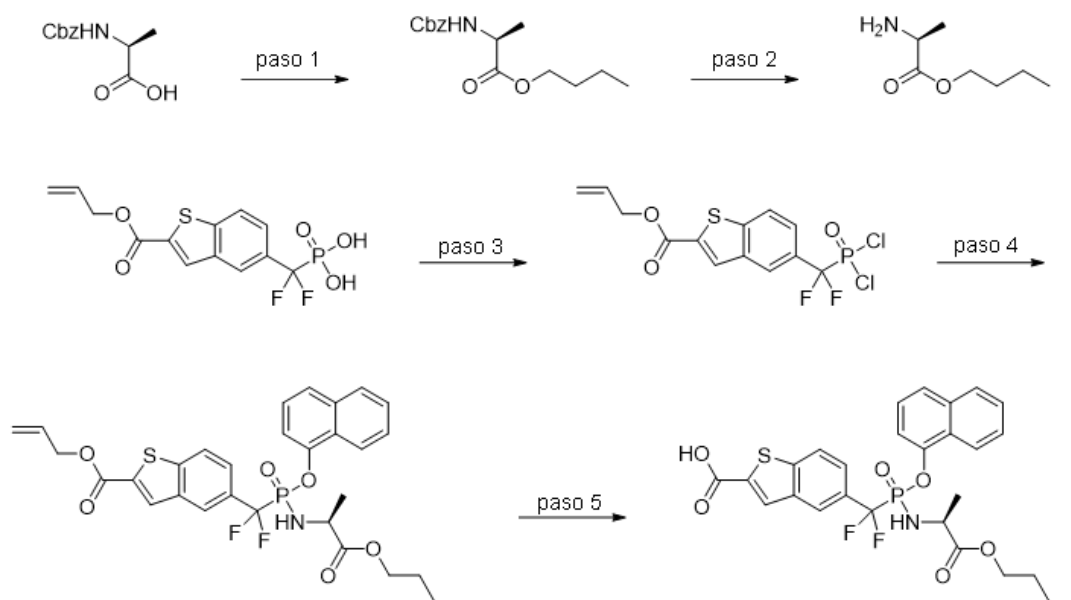
7.66 - 7.59 (m, 1H), 7.43 - 7.29 (m, 7.6H), 7.26 - 7.15 (m, 2.4H), 5.24 (s, 1H), 5.13 (s, 1H), 4.83 - 4.67 (m, 0.5H), 4.62 - 4.44 (m, 0.5H), 4.39 - 4.14 (m, 1H), 1.50 - 1.35 (m, 3H).

- Los siguientes intermedios en el **Cuadro 53** se prepararon usando el método descrito anteriormente en el paso 2 para la preparación de ácido 5-((((S)-1-(benciloxi)-1-oxopropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)difluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico y utilizando los materiales de partida y modificaciones apropiados.

CUADRO 53

Nombre	Estructura	LCMS
ácido 5-((((S)-2-(butoxicarbonil)-4,4-difluoropirrolidin-1-il)(fenoxi)fosforil)difluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico		574.2 [M+H] ⁺
ácido 5-((((S)-2-(butoxicarbonil)pirrolidin-1-il)(fenoxi)fosforil)difluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico		537.8 [M+H] ⁺

Síntesis de ácido 5-((((S)-1-butoxi-1-oxopropan-2-il)amino)(naftalen-1-iloxi)fosforil)difluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico



Paso 1: Preparación de ((benciloxi)carbonil)-L-alaninato de butilo

A una solución de ((benciloxi)carbonil)-L-alanina (5 g, 22 mmol, 1 eq) en DMF (50 mL) se agregó 1-clorobutano (2.1 g, 22 mmol, 1 eq) y carbonato dipotásico (6.2 g, 45 mmol, 2 eq), la mezcla se agitó a 60°C durante 1 hora para dar solución amarilla. La mezcla se diluyó con agua (200 mL) y se extrajo con EtOAc (200 mL × 2), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (200 mL × 2), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna para dar ((benciloxi)carbonil)-L-alaninato de butilo (3.6 g, 13 mmol, 57.8% de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS (ESI) m/z = 280.0

Paso 2: Preparación de L-alaninato de butilo

A una solución de ((benciloxi)carbonil)-L-alaninato de butilo (3 g, 11 mmol, 1 eq) en THF (30 mL) se agregó Pd/C (3 g, 10%) bajo N₂, la mezcla se agitó a 25°C durante 2 horas bajo H₂ 2.17 kPa (15 Psi). La mezcla de reacción se filtró y el filtro se concentró para dar L-alaninato de butilo (1.7 g, crudo) como un aceite amarillo. LCMS (ESI) m/z = 146.1 [M+H]⁺.

Paso 3: Preparación de 5-((diclorofosforil)difluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de alilo de alilo

A una solución de ácido ((2-((aliloxi)carbonil)benzo[b]tiofen-5-il)difluorometil)fosfónico (0.2 g, 0.57 mmol, 1 eq) en DCM (5 mL) se agregó dimetilformamida (0.42 mg, 5.7 μmol, 0.01 eq), la mezcla se agitó a 0°C durante 5 min, entonces se agregó una solución de cloruro de oxalilo (0.22 g, 1.7 mmol, 3 eq) en DCM (5 mL) a la mezcla, la mezcla se agitó a 40°C durante 15 minutos para dar solución amarilla. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar 5-((diclorofosforil)difluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de alilo (0.2 g, crudo)

como un aceite amarillo. LCMS (ESI) $m/z = 377.0 [M+H]^+$.

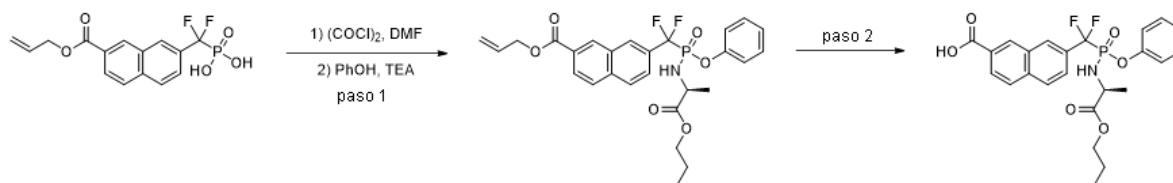
Paso 4: Preparación de 5-((((S)-1-butoxi-1-oxopropan-2-il)amino)(naftalen-1-iloxi)fosforil)difluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de alilo

A una solución de 5-((diclorofosforil)difluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de alilo (0.2 g, 0.52 mmol, 1 eq) en DCM (10 mL) se agregó naftalen-1-ol (60 mg, 0.42 mmol, 0.8 eq), la mezcla se agitó a 0°C durante 5 min, entonces una solución de N,N-diisopropiletilamina (0.2 g, 1.6 mmol, 3.0 eq) en DCM (10 mL) se agregó a la mezcla, entonces una solución de L-alaninato de butilo (75 mg, 0.52 mmol, 1 eq) en DCM (10 mL) se agregó a la mezcla, la mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos para dar solución amarilla. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna para dar 5-((((S)-1-butoxi-1-oxopropan-2-il)amino)(naftalen-1-iloxi)fosforil)difluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de alilo (0.15 g, 0.24 mmol, 46.4% de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS (ESI) $m/z = 602.1 [M+H]^+$.

Paso 5: Preparación de ácido 5-((((S)-1-butoxi-1-oxopropan-2-il)amino)(naftalen-1-iloxi)fosforil)difluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico

A una solución de 5-((((S)-1-butoxi-1-oxopropan-2-il)amino)(naftalen-1-iloxi)fosforil)difluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de alilo (0.14 g, 0.23 mmol, 1 eq) en DCM (1.0 mL) se agregó $Pd(PPh_3)_4$ (27 mg, 23 μ mol, 0.1 eq), la mezcla se agitó a 0°C durante 5 min, entonces se agregó pirrolidina (17 mg, 0.23 mmol, 1 eq) a la mezcla, la mezcla se agitó a 25°C durante 5 minutos para dar solución amarilla. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante fase inversa (TFA) para dar ácido 5-((((S)-1-butoxi-1-oxopropan-2-il)amino)(naftalen-1-iloxi)fosforil)difluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico (97 mg, 0.17 mmol, 74.6% de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS (ESI) $m/z = 562.1 [M+H]^+$.

Síntesis de ácido 7-(difluoro((((S)-1-oxo-1-propoxipropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)-2-naftoico:



25

Paso 1: Preparación de 7-(difluoro((((S)-1-oxo-1-propoxipropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)-2-naftoato de alilo

Cloruro de oxalilo (10 mL) se agregó gota a gota a la solución de ácido ((7-((aliloxi)carbonil)naftalen-2-il)difluorometil)fosfónico (1.5 g, 4.38 mmol, 1 eq.) en DCM seco (10 mL) y DMF (1 gota) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 40°C durante 1 hr adicional. La reacción se monitoreó mediante pipeteo de una pequeña cantidad de muestra cruda y al apagarla con MeOH para asegurar que el cloruro de fosforilo bis-Cl ha sido formado completamente (se observó fosfonato de

30

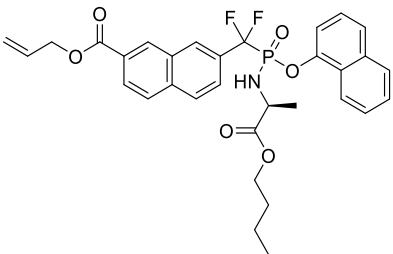
bis-metoxi mediante LCMS). Después de la finalización, el exceso de cloruro de oxalilo y solvente se removieron bajo presión reducida. El residuo se volvió a disolver en DCM anhidro (5 mL), entonces se agregó a una mezcla de fenol (412 mg, 4.38 mmol, 1 eq.) y trietilamina (2.21 g, 21.9 mmol, 5 eq.) en DCM anhidro (10 mL) a 0°C. La reacción se dejó calentar a 25°C y se agitó durante 1 hr adicional.

5 Entonces L-alaninato de propilo (1.14 g, 8.76 mmol, 2 eq.) se agregó a 0°C y la mezcla resultante se agitó a 20°C durante 1 hora bajo N₂. Después de la finalización, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna C18 Biotage® para dar 7-(difluoro(((S)-1-oxo-1-propoxipropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)-2-naftoato de alilo (510 mg, 0.96 mmol, 22%) como un sólido blanco. LCMS (ESI): $m/z = 532.2$ [M+H]⁺.

10 Los siguientes intermedios en el **Cuadro 54** se prepararon usando el método descrito anteriormente en el paso 1 para la preparación de ácido 5-((((S)-1-(benciloxi)-1-oxopropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)difluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico y utilizando los materiales de partida y modificaciones apropiados.

15

CUADRO 54

Nombre	Estructura	LCMS
7-((((S)-1-butoxi-1-oxopropan-2-il)amino)(naftalen-1-iloxi)fosforil)difluorometil)-2-naftoato de alilo		596 [M+H] ⁺

Paso 2: Preparación de ácido 7-(difluoro(((S)-1-oxo-1-propoxipropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)-2-naftoico

A una solución de 7-(difluoro(((S)-1-oxo-1-propoxipropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)-2-naftoato de alilo (2, 510 mg, 0.96 mmol, 1 eq) en DCM (2 mL) se

20 agregaron Pd(PPh₃)₄ (22.3 mg, 0.01932 mmol, 0.05 eq.) y pirrolidina (27.4 mg, 0.3864 mmol, 1.0 eq.). La mezcla se purgó y se desgasificó con N₂ (tres veces), entonces se agitó a 25°C durante 1 hora. Después de la finalización, la mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna C18 Biotage® para dar ácido 7-(difluoro(((S)-1-oxo-1-propoxipropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)-2-naftoico (1150 mg, 0.3142 mmol, 82%) como un

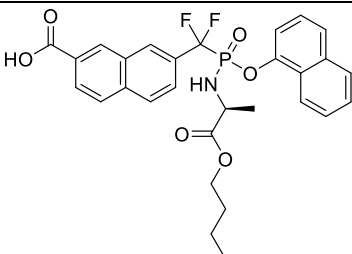
25 sólido blanco. LCMS (ESI): $m/z = 492$ [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.75 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 8.44-8.38 (m, 1H), 8.21-8.14 (m, 1H), 8.13-8.06 (m, 2H), 7.83 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.40-7.31 (m, 2H), 7.26-7.10 (m, 3H), 6.88-6.78 (m, 1H), 4.00-3.90 (m, 1H), 3.90-3.76 (m, 2H), 1.55-1.38 (m, 2H), 1.25-1.17 (m, 3H), 0.86-0.74 (m, 3H).

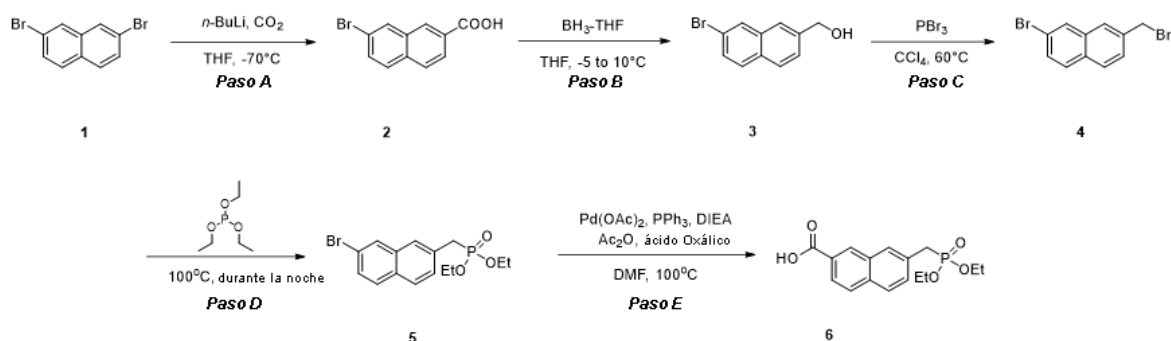
Los siguientes intermedios en el **Cuadro 55** se prepararon usando el método descrito

anteriormente en el paso 2 para la preparación de ácido 5-((((S)-1-(benciloxi)-1-oxopropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)difluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico y utilizando los materiales de partida y modificaciones apropiados.

5

CUADRO 55

Nombre	Estructura	LCMS
ácido 7-((((S)-1-butoxi-1-oxopropan-2-il)amino)(naftalen-1-iloxi)fosforil)difluorometil)-2-naftoico		556 [M+H] ⁺

Síntesis de ácido 7-((dietoxifosforil)metil)-2-naftoico**PASO A: ácido 7-bromo-2-naftoico**

10 A una solución de 2,7-dibromonaftaleno (**1**, 400 g, 1.4 mol, 1.0 eq.) en THF (6000 mL) se agregó *n*-BuLi (560 mL, 1.4 mol, 2.5 M en hexano, 1.0 eq.) dejando caer por embudo durante un periodo de 2.5 horas a -70°C bajo N₂. Entonces la mezcla de reacción se agitó a -70°C durante 1 hr adicional. La reacción se monitoreó mediante pipeteo de una pequeña cantidad de muestra cruda y al apagarla con acetona para asegurar **1** se consumió completamente (observado por TLC). Después

15 de la finalización, CO₂(g) se hizo burbujear en la mezcla de reacción a -70°C a -60°C durante 30 minutos (3L / min). El progreso de la reacción se monitoreó mediante TLC (DCM:EA=1:1, R_f =0.2). Después de la finalización, la mezcla de reacción se apagó al agregar H₂O (5000 mL), la suspensión se filtró a través de una almohadilla de celite y la torta de filtro se lavó con H₂O (1000 mL). Los filtrados combinados se extrajeron con PE (3000 mL). La fase acuosa se acidificó con HCl 6 N hasta que el pH

20 se ajustó a un pH = 3. La mezcla se filtró y la torta de filtro se lavó con H₂O (600 mL), entonces se secó al vacío para proporcionar 7 ácido -bromo-2- naftoico (**2**, 240 g, 0.96 mol, 68%) como un sólido blanco. LCMS (ESI): *m/z* = 251 [M+H]⁺.

PASO B: (7-bromonaftalen-2-il)metanol

A una solución de ácido 7-bromo-2-naftoico (**2**, 480 g, 1.92 mol, 1.0 eq.) en THF (1000 mL) se agregó BH₃/THF (4800 mL, 4.8 mol, 1 M en THF, 2.5 eq.) dejando caer por embudo durante un periodo de 3 horas a -20°C a -5°C bajo N₂. Entonces la mezcla de reacción se agitó a -5°C a 10°C durante la noche. El progreso de la reacción se monitoreó mediante TLC (DCM:EA =5:1, R_f =0.3). Después de la finalización, la mezcla de reacción se apagó al agregar solución acuosa de HCl (1N, 400mL) a 0°C. La mezcla se diluyó con H₂O (2000 mL) y se extrajo con EtOAc (2000 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3000 mL), salmuera (2000 mL) y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Las capas orgánicas se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante recristalización de DCE (2000 mL). La mezcla se filtró y la torta de filtro se lavó con PE (200 mL), entonces se secó al vacío para proporcionar (7-bromonaftalen-2-il)metanol (**3**, 405 g, 1.70 mol, 89%) como un sólido blanco.

PASO C: 2-bromo-7-(bromometil)naftaleno

A una solución de (7-bromonaftalen-2-il)metanol (**3**, 40.0 g, 0.17 mol, 1.0 eq.) en CCl₄ (400 mL) se agregó PBr₃ (16.1 g, 0.06 mol, 0.35 eq.) a 60°C. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 3 horas. Después de la finalización, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar un sólido. El sólido se trituró con PE/EA=8/1 (400 mL) para proporcionar 2-bromo-7-(bromometil)naftaleno (**4**, 48.5 g, 0.16 mol, 96 %) como un sólido blanco. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.26 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.08-7.90 (m, 3H), 7.75-7.56 (m, 2H), 4.93 (s, 2H).

PASO D: ((7-bromonaftalen-2-il)metil)fosfonato de dietilo

Una solución de 2-bromo-7-(bromometil)naftaleno (**4**, 48.5 g, 0.16 mol, 1.0 eq.) en fosfito de trietilo (100 mL) se agitó a 100°C durante la noche bajo atmósfera de nitrógeno. Después de la finalización, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para remover fosfito de trietilo. El residuo se trituró con IPA (100 mL) para proporcionar ((7-bromonaftalen-2-il)metil)fosfonato de dietilo (**5**, 40.0 g, 0.11 mol, 69%) como un sólido blanco. LCMS (ESI): *m/z* = 357.1 [M+H]⁺. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.95 (s, 1H), 7.76 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.69-7.65 (m, 2H), 7.57-7.39 (m, 2H), 4.13 -3.90 (m, 4H), 3.31 (d, *J* = 21.8 Hz, 2H), 1.24 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H).

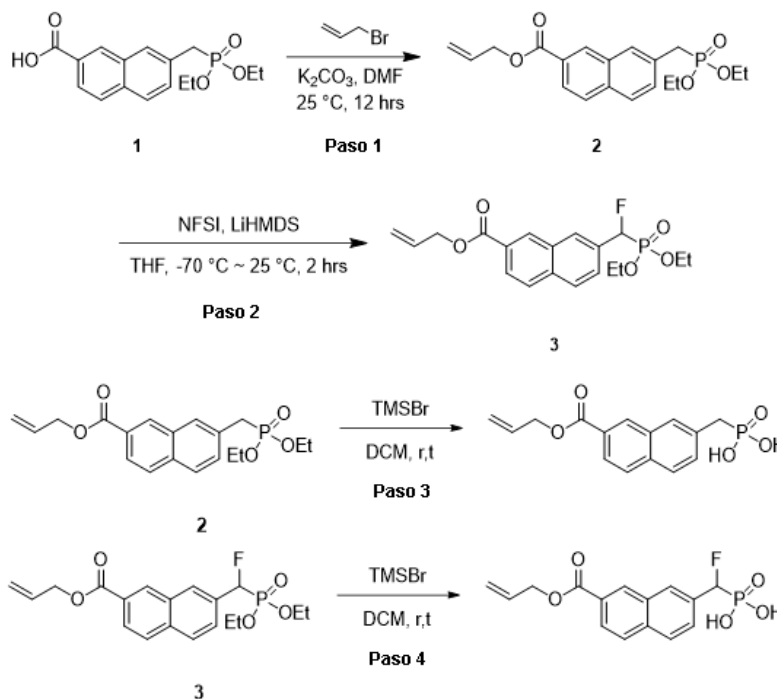
PASO E: ácido 7-((dietoxifosforil)metil)-2-naftoico

A una solución de ((7-bromonaftalen-2-il)metil)fosfonato de dietilo (**5**, 10.0 g, 27.9 mmol, 1.0 eq.), ácido oxálico (10.9 g, 122.0 mmol, 4.4 eq.), Ac₂O (10.5 g, 103.0 mmol, 3.7 eq.) y DIEA (19.3 g, 150.0 mmol, 5.4 eq.) en DMF (60.0 mL) se agregó Pd(OAc)₂ (625 mg, 2.79 mmol, 0.1 eq.) y PPh₃ (2.2 g, 8.37 mmol, 0.3 eq.). La mezcla resultante se agitó a 100°C durante la noche bajo atmósfera de nitrógeno. Después de la finalización, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se acidificó con solución acuosa de HCl 1 N hasta que el pH se ajustó a un pH = 3. La mezcla se filtró. El filtrado se diluyó con H₂O (40 mL) y se extrajo con EtOAc (200 mL x 3). Las capas

orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar ácido 7-((dietoxifosforil)metil)-2-naftoico (**6**, 8.0 g, 24.8 mmol, 89%) como un sólido amarillo. LCMS (ESI): $m/z = 323.2$ [M+H]⁺.

Síntesis de ácido ((7-((aliloxi)carbonil)naftalen-2-il)metil)fosfónico y ácido

5 ((7-((aliloxi)carbonil)naftalen-2-il)fluorometil)fosfónico



Paso 1: 7-((dietoxifosforil)metil)-2-naftoato de alilo

Se llevaron a cabo cuatro lotes de las reacciones en paralelo.

A una solución de ácido 7-((dietoxifosforil)metil)-2-naftoico (Compuesto 1, 150 g, 465 mmol, 1.00 eq) y K₂CO₃ (129 g, 931 mmol, 2.00 eq) en DMF (1.50 L) se agregó bromuro de alilo (67.6 g, 559 mmol, 1.20 eq) a 25°C. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 12 h, en cuyo momento la LCMS indicó que la reacción estaba completa. Cuatro lotes de mezcla de reacción se combinaron para proceso de elaboración. La mezcla de reacción se vertió en agua (18.0 L) y se extrajo con acetato de etilo (6.00 L x 2). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (6.00 L) y salmuera (6.00 L), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentraron bajo presión reducida para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (Éter de petróleo: acetato de etilo = 50: 1 a 0: 1, Éter de petróleo: acetato de etilo = 0: 1, R_f = 0.50) para dar 7-((dietoxifosforil)metil)-2-naftoato de alilo (Compuesto 2 568 g, 1.54 mol, 82.7% de rendimiento) como un sólido amarillo claro. LCMS (ESI): $m/z = 363.1$ [M+H]⁺. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 8.59 (s, 1H), 8.07 - 8.06 (d, *J* = 7.60 Hz, 1H), 7.88 - 7.84 (m, 3H), 7.58 - 7.56 (m, 1H), 6.13 - 6.06 (m, 1H), 5.49 - 5.44 (m, 1H), 5.35 - 5.32 (m, 1H), 4.91 - 4.89 (m, 2H), 4.06 - 4.02 (m,

4H), 3.36 - 3.31 (d, $J = 22.0$ Hz 1H), 1.27 - 1.23 (m, 6H).

Paso 2: 7-((dietoxifosforil)fluorometil)-2-naftoato de alilo

Se llevaron a cabo ocho lotes de las reacciones en paralelo.

A una solución de 7-((dietoxifosforil)metil)-2-naftoato de alilo (Compuesto 2, 100 g, 276 mmol, 1.00 eq) en THF (1.50 L) se agregó NFSI (87.0 g, 276 mmol, 1.00 eq) a 25°C lentamente. La mezcla se enfrió a -70°C. Una solución de LiHMDS (1.00 M, 276 mL, 1.00 eq) se agregó a la mezcla anterior gota a gota bajo N₂. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a -70°C durante 2 horas bajo N₂. La mezcla de reacción se vertió en solución acuosa de NH₄Cl saturado (2.00 L) lentamente a 0°C. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (1.00 L * 2). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (4.00 L), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se diluyó con acetato de etilo (4.00 L) y se filtró; el filtrado se concentró bajo presión reducida para dar un aceite amarillo crudo (779 g). El producto se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (Éter de petróleo: acetato de etilo = 50: 1 to 0: 1) para dar 7-((dietoxifosforil)fluorometil)-2-naftoato de alilo (Compuesto 3, 418 g, 1.07 mol, 52.3% de rendimiento, 97.4% de pureza) como aceite amarillo. LCMS (ESI): $m/z = 381.1$ [M+H]⁺. ¹H NMR(400 MHz, DMSO) δ 8.71 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.10 - 8.04 (m, 3H), 7.74 - 7.72 (d, $J = 8.80$ Hz, 1H), 6.39 - 6.26 (m, 1H), 6.14 - 6.10 (m, 1H), 5.49 - 5.44 (m, 1H), 5.33 - 5.30 (m, 1H), 4.89 - 4.87 (m, 2H), 4.07 - 4.01 (m, 4H), 1.22 - 1.15 (m, 6H).

Paso 3: ácido ((7-((aliloxi)carbonil)naftalen-2-il)metil)fosfónico

A una solución de 7-((dietoxifosforil)metil)-2-naftoato de alilo (Compuesto 2, 4 g, 11.0 mmol, 1.0 eq.) en DCM (40 mL) se agregó TMSBr (8 mL) a temperatura ambiente. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Después de la finalización, la mezcla de reacción se vertió en H₂O (30 mL) y la suspensión se filtró. La torta de filtro se secó bajo vacío para proporcionar ácido ((7-((aliloxi)carbonil)naftalen-2-il)metil)fosfónico (3.0 g, 9.79 mmol, 89%) como un sólido amarillo. LCMS (ESI): $m/z = 307$ [M+H]⁺.

¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.56 (s, 1H), 8.04-7.87 (m, 4H), 7.64-7.56 (m, 1H), 6.21-5.96 (m, 1H), 5.53 -5.23 (m, 2H), 4.93-4.82 (m, 2H), 3.17 (d, $J = 21.5$ Hz, 2H).

Paso 4: ácido ((7-((aliloxi)carbonil)naftalen-2-il)fluorometil)fosfónico:

A una solución de 7-((dietoxifosforil)fluorometil)-2-naftoato de alilo (Compuesto 3, 27 g, 71.1 mmol, 1.0 eq.) en DCM (300 mL) se agregó TMSBr (50 mL) a temperatura ambiente. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Después de la finalización, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna C18 Biotage® para proporcionar ácido ((7-((aliloxi)carbonil)naftalen-2-il)fluorometil)fosfónico (17.6 g, 54.2 mmol, 76%) como un sólido blanco.

¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.67 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.10-7.96 (m, 3H), 7.73 (d, J

= 8.5 Hz, 1H), 6.18-6.04 (m, 1H), 5.89 (dd, $J = 44.5, 8.6$ Hz, 1H), 5.52-5.42 (m, 1H), 5.36-5.26 (m, 1H), 4.88 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H). LCMS (ESI): $m/z = 325.1$ $[M+H]^+$.

Separación quiral de 7-((dietoxifosforil)fluorometil)-2-naftoato de alilo

7-((dietoxifosforil)fluorometil)-2-naftoato de *rac*-alilo (617 g, 1.62 mol, 1.00 eq) se purificó mediante SFC para dar (S)-7-((dietoxifosforil)fluorometil)-2-naftoato de alilo (Pico 1) y (R)-7-((dietoxifosforil)fluorometil)-2-naftoato de alilo (Pico 2).

Método de SFC preparativo: Instrumento: SFC Preparativo de Waters 350. Columna: REGIS (S,S) WHELK-O1, 250×50 mm I.D., 10 μ m. Fase móvil: A para CO₂ y B para MeOH (Neu). Gradiente: B 15 % de caudal: 220 g/min. Contrapresión: 10,000 kPa (100 bar). Temperatura de columna: 35°C. Longitud de onda: 254 nm. Tiempo de ciclo: 7.3 minutos.

Método de SFC analítico: Columna: Kromasil (S,S) WHELK-O1, 50×4.6 mm I.D., 3.5 μ m. Fase móvil: A para CO₂ y B para MEOH (0.05% de DEA). Gradiente: B 5 a 40 % de caudal: 3 mL/min. Contrapresión: 10,000 kPa (100 bar). Temperatura de columna: 35°C. Longitud de onda: 220 nm.

(S)-7-((dietoxifosforil)fluorometil)-2-naftoato de alilo (Pico 1, 286 g, 745 mmol, 45.9% de rendimiento, >99 % de ee, RT= 1.31min) se obtuvo como aceite amarillo. **LCMS (ESI):** $m/z = 381.1$ $[M+H]^+$.

(R)-7-((dietoxifosforil)fluorometil)-2-naftoato de alilo (Pico 2, 288 g, 748 mmol, 46.1% de rendimiento, >99 % de ee, RT= 1.52min) se obtuvo como aceite amarillo. **LCMS (ESI):** $m/z = 381.1$ $[M+H]^+$.

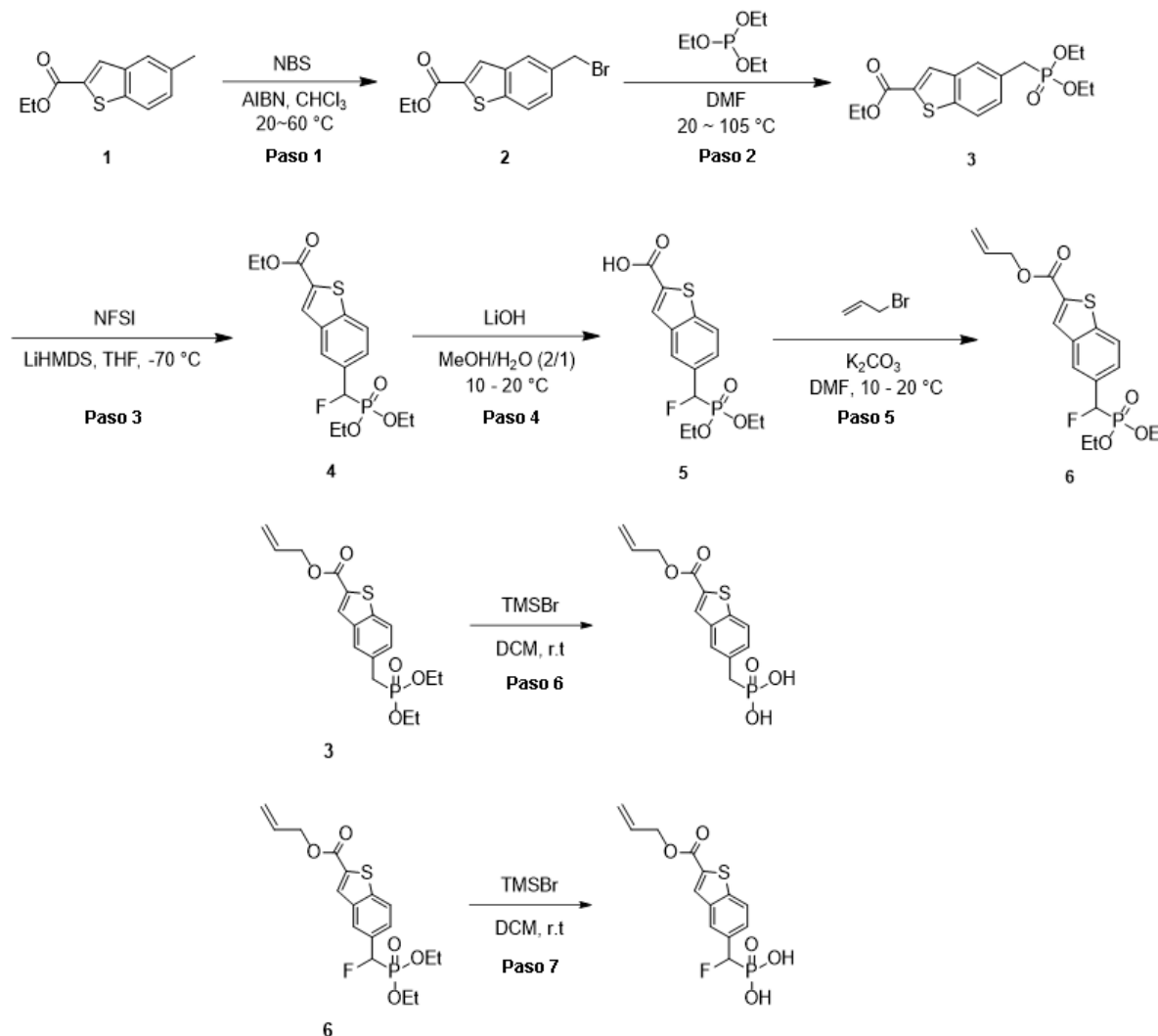
Se hizo la asignación de configuración estereoquímica absoluta por comparación de espectros de dicroísmo circular vibracional (VCD, por sus siglas en inglés) experimental con espectros VCD teóricos obtenidos de cálculos de DFT.

Los siguientes intermedios en el **Cuadro 56** se prepararon usando el método descrito anteriormente en el paso 4 para la preparación de ácido ((7-((aliloxi)carbonil)naftalen-2-il)fluorometil)fosfónico y utilizando los materiales de partida y modificaciones apropiados.

CUADRO 56

Nombre	Estructura	LCMS
ácido (S)-((7-((aliloxi)carbonil)naftalen-2-il)fluorometil)fosfónico		325.1 $[M+H]^+$
ácido (R)-((7-((aliloxi)carbonil)naftalen-2-il)fluorometil)fosfónico		325.1 $[M+H]^+$

Síntesis de ácido ((2-((aliloxi)carbonil)benzo[*b*]tiofen-5-il)metil)ácido fosfónico y ((2-((aliloxi)carbonil)benzo[*b*]tiofen-5-il)fluorometil) fosfónico:



5 5-metilbenzo[*b*]tiofeno-2-carboxilato etilo de se preparó de conformidad con el procedimiento descrito en WO 2016/100184.

*PASO 1: 5-(bromometil)benzo[*b*]tiofeno-2-carboxilato de etilo*

A una solución de 5-metilbenzo[*b*]tiofeno-2-carboxilato de etilo (**1**, 7.3 kg, 33.1 mol, 1.0 eq.) en CHCl₃ (58 L) agitada a 20°C se agregó AIBN (544 g, 3.31 mol, 0.10 eq.) y NBS (6.19 kg, 34.8 mol, 1.05 eq.). La mezcla se calentó de 30°C a 50°C durante 4 horas y entonces se calentó a 60°C y se agitó durante 12 horas. Después de la finalización, la mezcla de reacción se enfrió a 10°C y se agregó 15% Na₂SO₃ (20 L). Las capas orgánicas se lavaron con H₂O (20 L * 2), se secaron sobre Na₂SO₄, y se concentraron bajo presión reducida a 45°C para proporcionar 5-(bromometil)benzo[*b*]tiofeno-2-carboxilato de etilo (**2**, 9.50 kg, 23.5 mol, 70.9% de rendimiento,

74.0% de pureza) como un sólido amarillo. LCMS (ESI): m/z = 298.9 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.034 (s, 1H), 7.89 – 7.84 (m, 2H), 7.50 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.45 - 4.40 (m, 2H), 1.45 – 1.41 (m, 3H).

PASO 2: 5-((dietoxifosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de etilo

5 A una solución de 5-(bromometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de etilo (**2**, 9.50 kg, 31.8 mol, 1.0 eq.) en DMF (28.5 L) agitada a 20°C se agregó fosfito de trietilo (5.8 kg, 34.9 mol, 1.1 equiv). La mezcla se calentó a 100°C y se agitó durante 5 horas. Después de la finalización, la mezcla de reacción se enfrió a 15°C, se vertió en H₂O (50.0 L), y se extrajo con EtOAc (20 L * 2). Los orgánicos combinados se lavaron con H₂O (20 L * 2) y salmuera (10 L), se secaron sobre Na₂SO₄, y se
10 concentraron bajo presión reducida a 45°C para dar un residuo. Se purificó residuo crudo mediante cromatografía en gel de sílice (Éter de petróleo/Acetato de etilo = 100/1 a 1/1, Éter de petróleo/Acetato de etilo = 0/1) para proporcionar 5-((dietoxifosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de etilo (**3**, 5.24 kg, 14 mol, 44.4% de rendimiento) como sólido amarillo. LCMS (ESI): m/z = 356.9 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (s, 1H), 7.82 – 7.80 (m, 2H), 7.41 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.44 – 4.41 (m, 2H), 4.05 - 4.01 (m, 4H), 3.27 (d, J = 21.6 Hz, 2H), 1.46 – 1.42 (m, 3H), 1.27 – 1.23 (m, 6H).
15

PASO 3: 5-((dietoxifosforil)fluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de etilo

Se llevaron a cabo tres lotes en paralelo.

A una solución de 5-((dietoxifosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de etilo (**3**, 250 g, 702 mmol, 1.00 eq) y *N*-(bencenosulfonil)-*N*-fluorobencenosulfonamida (221 g, 702 mmol, 1.00
20 eq) en THF (2.50 L) se agregó gota a gota LiHMDS (1 M, 702 mL, 1.00 eq) a -70°C bajo N₂. La mezcla se agitó a -70°C durante 3 horas. Después de la finalización, la mezcla de reacción se vertió en solución acuosa de NH₄Cl saturado (5.00 L) lentamente a 0°C y la mezcla se agitó a 0°C durante 0.5 hr. Entonces se combinaron tres lotes para el proceso de elaboración. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (5.00 L * 3). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (5.00 L), se secaron sobre
25 Na₂SO₄ anhidro y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, éter de petróleo/acetato de etilo = 1/0 - 3/1, R_f = 0.30, éter de petróleo/acetato de etilo = 1/1) para dar 5-((dietoxifosforil)fluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de etilo (**4**, 357 g, 928 mmol, 44.1% de rendimiento) como aceite amarillo. LCMS (ESI): m/z = 375.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.07 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.88
30 - 5.75 (m, 1H), 4.45 - 4.40 (m, 2H), 4.15 - 4.05 (m, 4H), 1.45 - 1.41 (m 3H), 1.31 - 1.28 (m, 6H).

PASO 4: ácido 5-((dietoxifosforil)fluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico

A una solución de 5-((dietoxifosforil)fluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de etilo (**4**, 252 g, 673 mmol, 1.00 eq) en MeOH (1.80 L) se agregó H₂O (760 mL) y LiOH•H₂O (56.5 g, 1.35 mol, 2.00 eq) a 10 a 20°C bajo N₂. La mezcla se agitó a 10 a 20°C durante 1 hora. TLC (éter de
35 petróleo/acetato de etilo = 1/1) mostró que el compuesto **4** se consumió (R_f = 0.30) y se formó el

punto deseado ($R_f = 0.10$). La mezcla de reacción se apagó mediante H_2O (2.50 L) y entonces se ajustó el pH a 3 a 4 con HCl (aq.1M). La mezcla se extrajo con diclorometano (2.50 L * 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron bajo presión reducida para dar ácido 5-((dietoxifosforil)fluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico (**5**, 222 g, 626 mmol, 93.0% de rendimiento) como un sólido blanco.

PASO 5: 5-((dietoxifosforil)fluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de alilo

Se llevaron a cabo dos lotes en paralelo.

A una solución de ácido 5-((dietoxifosforil)fluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico (**5**, 178 g, 514 mmol, 1.00 eq) en DMF (1.78 L) se agregó K_2CO_3 (142 g, 1.03 mol, 2.00 eq) y bromuro de alilo (68.4 g, 565 mmol, 1.10 eq) a 10 a 20°C. La mezcla se agitó a 10 a 20°C durante 12 horas. TLC (éter de petróleo/acetato de etilo = 0/1) mostró que el compuesto **5** se consumió ($R_f = 0.60$) y se formó un nuevo punto ($R_f = 0.70$). La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (6.00 L), se extrajo con acetato de etilo (2.00 L * 3). Las capas orgánicas se combinaron. La mezcla se lavó con salmuera (2.00 L) y NH_4Cl (2.00 L), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró bajo presión reducida para dar 5-((dietoxifosforil)fluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de alilo (**6**, 388 g, 985 mmol, 95.8% de rendimiento) como aceite amarillo.

PASO 6: ácido ((2-((aliloxi)carbonil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico

A una solución de 5-((dietoxifosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de alilo (**3**, 50 g, 136 mmol, 1.0 eq.) en DCM (5 L) se agregó TMSBr (411 g, 2.71 mol, 20.0 eq.) gota a gota a 0°C. Después de la adición, la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 12 horas adicionales. El progreso de la reacción se monitoreó mediante LCMS. Después de la finalización, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y agua se agregó. La mezcla resultante se filtró y la torta de filtro se lavó con agua (2 L), entonces se secó al vacío para proporcionar ácido ((2-((aliloxi)carbonil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico (40.3 g, 129 mmol, 95%) como un sólido amarillo. 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.20 (s, 1H), 7.96 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.43 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.10-5.98 (m, 1H), 5.46-5.37 (m, 1H), 5.33-5.24 (m, 1H), 4.86-4.77 (m, 2H), 3.08 (d, $J = 21.2$ Hz, 2H). LCMS (ESI) $m/z = 313.1$ $[M+H]^+$.

PASO 7: ácido ((2-((aliloxi)carbonil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)fosfónico

A una solución de 5-((dietoxifosforil)fluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de alilo (**6**, 5.2 g, 13.5 mmol, 1.0 eq.) en DCM (500 mL) se agregó TMSBr (41.1 g, 270 mmol, 20.0 eq.) gota a gota a 0°C. Después de la adición, la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 12 horas adicionales. El progreso de la reacción se monitoreó mediante LCMS. Después de la finalización, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y se agregó agua. La mezcla resultante se filtró y la torta de filtro se lavó con agua (200 mL), entonces se secó al vacío para proporcionar ácido ((2-((aliloxi)carbonil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)fosfónico (3.1 g, 9.37

mmol, 69%) como un sólido amarillo. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.32 (s, 1H), 8.14-8.05 (m, 2H), 7.59 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.12-5.99 (m, 1H), 5.84 (dd, J = 44.3, 8.2 Hz, 1H), 5.49-5.40 (m, 1H), 5.35-5.27 (m, 1H), 4.88-4.81 (m, 2H). LCMS (ESI): m/z = 329.1 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

5 Separación quiral de 5-((dietoxifosforil)fluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de alilo

5-((dietoxifosforil)fluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de *Rac*-alilo (617 g, 1.62 mol, 1.00 *eq*) se purificó mediante SFC para dar (S)-5-((dietoxifosforil)fluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de alilo (Pico 1) y (R)-5-((dietoxifosforil)fluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de alilo (Pico 2).

10 Método de SFC preparativo: Instrumento: SFC Preparativo de Waters 350. Columna: REGIS (S,S) WHELK-O1, 250×50 mm I.D., 10 μm . Fase móvil: A para CO_2 y B para MEOH (Neu). Gradiente: B 30 % de caudal: 220 g/min. Contrapresión: 10,000 kPa (100 bar). Temperatura de columna: 35°C. Longitud de onda: 220 nm. Tiempo de ciclo: 3.3 minutos.

15 Método de SFC analítico: Columna: Kromasil (S,S) WHELK-O1, 50×4.6 mm I.D., 3.5 μm . Fase móvil: A para CO_2 y B para MEOH (0.05% de DEA). Gradiente: B 5 a 40 % de caudal: 3 mL/min. Contrapresión: 10,000 kPa (100 bar). Temperatura de columna: 35°C. Longitud de onda: 220 nm.

20 (S)-5-((dietoxifosforil)fluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de alilo (Pico 1, 267 g, 685 mmol, 39.7% de rendimiento, >99 % de ee, RT= 1.36 min) se obtuvo como aceite amarillo. LCMS (ESI): m/z = 387.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(R)-5-((dietoxifosforil)fluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de alilo (Pico 2, 270 g, 676 mmol, 39.2% de rendimiento, >99 % de ee, RT= 1.55 min) se obtuvo como aceite amarillo. LCMS (ESI): m/z = 387.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

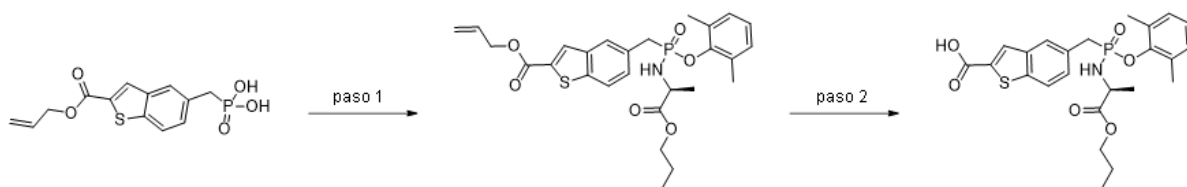
25 Se hizo la asignación de configuración estereoquímica absoluta por comparación de espectros de dicroísmo circular vibracional (VCD) experimental con espectros VCD teóricos obtenidos de cálculos de DFT.

Los siguientes intermedios en el **Cuadro 57** se prepararon usando el método descrito anteriormente en el paso 7 para la preparación de ácido ((2-((aliloxi)carbonil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)fosfónico y utilizando los materiales de partida y modificaciones apropiados.

CUADRO 57

Nombre	Estructura	LCMS
ácido (S)-((2-((aliloxi)carbonil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)fosfónico		329 [M-H] ⁻
ácido (R)-((2-((aliloxi)carbonil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)fosfónico		329 [M-H] ⁻

Síntesis de ácido 5-(((2,6-dimetilfenoxi)(((S)-1-oxo-1-propoxipropan-2-il)amino)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico



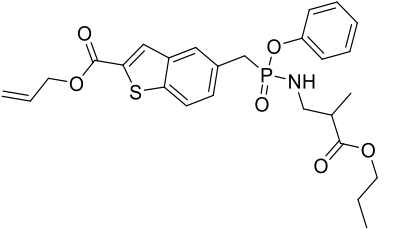
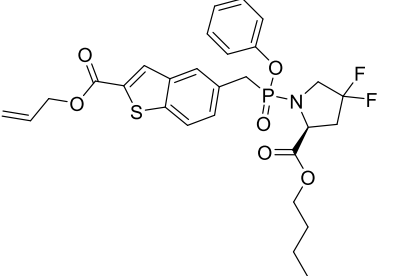
5 Paso 1: Preparación de 5-(((2,6-dimetilfenoxi)(((S)-1-oxo-1-propoxipropan-2-il)amino)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de alilo

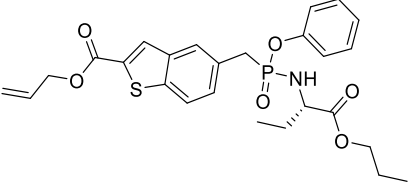
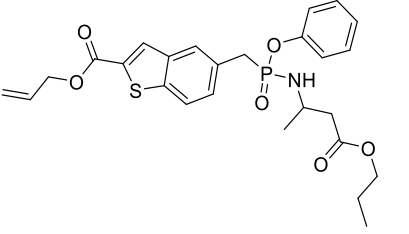
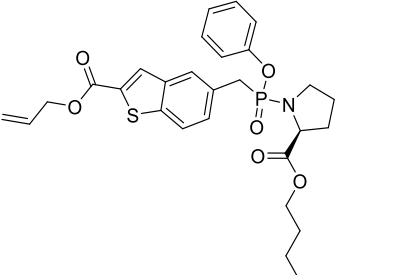
A una suspensión de ácido ((2-((aliloxi)carbonil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico (0.150 g, 480 μ mol, 1 eq) y 1 gota de DMF (cat.) en DCM (4 mL) a 0°C se agregó cloruro de oxalilo (122 μ L, 1.44 mmol, 3 eq) y la mezcla se agitó durante 2 días a temperatura ambiente. La reacción se concentró bajo presión reducida y entonces se secó bajo alto vacío durante 20 minutos. El residuo crudo se diluyó en tolueno (5 mL). Una solución de 2,6-dimetilfenol (58.6 mg, 480 μ mol, 1 eq) y trietilamina (333 μ L, 2.40 mmol, 5 eq) en tolueno (2 mL, se secó con sulfato de sodio) se agregó a la mezcla y se agitó a 90°C durante 3 horas. Clorhidrato de propilo (2S)-2-aminopropanoato (80.4 mg, 480 μ mol, 1 eq) se agregó de una vez a 90°C y la reacción se agitó a 90°C durante 2 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se apagó con 2 gotas de agua y tolueno se removió bajo presión reducida. El producto se purificó mediante cromatografía de fase inversa en un cartucho C18 de 100 g que eluye con un gradiente de 5 a 100% de acetonitrilo en agua (con 0.1% de ácido fórmico) para proporcionar

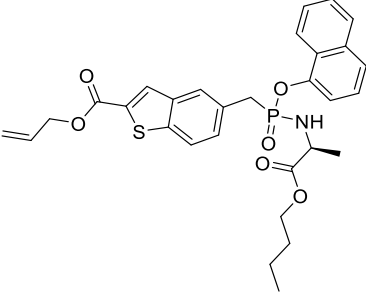
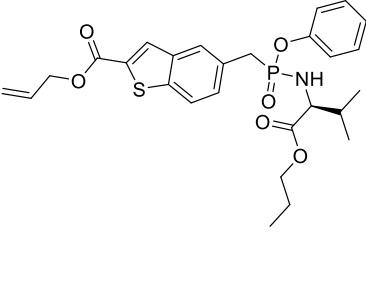
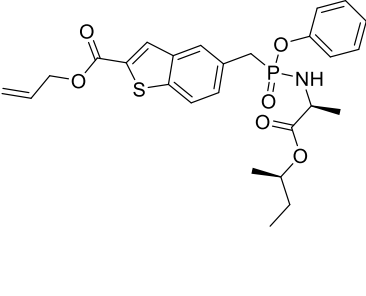
5-(((2,6-dimetilfenoxi)(((S)-1-oxo-1-propoxipropan-2-il)amino)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de alilo (50.0 mg, 19.6%) como un aceite amarillo pálido. LCMS (ESI) m/z = 530.4 [M+H]⁺.

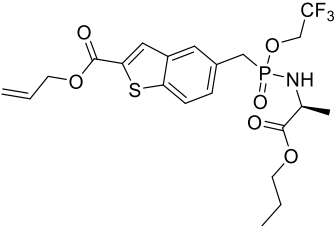
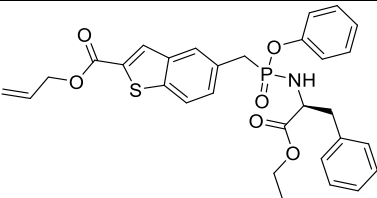
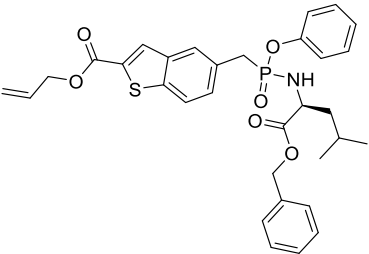
Los siguientes intermedios en el **Cuadro 58** se prepararon usando el método descrito anteriormente en el paso 1 para la preparación de 5-(((2,6-dimetilfenoxi)(((S)-1-oxo-1-propoxipropan-2-il)amino)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de alilo y utilizando los materiales de partida y modificaciones apropiados.

CUADRO 58

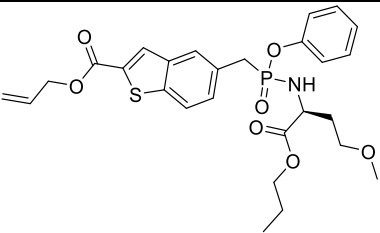
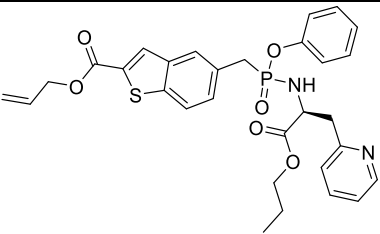
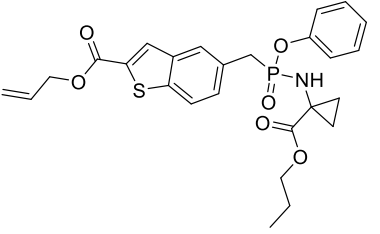
Nombre	Estructura	LCMS	NMR
5-((((2-metil-3-oxo-3-propoxipropil)amino)(fenoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de alilo		516.4 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.07 - 8.02 (m, 1H), 7.88 - 7.80 (m, 2H), 7.50 - 7.43 (m, 1H), 7.33 - 7.27 (m, 2H), 7.19 - 7.10 (m, 3H), 6.11 - 5.99 (m, 1H), 5.49 - 5.41 (m, 1H), 5.36 - 5.30 (m, 1H), 4.89 - 4.83 (m, 2H), 4.03 - 3.85 (m, 2H), 3.47 - 3.36 (m, 2H), 3.14 - 2.95 (m, 3H), 2.43 - 2.31 (m, 1H), 1.64 - 1.51 (m, 2H), 1.01 (d, J = 7.3 Hz, 3H), 0.92 - 0.83 (m, 3H)
(2S)-1-((((2-((aliloxi)carbonil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-4,4-difluoropirrolidina-2-carboxilato de butilo		578.4 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.10 - 8.02 (m, 1H), 8.00 - 7.89 (m, 1H), 7.88 - 7.80 (m, 1H), 7.63 - 7.50 (m, 1H), 7.37 - 7.10 (m, 5H), 6.14 - 5.98 (m, 1H), 5.49 - 5.42 (m, 1H), 5.39 - 5.28 (m, 1H), 4.89 - 4.83 (m, 2H), 4.73 - 4.67 (m, 0.4H), 4.30 - 4.23 (m, 0.6H), 4.23 - 4.02 (m, 2H), 3.82 - 3.59 (m, 1H), 3.58 - 3.41 (m, 2H), 3.31 - 3.04 (m, 1H), 2.54 - 2.20 (m, 2H), 1.70 - 1.48 (m, 2H), 1.45 - 1.15 (m, 2H), 0.98 - 0.88 (m, 3H)

5-((((S)-1-oxo-1-propoxibutan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de alilo		516.2 [M+H]⁺	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.09 - 8.00 (m, 1H), 7.93 - 7.81 (m, 2H), 7.56 - 7.44 (m, 1H), 7.33 - 7.27 (m, 2H), 7.19 - 7.04 (m, 3H), 6.12 - 6.00 (m, 1H), 5.49 - 5.42 (m, 1H), 5.37 - 5.30 (m, 1H), 4.89 - 4.82 (m, 2H), 4.05 - 3.87 (m, 3H), 3.51 - 3.39 (m, 2H), 3.33 - 3.07 (m, 1H), 1.63 - 1.46 (m, 4H), 0.93 - 0.83 (m, 3H), 0.78 - 0.59 (m, 3H)
5-((((4-oxo-4-propoxibutan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de alilo		516.2 [M+H]⁺	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.07 - 8.02 (m, 1H), 7.90 - 7.78 (m, 2H), 7.50 - 7.44 (m, 1H), 7.34 - 7.27 (m, 2H), 7.21 - 7.08 (m, 3H), 6.13 - 5.99 (m, 1H), 5.49 - 5.41 (m, 1H), 5.36 - 5.30 (m, 1H), 4.89 (m, 2H) 4.03 - 3.86 (m, 2H), 3.80 - 3.64 (m, 1H), 3.48 - 3.36 (m, 2H), 3.33 - 3.12 (m, 1H), 2.34 - 2.14 (m, 2H), 1.67 - 1.50 (m, 2H), 1.10 - 0.97 (m, 3H), 0.95 - 0.85 (m, 3H)
(((2-((aliloxi)carbonil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-prolinato de butilo		542.3 [M+H]⁺	

5-((((S)-1-butoxi-1-oxopropan-2-il)amino)(naftalen-1-iloxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de alilo		566.1 [M+H] ⁺	
5-((((S)-3-metil-1-oxo-1-propoxibutan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de alilo			¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.05 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.92 - 7.80 (m, 2H), 7.55 - 7.45 (m, 1H), 7.30 - 7.27 (m, 1H), 7.27 - 7.24 (m, 1H), 7.15 - 7.08 (m, 3H), 6.13 - 5.99 (m, 1H), 5.45 (td, J = 1.2, 17.2 Hz, 1H), 5.36 - 5.31 (m, 1H), 5.31 (s, 1H), 4.86 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.03 - 3.90 (m, 1H), 3.86 - 3.75 (m, 1H), 3.50 - 3.39 (m, 2H), 3.21 - 3.03 (m, 1H), 1.94 - 1.83 (m, 1H), 1.59 - 1.50 (m, 2H), 0.91 - 0.86 (m, 3H), 0.85 - 0.78 (m, 3H), 0.67 (dd, J = 4.0, 6.8 Hz, 3H)
5-((((S)-1-((R)-sec-butoxi)-1-oxopropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de alilo			¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.04 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.90 - 7.79 (m, 2H), 7.48 (m, 1H), 7.30 - 7.27 (m, 1H), 7.25 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.17 - 7.09 (m, 3H), 6.09 - 5.99 (m, 1H), 5.47 - 5.40 (m, 1H), 5.33 - 5.29 (m, 1H), 4.85

			(d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.81 - 4.71 (m, 1H), 4.01 - 3.90 (m, 1H), 3.48 - 3.38 (m, 2H), 1.55 - 1.43 (m, 2H), 1.18 - 1.14 (m, 3H), 1.14 - 1.09 (m 3H), 0.83 (s, 3H)
5-((((S)-1-oxo-1-propoxipropan-2-il)amino)(2,2,2-trifluoroetoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de alilo			¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.08 - 8.01 (m, 1H), 7.86 - 7.79 (m, 2H), 7.47 - 7.37 (m, 1H), 6.12 - 5.98 (m, 1H), 5.45 (dd, J = 1.6, 17.2 Hz, 1H), 5.33 (dd, J = 1.2, 10.4 Hz, 1H), 4.86 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.33 - 4.16 (m, 2H), 4.10 - 3.93 (m, 2H), 3.43 - 3.31 (m, 2H), 3.21 - 2.96 (m, 1H), 1.66 - 1.54 (m, 3H), 1.35 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 1.26 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 0.95 - 0.88 (m, 3H)
5-((((S)-1-etoxi-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de alilo		564 [M+H] ⁺	
5-((((S)-1-(benciloxi)-4-metil-1-oxopentan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de alilo		592 [M+H] ⁺	

5-((((S)-1-(benciloxi)-1-oxopropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de alilo		550 [M+H] ⁺	
(((2-((aliloxi)carbonil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-prolinato de isopropilo		528 [M+H] ⁺	
5-((((S)-2-oxoTHF-3-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de alilo		472.1 [M+H] ⁺	
5-((((S)-1-(benciloxi)-1-oxo-4-fenilbutan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de alilo		640 [M+H] ⁺	
5-((((S)-1-etoxi-1-oxopropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de alilo		488 [M+H] ⁺	
5-((((S)-3-metoxi-1-oxo-1-propoxipropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de alilo		532 [M+H] ⁺	

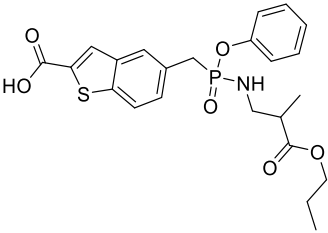
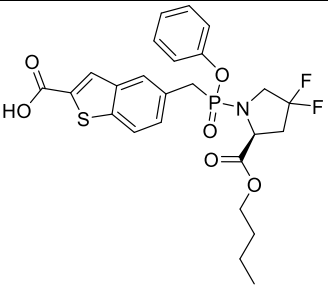
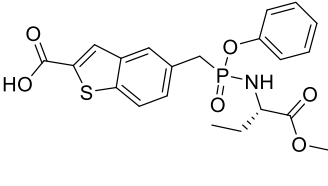
5-((((S)-4-metoxi-1-oxo-1-propoxibutan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de alilo		546 [M+H] ⁺	
5-((((S)-1-oxo-1-propoxi-3-(piridin-2-il)propan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de alilo		579 [M+H] ⁺	
5-((fenoxi((1-(propoxicarbonil)ciclopropil)amino)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de alilo		514.1 [M+H] ⁺	

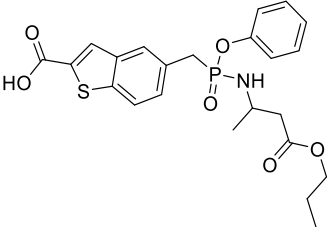
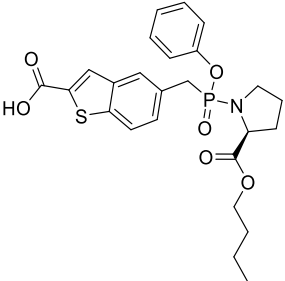
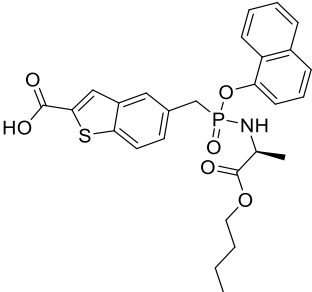
Paso 2: Preparación de ácido 5-(((2,6-dimetilfenoxi) (((S)-1-oxo-1-propoxipropan-2-il)amino)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico

A una solución agitada de 5-(((2,6-dimetilfenoxi) (((S)-1-oxo-1-propoxipropan-2-il)amino)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de alilo (50 mg, 94.4 μ mol, 1 eq) en THF (4 mL) se agregaron morfolina (40.6 μ L, 472 μ mol, 5 eq) y Pd(PPh₃)₄ (3.27 mg, 2.83 μ mol, 0.03 eq) bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente 1 horas. El solvente se removió bajo presión reducida y el producto se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa en un cartucho C18 de 100 g que eluye con un gradiente de 5 a 80% de acetonitrilo en agua (con 0.1% de ácido fórmico) para proporcionar ácido 5-(((2,6-dimetilfenoxi) (((S)-1-oxo-1-propoxipropan-2-il)amino)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico (36.0 mg, 77.9%) como un sólido amarillo pálido. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.93 - 7.84 (m, 1H), 7.83 - 7.71 (m, 2H), 7.48 - 7.36 (m, 1H), 7.08 - 6.93 (m, 3H), 4.17 - 3.98 (m, 3H), 3.59 - 3.42 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.65 - 1.57 (m, 2H), 1.27 - 1.22 (m, 3H), 1.15 - 1.11 (m, 1H), 0.94 - 0.88 (m, 3H).

Los siguientes intermedios en el **Cuadro 59** se prepararon usando el método descrito anteriormente en el paso 2 para la preparación de ácido 5-(((2,6-dimetilfenoxi) (((S)-1-oxo-1-propoxipropan-2-il)amino)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico y utilizando los materiales de partida y modificaciones apropiados.

CUADRO 59

Nombre	Estructura	LCMS	NMR
ácido 5-((((2-metil-3-oxo-3-propoxipropil)amino)(fenoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico		476.2 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.39 (br. s., 1H), 8.10 - 8.05 (m, 1H), 8.01 - 7.88 (m, 2H), 7.51 - 7.44 (m, 1H), 7.39 - 7.28 (m, 2H), 7.22 - 7.05 (m, 3H), 5.22 - 5.10 (m, 1H), 3.96 - 3.82 (m, 2H), 3.47 - 3.36 (m, 2H), 3.10 - 2.94 (m, 1H), 2.86 - 2.70 (m, 1H), 2.36 - 2.22 (m, 1H), 1.56 - 1.45 (m, 2H), 0.90 (dd, <i>J</i> = 10.3, 7.1 Hz, 3H), 0.86 - 0.78 (m, 3H)
ácido 5-(((S)-2-(butoxicarbonil)-4,4-difluoropirrolidin-1-il)(fenoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico		538.2 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.49 (br. s., 1H), 8.14 - 8.06 (m, 1H), 8.04 - 7.91 (m, 2H), 7.55 - 7.47 (m, 1H), 7.40 - 7.28 (m, 2H), 7.25 - 7.06 (m, 3H), 4.67 - 4.56 (m, 0.4H), 4.35 - 4.28 (m, 0.6H), 4.08 - 3.69 (m, 3H), 3.68 - 3.42 (m, 3H), 2.73 - 2.30 (m, 2H), 1.55 - 1.37 (m, 2H), 1.35 - 1.18 (m, 2H), 0.91 - 0.77 (m, 3H)
ácido 5-((((S)-1-oxo-1-propoxibutan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-		476.2 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.01 (s, 1H), 7.97 - 7.83 (m, 2H), 7.54 - 7.47 (m, 1H), 7.36 -

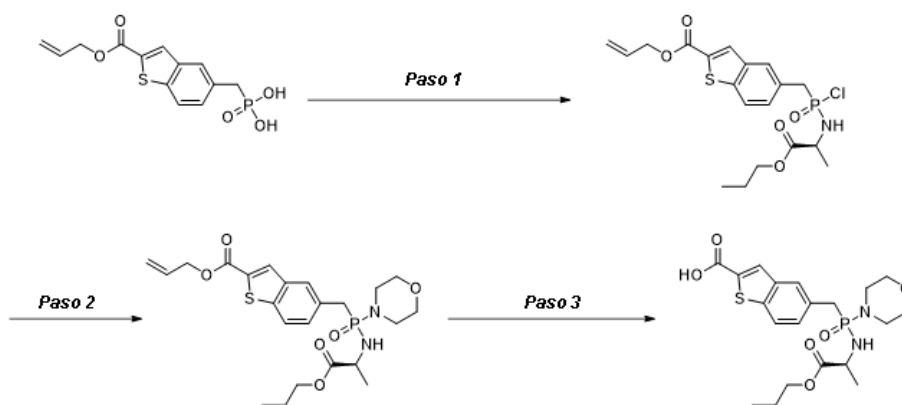
carboxílico			7.25 (m, 2H), 7.21 - 7.11 (m, 3H), 3.95 - 3.65 (m, 3H), 3.61 - 3.43 (m, 2H), 1.59 - 1.40 (m, 4H), 0.86 (q, $J = 7.6$ Hz, 3H), 0.73 - 0.63 (m, 3H)
ácido 5-((((4-oxo-4-propoxibutan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico		476.2 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.47 (br. s., 1H), 8.08 (s, 1H), 8.02 - 7.89 (m, 2H), 7.53 - 7.45 (m, 1H), 7.39 - 7.27 (m, 2H), 7.17 - 7.09 (m, 3H), 5.22 - 5.04 (m, 1H), 3.92 - 3.80 (m, 2H), 3.61 - 3.45 (m, 1H), 3.45 - 3.25 (m, 3H), 2.30 - 2.13 (m, 2H), 1.55 - 1.44 (m, 2H), 0.93 - 0.86 (m, 3H), 0.85 - 0.79 (m, 3H)
ácido 5-(((S)-2-(butoxicarbonil)pirrolidin-1-il)(fenoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico		502.1 [M+H] ⁺	
ácido 5-((((S)-1-butoxi-1-oxopropan-2-il)amino)(naftalen-1-iloxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico		526.1 [M+H] ⁺	

ácido 5-((((S)-3-metil-1-oxo-1-propoxibutan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico		490.3 [M+H] ⁺	
ácido 5-((((S)-1-((R)-sec-butoxi)-1-oxopropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico		476.8 [M+H] ⁺	
ácido 5-((((S)-1-oxo-1-propoxipropan-2-il)amino)(2,2,2-trifluoroetoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico			¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.83 (s, 1H), 7.81 - 7.75 (m, 2H), 7.32 (dd, J = 2.0, 8.4 Hz, 1H), 4.50 - 4.29 (m, 2H), 4.18 - 3.98 (m, 2H), 3.87 - 3.62 (m, 1H), 3.46 - 3.32 (m, 2H), 1.72 - 1.64 (m, 2H), 1.42 (dd, J = 7.2, 17.2 Hz, 3H), 0.96 (q, J = 7.2 Hz, 3H)
ácido 5-((((S)-1-etoxi-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico		524 [M+H] ⁺	
ácido 5-((((S)-1-(benciloxi)-4-metil-1-oxopentan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico		552 [M+H] ⁺	

ácido 5-((((S)-1-(benciloxi)-1-oxopropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico		510 [M+H] ⁺	
ácido 5-((((S)-2-(isopropoxycarbonil)pirrolidin-1-il)(fenoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico		488 [M+H] ⁺	
ácido 5-((((S)-2-oxoTHF-3-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico		432 [M+H] ⁺	
ácido 5-((((S)-1-(benciloxi)-1-oxo-4-fenilbutan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico		600 [M+H] ⁺	
ácido 5-((((S)-1-etoxi-1-oxopropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico		448 [M+H] ⁺	
ácido 5-((((S)-3-metoxi-1-oxo-1-propoxipropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico		492 [M+H] ⁺	

ácido 5-((((S)-4-metoxi-1-oxo-1-propoxibutan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico		546 [M+H] ⁺	
ácido 5-((((S)-1-oxo-1-propoxi-3-(piridin-2-il)propan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico		539 [M+H] ⁺	
ácido 5-((fenoxi((1-(propoxicarbonil)ciclopropil)amino)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico		474.0 [M+H] ⁺	

Síntesis de ácido 5-((morfolino(((S)-1-oxo-1-propoxipropan-2-il)amino)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico



PASO 1: Síntesis de 5-((cloro(((S)-1-oxo-1-propoxipropan-2-il)amino)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de alilo

- 5 Cloruro de oxalilo (10 mL) se agregó gota a gota a la solución de ácido ((2-((aliloxi)carbonil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico (1 g, 3.20 mmol, 1.0 eq.) en DCM seco (20 mL) y DMF (1 gota) a 20°C. La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 1 hr adicional. La reacción se monitoreó mediante pipeteo de una pequeña cantidad de muestra cruda y al apagarla con MeOH para
- 10 asegurar que el cloruro de fosforilo bis-Cl ha sido formado completamente (se observó fosfonato de bis-metoxi mediante LCMS). Después de la finalización, el exceso de cloruro de oxalilo y solvente se

removieron bajo presión reducida para proporcionar 5-((diclorofosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de alilo (960 mg, 2.74 mmol, 86%). 5-((diclorofosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de alilo (100 mg, 251 μ mol, 1.0 eq.) se volvió a disolver en DCM anhidro (2 mL), entonces se agregó a una mezcla de *L*-alaninato de propilo (36 mg, 276 μ mol, 1.1 eq.) y trietilamina (101 mg, 1.00 mmol, 4.0 eq.) en DCM anhidro (2 mL) a 0°C. La reacción se dejó calentar a 25°C, y se agitó durante 15 minutos adicionales. El progreso de la reacción se monitoreó mediante LCMS, y después de la finalización, la mezcla de reacción se usó en el siguiente paso directamente sin purificación adicional.

PASO 2: Síntesis de 5-((morfolino(((S)-1-oxo-1-propoxipropán-2-il)amino)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de alilo

5-((cloro(((S)-1-oxo-1-propoxipropán-2-il)amino)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de alilo (200 mg, 450 μ mol, 1.0 eq.) como una solución en DCM (5 mL) se agregó a una solución de morfolina (196 mg, 2.25 mmol, 5 eq.) y TEA (273 mg, 2.7 mmol, 6 eq.) en DCM (1 mL). La mezcla se agitó a 25°C durante 15 min, en cuyo momento LCMS mostró la formación de producto. La mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna C18 Biotage® para dar 5-((morfolino(((S)-1-oxo-1-propoxipropán-2-il)amino)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de alilo (82 mg, 0.17 mmol, 38%) como un sólido blanco. LCMS (ESI): m/z = 495 $[M+H]^+$.

Los siguientes intermedios en el **Cuadro 60** se prepararon usando el método descrito anteriormente en el paso 2 para la preparación de 5-((morfolino(((S)-1-oxo-1-propoxipropán-2-il)amino)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de alilo y utilizando los materiales de partida y modificaciones apropiados.

CUADRO 60

Nombre	Estructura	LCMS
5-(((2-metoxietoxi)(((S)-1-oxo-1-propoxipropán-2-il)amino)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de alilo		484 $[M+H]^+$
5-((etoxi(((S)-1-oxo-1-propoxipropán-2-il)amino)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de alilo		438 $[M+H]^+$

5-(((2,2-difluoropropoxi)(((S)-1-oxo-1-propoxipropan-2-il)amino)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de alilo		490 [M+H] ⁺
---	--	---------------------------

PASO 3: Síntesis de ácido 5-((morfolino(((S)-1-oxo-1-propoxipropan-2-il)amino)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico

A una solución de 5-((morfolino(((S)-1-oxo-1-propoxipropan-2-il)amino)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de alilo (82 mg, 0.17 mmol, 1.0 eq) en DCM (3 mL) se agregaron Pd(PPh₃)₄ (20 mg, 17 μmol, 0.1 eq.) y pirrolidina (12 mg, 0.17 mmol, 1.0 eq.). La mezcla se purgó y se desgasificó con N₂ (tres veces), entonces se agitó a 25°C durante 0.5 horas. Después de la finalización, la mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna C18 Biotage® para dar ácido 5-((morfolino(((S)-1-oxo-1-propoxipropan-2-il)amino)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico (50 mg, 0.11 mmol, 65%) como un sólido blanco. LCMS (ESI): *m/z* = 455 [M+H]⁺.

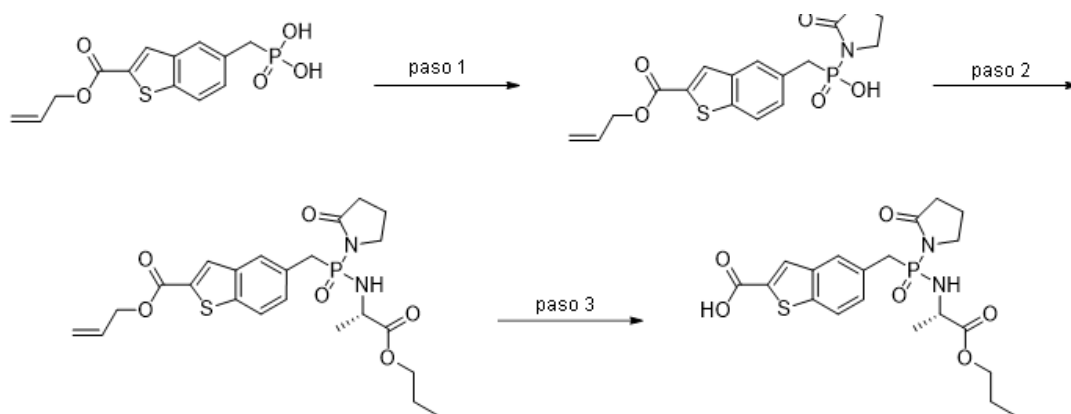
Los siguientes intermedios en el **Cuadro 61** se prepararon usando el método descrito anteriormente en el paso 3 para la preparación de ácido 5-((morfolino(((S)-1-oxo-1-propoxipropan-2-il)amino)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico y utilizando los materiales de partida y modificaciones apropiados.

CUADRO 61

Nombre	Estructura	LCMS
ácido 5-(((2-metoxietoxi)(((S)-1-oxo-1-propoxipropan-2-il)amino)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico		444 [M+H] ⁺
ácido 5-((etoxi(((S)-1-oxo-1-propoxipropan-2-il)amino)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico		414 [M+H] ⁺

ácido 5-(((2,2-difluoropropoxi) (((S)-1-oxo-1-propoxipropan-2-il)amino)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico		450 [M+H] ⁺
---	--	---------------------------

Síntesis de ácido 5-((((S)-4-metoxi-1-oxo-1-propoxibutan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico



Paso 1: Preparación de ácido ((2-((aliloxi)carbonil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(2-oxopirrolidin-1-il)fosfínico

Cloruro de oxalilo (10 mL) se agregó gota a gota a la solución de ácido ((2-((aliloxi)carbonil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico (300 mg, 960 μ mol, 1 eq.) en DCM seco (20 mL) y DMF (0.1 mL) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 40°C durante 1 hr adicional. La reacción se monitoreó mediante pipeteo de una pequeña cantidad de muestra cruda y al apagarla con MeOH para asegurar que el cloruro de fosforilo bis-Cl ha sido formado completamente (se observó fosfonato de bis-metoxi mediante LCMS). Después de la finalización, el exceso de cloruro de oxalilo y solvente se removieron bajo presión reducida para proporcionar 5-((diclorofosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de alilo (300 mg). El residuo (300 mg, 859 μ mol, 1 eq.) se volvió a disolver en DCM anhidro (5 mL), entonces se agregó a una mezcla de pirrolidin-2-ona (218 mg, 2.57 mmol, 3 eq.) y TEA (259 mg, 2.57 mmol, 3 eq.) en DCM anhidro (10 mL) a 0°C. La reacción se dejó calentar a 25°C y se agitó durante 2 horas adicionales. Después de la finalización, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna C18 Biotage® para dar ácido ((2-((aliloxi)carbonil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(2-oxopirrolidin-1-il)fosfínico (100 mg, 263 μ mol, 31%) como un aceite incoloro. LCMS (ESI): m/z = 380 [M+H]⁺.

Paso 2: Preparación de 5-((((S)-1-oxo-1-propoxipropan-2-il)amino)(2-oxopirrolidin-1-il)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de alilo

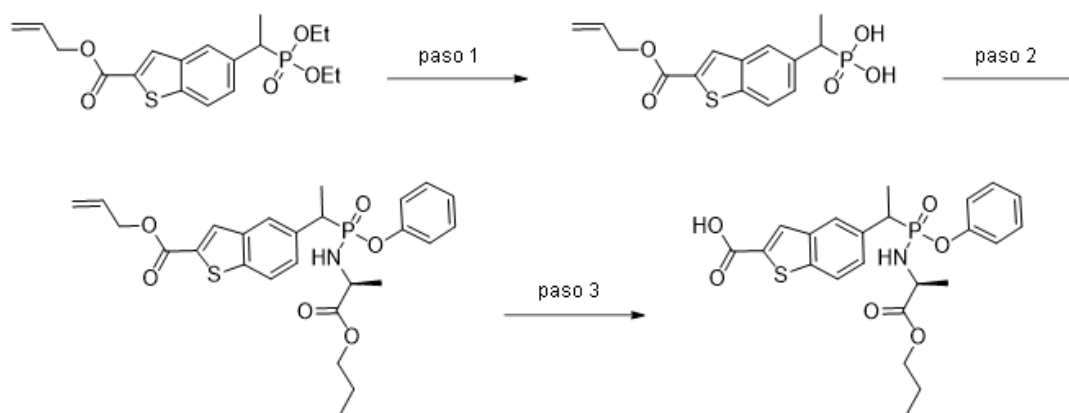
Cloruro de oxalilo (201 mg, 1.59 mmol, 5 eq.) se agregó gota a gota a la solución de

ácido ((2-((aliloxi)carbonil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(2-oxopirrolidin-1-il)fosfínico (100 mg, 320 μ mol, 1 eq.) en DCM seco (5 mL) y DMF (0.1 mL) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 40°C durante 1 hr adicional. La reacción se monitoreó mediante pipeteo de una pequeña cantidad de muestra cruda y al apagarla con MeOH para asegurar que cloruro de fosforilo mono-Cl se ha formado completamente (se observó fosfonato mono-metoxi mediante LCMS). Después de la finalización, el exceso de cloruro de oxalilo y solvente se removieron bajo presión reducida para proporcionar 5-((cloro(2-oxopirrolidin-1-il)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de alilo (100 mg). El residuo (100 mg, 251 μ mol, 1 eq.) se volvió a disolver en DCM anhidro (10 mL), entonces se agregó a una mezcla de L-alaninato de propilo (65.8 mg, 502 μ mol, 2 eq.) y TEA (101 mg, 1.00 mmol, 4 eq.) en DCM anhidro (10 mL) a 0°C. La reacción se dejó calentar a 25°C y se agitó durante 2 horas adicionales. Después de la finalización, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna C18 Biotage® para dar 5-((((S)-1-oxo-1-propoxipropan-2-il)amino)(2-oxopirrolidin-1-il)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de alilo (23.0 mg, 46.6 μ mol, 19%) como un aceite incoloro. LCMS (ESI): m/z = 493 [M+H]⁺.

Paso 3: Preparación de ácido 5-((((S)-1-oxo-1-propoxipropan-2-il)amino)(2-oxopirrolidin-1-il)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico

A una solución de 5-((((S)-1-oxo-1-propoxipropan-2-il)amino)(2-oxopirrolidin-1-il)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de alilo (22 mg, 44.6 μ mol, 1 eq) en DCM (2 mL) se agregaron Pd(PPh₃)₄ (5 mg, 4.46 μ mol, 0.1 eq.) y pirrolidina (3 mg, 44.6 μ mol, 1.0 eq.). La mezcla se purgó y se desgasificó con N₂ (tres veces), entonces se agitó a 25°C durante 0.5 horas. Después de la finalización, la mezcla se apagó con solución acuosa de HCl (1 N) y se extrajo con DCM (10 mL x 3). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (15 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna C18 Biotage® para dar ácido 5-((((S)-4-metoxi-1-oxo-1-propoxibutan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico (13.0 mg, 28.7 μ mol, 65%) como un aceite incoloro. LCMS (ESI): m/z = 453 [M+H]⁺.

Síntesis de ácido 5-(1-((((S)-1-oxo-1-propoxipropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)etil)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico



Paso 1: Preparación de 5-(1-(dietoxifosforil)etil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de alilo

A una solución de ácido (1-(2-((aliloxi)carbonil)benzo[b]tiofen-5-il)etil)fosfónico (400 mg, 1.05 mmol, 1.0 eq.) en DCM (10 mL) se agregó TMSBr (1.6 g, 10.5 mmol, 10.0 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después de la finalización, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna flash sobre gel de sílice para proporcionar 5-(1-(dietoxifosforil)etil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de alilo (310 mg, 0.95 mmol, 90%) como un aceite incoloro. LCMS (ESI): $m/z = 327$ $[M+H]^+$.

Paso 2: Preparación de 5-(1-(((S)-1-oxo-1-propoxipropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)etil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de alilo

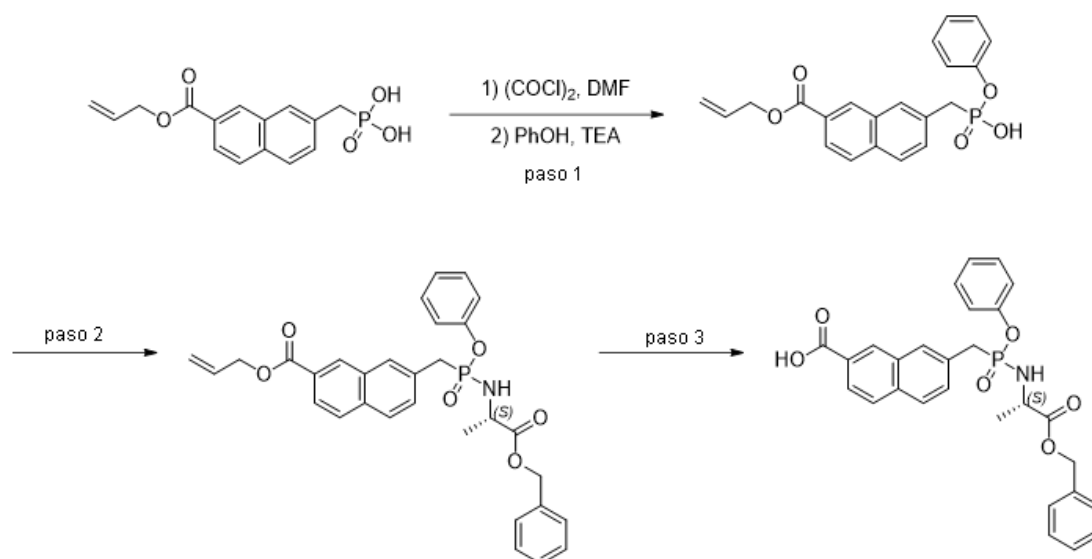
Cloruro de oxalilo (599 mg, 4.75 mmol, 5 eq.) se agregó gota a gota a la solución de 5-(1-(dietoxifosforil)etil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de alilo (310 mg, 0.95 mmol, 1 eq.) en DCM seco (20 mL) y DMF (0.1 mL) a 25°C. La mezcla de reacción se agitó a 40°C durante 1 hr adicional. La reacción se monitoreó mediante pipeteo de una pequeña cantidad de muestra cruda y al apagarla con MeOH para asegurar que el cloruro de fosforilo bis-Cl ha sido formado completamente (se observó fosfonato de bis-metoxi mediante LCMS). Después de la finalización, el exceso de cloruro de oxalilo y solvente se removieron bajo presión reducida. El residuo se volvió a disolver en DCM anhidro (20 mL), entonces se agregó a una mezcla de fenol (89 mg, 0.95 mmol, 1.0 eq.) y TEA (960 mg, 9.5 mmol, 10 eq.) en DCM anhidro (20 mL) a -20°C. La reacción se agitó a -20°C durante 1 hr adicional. Entonces, L-alaninato de propilo (249 mg, 1.90 mmol, 2.0 eq.) se agregó en la mezcla anterior a 0°C. La reacción se agitó a 25°C durante 1 hr adicional. Después de la finalización, la reacción se vertió en agua helada (10 mL) y se extrajo con DCM (10 mL x 2). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna C18 Biotage® para proporcionar 5-(1-(((S)-1-oxo-1-propoxipropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)etil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de alilo (110 mg, 0.21 mmol, 22%) como un sólido marrón. LCMS (ESI): $m/z = 516$ $[M+H]^+$.

Paso 3: Preparación de ácido 5-(1-(((S)-1-oxo-1-propoxipropan-2-

il)amino)(fenoxi)fosforil)etil)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico

A una solución de 5-(1-(((S)-1-oxo-1-propoxipropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)etil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de alilo (110 mg, 0.21 mmol, 1.0 eq) en DCM (10 mL) se agregaron Pd(PPh₃)₄ (24 mg, 0.02 mmol, 0.1 eq.) y pirrolidina (15 mg, 0.21 mmol, 1.0 eq.). La mezcla se purgó y se desgasificó con N₂ (tres veces), entonces se agitó a 25°C durante 0.5 horas. Después de la finalización, la mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna C18 Biotage® para dar ácido 5-(1-(((S)-1-oxo-1-propoxipropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)etil)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico (68 mg, 0.13 mmol, 62%) como un sólido amarillo. LCMS (ESI): *m/z* = 516 [M+H]⁺.

Síntesis de ácido 7-((((S)-1-(benciloxi)-1-oxopropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)-2-naftoico



Paso 1: Preparación de 7-((hidroxi(fenoxi)fosforil)metil)-2-naftoato de alilo

Cloruro de oxalilo (208 mg, 1.65 mmol, 5 eq.) se agregó gota a gota a la solución de ácido ((7-((aliloxi)carbonil)naftalen-2-il)metil)fosfónico (100 mg, 0.33 mmol, 1 eq.) en DCM seco (20 mL) y DMF (0.1 mL) a 25°C. La mezcla de reacción se agitó a 40°C durante 1 hr adicional. La reacción se monitoreó mediante pipeteo de una pequeña cantidad de muestra cruda y al apagarla con MeOH para asegurar que el cloruro de fosforilo bis-Cl ha sido formado completamente (se observó fosfonato de bis-metoxi mediante LCMS). Después de la finalización, el exceso de cloruro de oxalilo y solvente se removieron bajo presión reducida. El residuo se volvió a disolver en DCM anhidro (20 mL), entonces se agregó a una mezcla de fenol (31 mg, 0.33 mmol, 1.0 eq.) y TEA (333 mg, 3.3 mmol, 10 eq.) en DCM anhidro (20 mL) a -20°C. La reacción se agitó a 25°C durante 1 hr adicional. Después de la finalización, la reacción se vertió en agua helada (50 mL) y se extrajo con DCM (50 mL x 2). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, y se

concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna C18 Biotage® para proporcionar 7-((hidroxi(fenoxi)fosforil)metil)-2-naftoato de alilo (100 mg, 0.26 mmol, 79%) como un aceite amarillo. LCMS (ESI): $m/z = 383$ $[M+H]^+$.

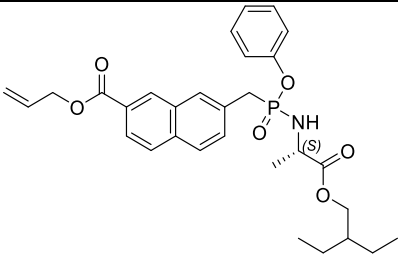
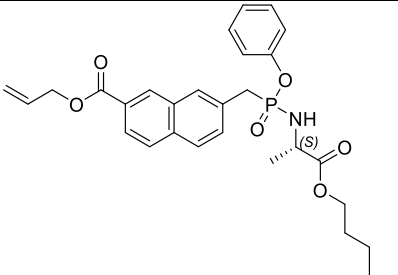
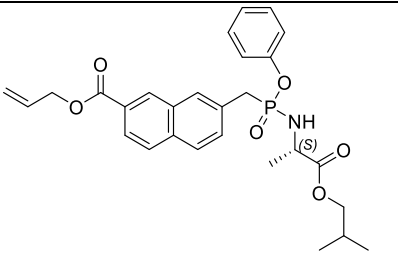
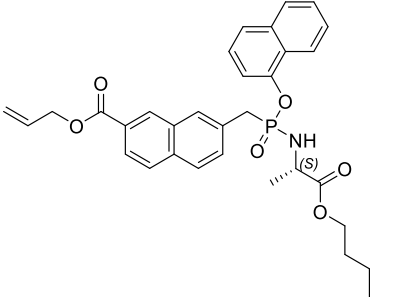
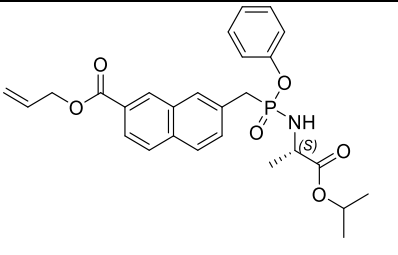
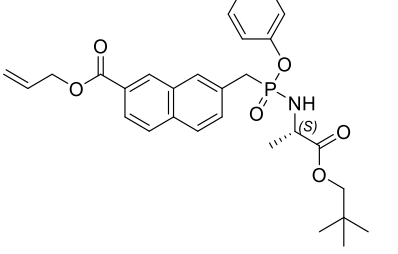
Paso 2: Preparación de 7-((((S)-1-(benciloxi)-1-oxopropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)-2-naftoato de alilo

Cloruro de oxalilo (330 mg, 2.62 mmol, 5 eq.) se agregó gota a gota a la solución de 7-((hidroxi(fenoxi)fosforil)metil)-2-naftoato de alilo (200 mg, 0.52 mmol, 1 eq.) en DCM seco (10 mL) y DMF (0.1 mL) a 25°C. La mezcla de reacción se agitó a 40°C durante 1 hr adicional. Después de la finalización, el exceso de cloruro de oxalilo y solvente se removieron bajo presión reducida. El residuo se volvió a disolver en DCM anhidro (10 mL), entonces se agregó a una mezcla de L-alaninato de bencilo (186 mg, 1.04 mmol, 2.0 eq.) y trietilamina (525 mg, 5.2 mmol, 10 eq.) en DCM anhidro (20 mL) a 0°C. La reacción se agitó a 25°C durante 1 hr adicional. Después de la finalización, la reacción se vertió en agua helada (10 mL) y se extrajo con DCM (10 mL x 2). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna C18 Biotage® para proporcionar 7-((((S)-1-(benciloxi)-1-oxopropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)-2-naftoato de alilo (50 mg, 92 μmol , 18%) como un sólido marrón. LCMS (ESI): $m/z = 544$ $[M+H]^+$.

Los siguientes intermedios en el **Cuadro 62** se prepararon usando el método descrito anteriormente en el paso 2 para la preparación de 7-((((S)-1-(benciloxi)-1-oxopropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)-2-naftoato de alilo y utilizando los materiales de partida y modificaciones apropiados.

CUADRO 62

Nombre	Estructura	LCMS
7-((((S)-1-etoxi-1-oxopropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)-2-naftoato de alilo		482 $[M+H]^+$
7-((((S)-1-oxo-1-propoxipropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)-2-naftoato de alilo		496 $[M+H]^+$

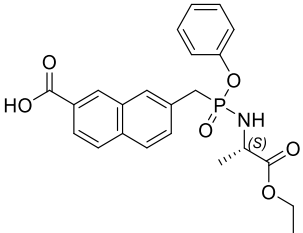
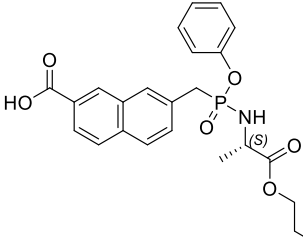
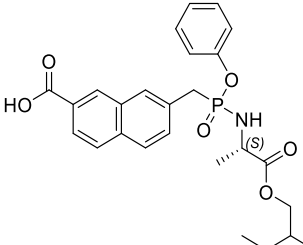
7-((((S)-1-(2-etilbutoxi)-1-oxopropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)-2-naftoato de alilo		538.3 [M+H] ⁺
7-((((S)-1-butoxi-1-oxopropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)-2-naftoato de alilo		510 [M+H] ⁺
7-((((S)-1-isobutoxi-1-oxopropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)-2-naftoato de alilo		510.1 [M+H] ⁺
7-((((S)-1-butoxi-1-oxopropan-2-il)amino)(naftalen-1-iloxi)fosforil)metil)-2-naftoato de alilo		560 [M+H] ⁺
7-((((S)-1-isopropoxi-1-oxopropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)-2-naftoato de alilo		496 [M+H] ⁺
7-((((S)-1-(neopentiloxi)-1-oxopropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)-2-naftoato de alilo		524.0 [M+H] ⁺

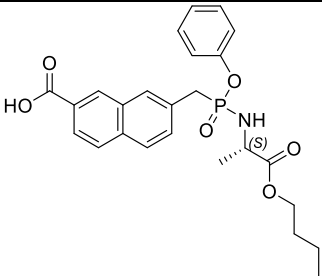
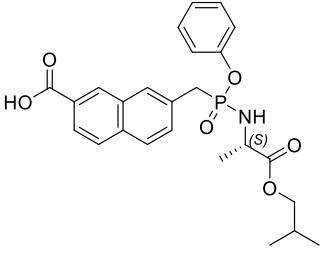
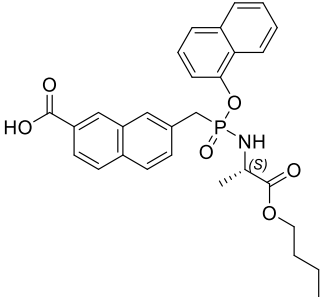
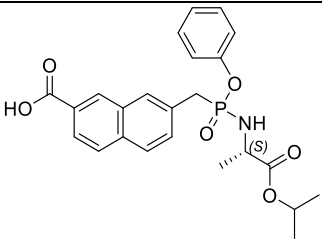
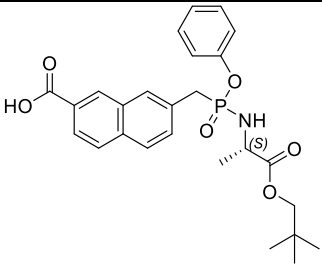
Paso 3: Preparación de ácido 7-((((S)-1-(benciloxi)-1-oxopropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)-2-naftoico

A una solución de 7-((((S)-1-(benciloxi)-1-oxopropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)-2-naftoato de alilo (50 mg, 92 μ mol, 1.0 eq) en DCM (10 mL) se agregaron Pd(PPh₃)₄ (11 mg, 9.2 μ mol, 0.1 eq.) y pirrolidina (7 mg, 92 μ mol, 1.0 eq.). La mezcla se purgó y se desgasificó con N₂ (tres veces), entonces se agitó a 25°C durante 0.5 horas. Después de la finalización, la mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna C18 Biotage® para dar ácido 7-((((S)-1-(benciloxi)-1-oxopropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)-2-naftoico (40 mg, 80 μ mol, 87%) como un sólido amarillo. LCMS (ESI): m/z = 504 [M+H]⁺.

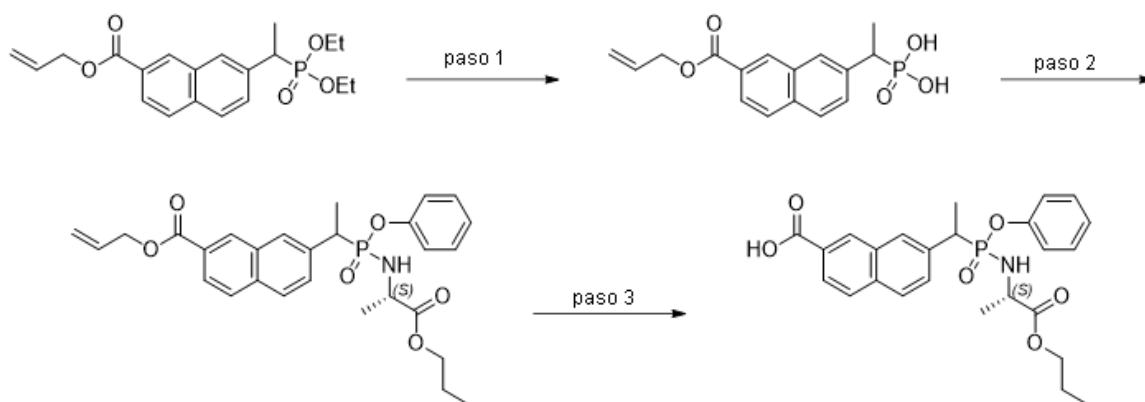
Los siguientes intermedios en el **Cuadro 63** se prepararon usando el método descrito anteriormente en el paso 3 para la preparación de 7-((((S)-1-(benciloxi)-1-oxopropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)-2-naftoato de alilo y utilizando los materiales de partida y modificaciones apropiados.

CUADRO 63

Nombre	Estructura	LCMS
ácido 7-((((S)-1-etoxi-1-oxopropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)-2-naftoico		442 [M+H] ⁺
ácido 7-((((S)-1-oxo-1-propoxipropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)-2-naftoico		456 [M+H] ⁺
ácido 7-((((S)-1-(2-etilbutoxi)-1-oxopropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)-2-naftoico		498.2 [M+H] ⁺

ácido 7-((((S)-1-butoxi-1-oxopropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)-2-naftoico		470 [M+H] ⁺
ácido 7-((((S)-1-isobutoxi-1-oxopropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)-2-naftoico		470.1 [M+H] ⁺
ácido 7-((((S)-1-butoxi-1-oxopropan-2-il)amino)(naftalen-1-iloxi)fosforil)metil)-2-naftoico		520 [M+H] ⁺
ácido 7-((((S)-1-isopropoxi-1-oxopropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)-2-naftoico		456 [M+H] ⁺
ácido 7-((((S)-1-(neopentiloxi)-1-oxopropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)-2-naftoico		484.2 [M+H] ⁺

Síntesis de ácido 7-(1-((((S)-1-oxo-1-propoxipropán-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)etil)-2-naftoico



Paso 1: Preparación de ácido (1-(7-((aliloxi)carbonil)naftalen-2-il)etil)fosfónico

A una solución 7-(1-(dietoxifosforil)etil)-2-naftoato de alilo (600 mg, 1.60 mmol, 1 eq.) en DCM (5 mL) se agregó TMSBr (2.5 g, 16.0 mmol, 10 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de la finalización, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna flash sobre gel de sílice para proporcionar ácido (1-(7-((aliloxi)carbonil)naftalen-2-il)etil)fosfónico (400 mg, 1.25 mmol, 78%) como un sólido blanco. LCMS (ESI): $m/z = 321$ $[M+H]^+$.

Paso 2: Preparación de 7-(1-(((S)-1-oxo-1-propoxipropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)etil)-2-naftoato de alilo

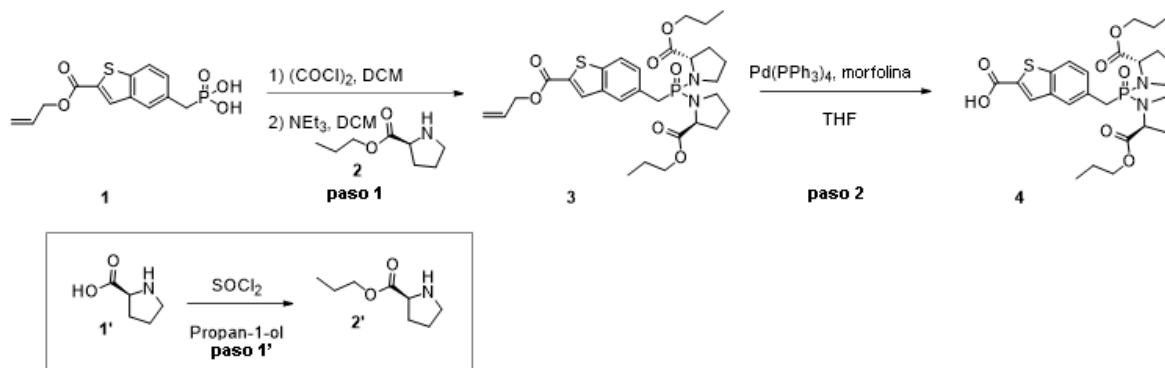
Cloruro de oxalilo (616 mg, 4.89 mmol, 3 eq.) se agregó gota a gota a la solución de a ácido (1-(7-((aliloxi)carbonil)naftalen-2-il)etil)fosfónico (520 mg, 1.63 mmol, 1 eq.) en DCM seco (5 mL) y DMF (0.1 mL) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 40°C durante 1 hr adicional. La reacción se monitoreó mediante pipeteo de una pequeña cantidad de muestra cruda y al apagarla con MeOH para asegurar que el cloruro de fosforilo bis-Cl ha sido formado completamente (se observó fosfonato de bis-metoxi mediante LCMS). Después de la finalización, el exceso de cloruro de oxalilo y solvente se removieron bajo presión reducida. El residuo se volvió a disolver en DCM anhidro (10 mL), entonces se agregó a una mezcla de fenol (460 mg, 4.89 mmol, 3 eq.) y TEA (1.4 g, 13.0 mmol, 8 eq.) en DCM anhidro (10 mL) a 0°C. La reacción se dejó calentar a 25°C y se agitó durante 2 horas adicionales. Después de la finalización, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna C18 Biotage® para dar 7-(1-(((S)-1-oxo-1-propoxipropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)etil)-2-naftoato de alilo (120 mg, 0.24 mmol, 15%) como un aceite incoloro. LCMS (ESI): $m/z = 510$ $[M+H]^+$.

Paso 3: Preparación de ácido 7-(1-(((S)-1-oxo-1-propoxipropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)etil)-2-naftoico

A una solución de 7-(1-(((S)-1-oxo-1-propoxipropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)etil)-2-naftoato de alilo (120 mg, 0.24 mmol, 1.0 eq) en DCM (1 mL) se agregaron $Pd(PPh_3)_4$ (28 mg, 24

μmol, 0.1 eq.) y pirrolidina (17 mg, 0.24 mmol, 1.0 eq.). La mezcla se purgó y se desgasificó con N₂ (tres veces), entonces se agitó a 25°C durante 0.5 horas. Después de la finalización, la mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna C18 Biotage® para dar ácido 7-(1-(((S)-1-oxo-1-propoxipropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)etil)-2-naftoico (82 mg, 0.17 mmol, 71%) como un sólido blanco. LCMS (ESI): m/z = 470 [M+H]⁺.

Síntesis de ácido 5-((bis((S)-2-(propoxicarbonil)pirrolidin-1-il)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico



PASO 1: Preparación de L-prolinato de propilo

A una solución de ácido (2S)-pirrolidina-2-carboxílico (2.00 g, 17.3 mmol, 1 eq) en propan-1-ol (13.0 mL, 266 mmol) a -78°C se agregó gota a gota cloruro de tionilo (3.76 mL, 51.9 mmol, 3 eq). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y entonces se calentó a 80°C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el L-prolinato de propilo crudo (2.62 g, 16.6 mmol, 96.6%) se aisló como un aceite pegajoso anaranjado que se usó directamente en el siguiente paso. LCMS (ESI): m/z = 158.1 [M+H]⁺.

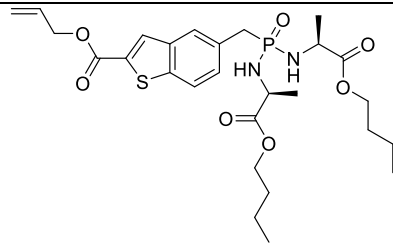
PASO 2: Preparación de (((2-((aliloxi)carbonil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosforil)(S)-di-L-prolinato de dipropilo

A una solución de ácido ((2-((aliloxi)carbonil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico (300 mg, 0.9606 mmol, 1 eq) en DCM (10 mL) a 0°C se agregaron 2 gotas de DMF (cat) y cloruro de oxalilo (246 μL, 2.88 mmol, 3 eq). La solución se agitó a 0°C y se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se concentró bajo presión reducida y entonces se secó bajo alto vacío durante 30 minutos. El residuo crudo se diluyó en DCM (10 mL, se secó con Na₂SO₄) y se enfrió a 0°C. Una solución de L-prolinato de propilo (603 mg, 3.84 mmol, 4 eq) y trietilamina (668 μL, 4.80 mmol, 5 eq) en DCM (3 mL, se secó con Na₂SO₄) se agregó y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 d. La reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo crudo se purificó mediante cromatografía de fase inversa en un cartucho C18 de 150 g que eluye con 5 a 100% de MeCN en agua (con 0.1% de ácido fórmico) para dar (((2-((aliloxi)carbonil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosforil)(S)-di-L-prolinato de propil dipropilo (274 mg, 48.3%) como un aceite anaranjado.

LCMS (ESI): $m/z = 591.2 [M+H]^+$.

Los siguientes intermedios en el **Cuadro 64** se prepararon usando el método descrito anteriormente en el paso 2 para la preparación de (((2-((aliloxi)carbonil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosforil)(S)-di-L-prolinato de dipropilo y utilizando los materiales de partida y modificaciones apropiados.

CUADRO 64

Nombre	Estructura	LCMS
2,2'-((((2-((aliloxi)carbonil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosforil)bis(azanedil))(2S,2'S)-dipropionato de dibutilo		567 $[M+H]^+$

PASO 3: Preparación de ácido 5-((bis((S)-2-(propoxycarbonil)pirrolidin-1-il)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico

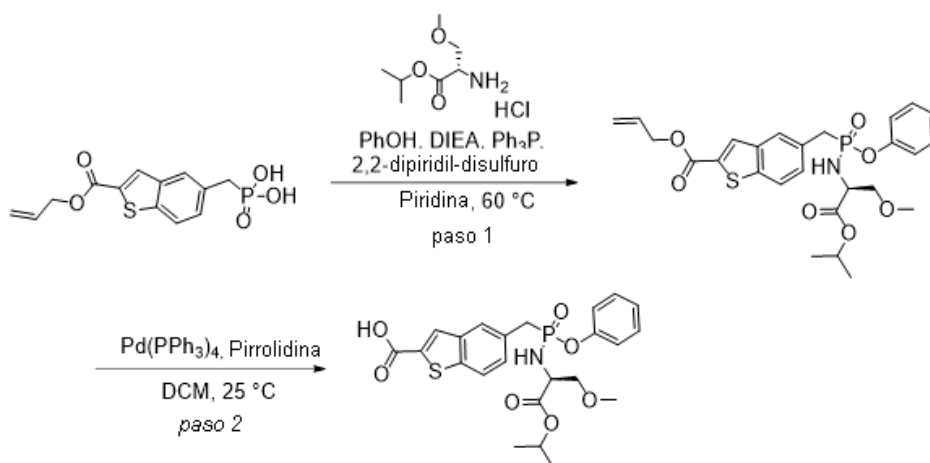
A una solución de (((2-((aliloxi)carbonil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosforil)(S)-di-L-prolinato de propil dipropilo (274 mg, 0.4638 mmol, 1 eq) en THF (30 mL) se agregaron morfolina (199 μ L, 2.31 mmol, 5 eq) y $Pd(PPh_3)_4$ (53.5 mg, 0.04638 mmol, 0.10 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y THF se removi6 bajo presión reducida. El residuo crudo se purific6 mediante cromatografía de fase inversa en un cartucho C18 de 100 g que eluye con 5 a 100% de MeCN en agua (con 0.1% de ácido f6rmico) para dar ácido 5-((bis((S)-2-(propoxycarbonil)pirrolidin-1-il)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico (203 mg, 79.6%) como un sólido blanco. LCMS (ESI): $m/z = 551.2 [M+H]^+$.

Los siguientes intermedios en el **Cuadro 65** se prepararon usando el método descrito anteriormente en el paso 2 para la preparación de ácido 5-((bis((S)-2-(propoxycarbonil)pirrolidin-1-il)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico y utilizando los materiales de partida y modificaciones apropiados.

CUADRO 65

Nombre	Estructura	LCMS
ácido 5-((bis(((S)-1-butoxi-1-oxopropan-2-il)amino)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico		527 [M+H] ⁺

Síntesis de ácido 5-((((S)-1-isopropoxi-3-metoxi-1-oxopropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico:



Paso 1: Preparación de 5-((((S)-1-isopropoxi-3-metoxi-1-oxopropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de alilo

A una solución de ácido ((2-((aliloxi)carbonil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico (49.3 mg, 158 μmol , 1 eq.), clorhidrato de (2S)-2-amino-3-metoxipropanoato de propan-2-ilo (31.2 mg, 158 μmol , 1 eq.) y fenol (19.3 mg, 206 μmol , 1.3 eq.) en piridina (3 mL) se agregaron N,N-diisopropiletilamina (162 mg, 1.26 mmol, 8 eq.), disulfuro de 2,2-dipiridilo (140 mg, 635 μmol , 4 eq.) y trifenilfosfina (166 mg, 635 μmol , 4 eq.) a 25°C. La mezcla se calentó a 60°C y se agitó a 60°C durante 48 horas bajo atmósfera de N₂. Después de la finalización, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna C18 Biotage® para proporcionar

5-((((S)-1-isopropoxi-3-metoxi-1-oxopropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de alilo (35.0 mg, 65.8 μmol , 42%) como un sólido amarillo. LCMS (ESI): m/z = 532 [M+H]⁺.

Los siguientes intermedios en el **Cuadro 66** se prepararon usando el método descrito anteriormente en el paso 1 para la preparación de 5-((((S)-1-isopropoxi-3-metoxi-1-oxopropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de alilo y utilizando los materiales de partida y modificaciones apropiados.

CUADRO 66

Nombre	Estructura	LCMS
5-((((1-isopropoxi-2-metil-1-oxopropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de alilo		516.2 [M+H] ⁺
2,2'-((((2-((aliloxi)carbonil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosforil)bis(azanediil))(2S,2'S)-dipropionato de diisopropilo		539 [M+H] ⁺
5-((((2-metil-1-oxo-1-propoxipropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de alilo		516.1 [M+H] ⁺

Paso 2: Preparación de ácido 5-((((S)-1-isopropoxi-3-metoxi-1-oxopropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico

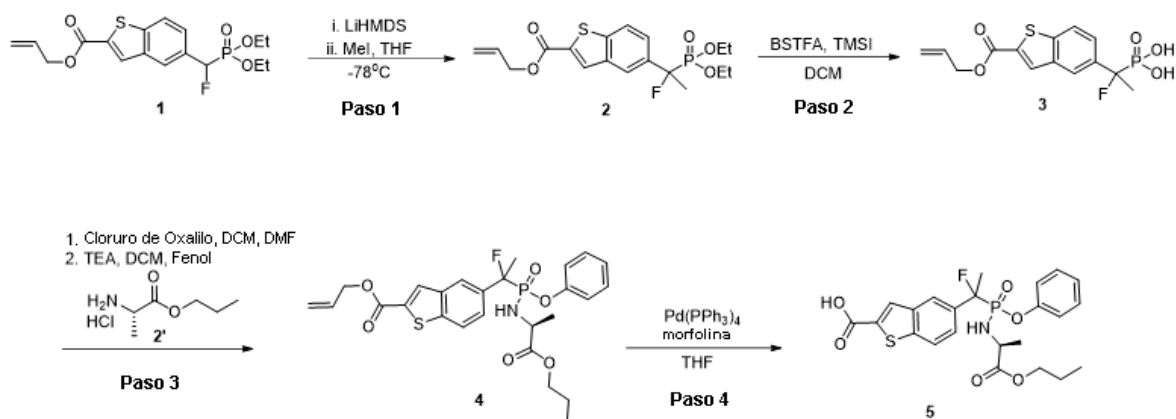
- 5 A una solución de 5-((((S)-1-isopropoxi-3-metoxi-1-oxopropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de alilo (**2**, 150 mg, 282 μ mol, 1 eq) en DCM (5 mL) se agregaron Pd(PPh₃)₄ (65.1 mg, 56.4 μ mol, 0.2 eq.) y pirrolidina (20.0 mg, 282 μ mol, 1.0 eq.). La mezcla se purgó y se desgasificó con N₂ (tres veces), entonces se agitó a 25°C durante 1 hora. Después de la finalización, la mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó
- 10 mediante cromatografía de columna C18 Biotage® para dar ácido 5-((((S)-1-isopropoxi-3-metoxi-1-oxopropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico (120 mg, 244 μ mol, 87%) como un sólido amarillo. LCMS (ESI): m/z = 492.1 [M+H]⁺.

- Los siguientes intermedios en el **Cuadro 67** se prepararon usando el método descrito anteriormente en el paso 2 para la preparación de ácido 5-((((S)-1-isopropoxi-3-metoxi-1-oxopropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico y utilizando los materiales de partida y
- 15 modificaciones apropiados.

CUADRO 67

Nombre	Estructura	LCMS
ácido 5-(((1-isopropoxi-2-metil-1-oxopropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico		476.5 [M+H] ⁺
ácido 5-((bis(((S)-1-isopropoxi-1-oxopropan-2-il)amino)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico		499 [M+H] ⁺
ácido 5-(((2-metil-1-oxo-1-propoxipropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico		476.2 [M+H] ⁺

Síntesis de ácido 5-(1-fluoro-1-(((S)-1-oxo-1-propoxipropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)etil)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico



5 *Paso 1: Preparación de 5-(1-(diethoxifosforil)-1-fluoroetil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de alilo*

A una solución de 5-((diethoxifosforil)fluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de alilo (2.66 g, 6.88 mmol, 1 eq) en THF (50 mL) a -78°C se agregaron LiHMDS 1 M en THF (6.88 mL, 6.88 mmol, 1 eq) y yoduro de metilo (850 µL, 13.7 mmol, 2 eq) gota a gota. La mezcla se agitó a -78°C durante 5 minutos. La reacción se apagó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (30 mL), se calentó a temperatura ambiente y el producto se extrajo con EtOAc (2 x 100 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión

reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía de fase inversa en un cartucho C18 de 150 g que eluye con un gradiente de 5 a 80% de acetonitrilo en agua (con 0.1% de ácido fórmico). Las fracciones se combinaron y se concentraron bajo presión reducida para dar 5-(1-(dietoxifosforil)-1-fluoroetil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de alilo (1.44 g, 52.3%) como un aceite marrón. LCMS (ESI) m/z = 401.2

Paso 2: Preparación de ácido (1-(2-((aliloxi)carbonil)benzo[b]tiofen-5-il)-1-fluoroetil)fosfónico

A una solución de 5-(1-(dietoxifosforil)-1-fluoroetil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de alilo (1.44 g, 3.59 mmol, 1 eq) en DCM (30 mL) a 0°C se agregó *N,O*-bis(trimetilsilil)trifluoroacetamida (4.74 mL, 17.9 mmol) seguido por adición lenta de yoduro de trimetilsililo (1.52 mL, 10.7 mmol, 3 eq) en DCM (2 mL). La solución se agitó a 0°C durante 1 hora. La reacción se apagó con la adición de una solución 2:1 de agua y acetonitrilo (con 0.1% de TFA) (2 mL). El solvente se removió bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía de fase inversa en un cartucho C18 de 150 g que eluye con un gradiente de 5 a 60% de acetonitrilo en agua (con 0.1% de ácido fórmico). Las fracciones combinadas se concentraron y se liofilizaron para dar ácido (1-(2-((aliloxi)carbonil)benzo[b]tiofen-5-il)-1-fluoroetil)fosfónico (887 mg, 72.1%) como un sólido amarillo pálido. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) 11.84 - 11.05 (m, 2H), 8.34 - 8.28 (m, 1H), 8.12 - 8.02 (m, 2H), 7.66 - 7.56 (m, 1H), 6.12 - 5.98 (m, 1H), 5.49 - 5.39 (m, 1H), 5.35 - 5.27 (m, 1H), 4.89 - 4.81 (m, 2H), 1.96 - 1.78 (m, 3H).

Paso 3: Preparación de 5-(1-fluoro-1-(((S)-1-oxo-1-propoxipropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)etil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de alilo

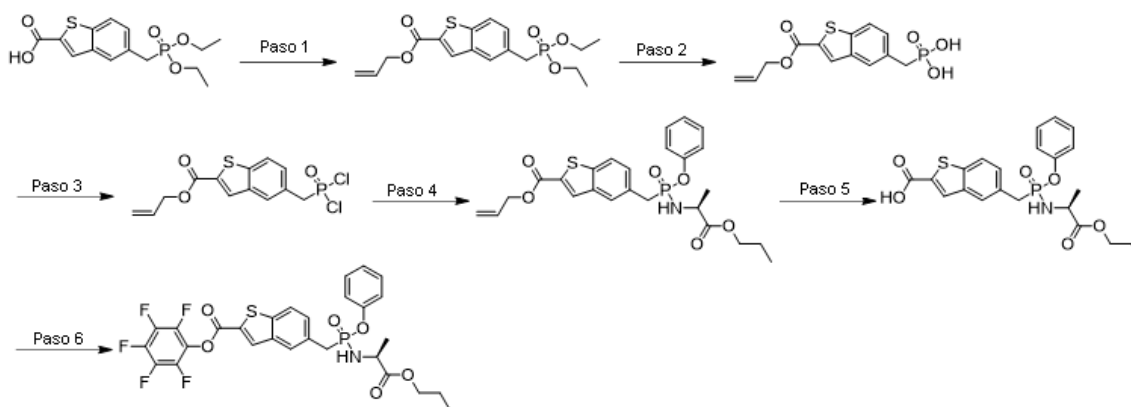
A una suspensión de ácido (1-(2-((aliloxi)carbonil)benzo[b]tiofen-5-il)-1-fluoroetil)fosfónico (160 mg, 464 μmol, 1 eq) y 1 gota de DMF (cat) en DCM (30 mL) a 0°C se agregó cloruro de oxalilo (118 μL, 1.39 mmol, 3 eq) y la reacción se agitó durante 20 horas. La reacción se concentró bajo presión reducida y entonces se secó bajo alto vacío durante 10 minutos. El residuo crudo se diluyó en 1,2-dicloroetano (3 mL) y una solución de fenol (43.6 mg, 464 μmol, 1 eq) y trietilamina (322 μL, 2.32 mmol, 5 eq) en 1,2-dicloroetano (3 mL, se secó con Na₂SO₄) se agregó a la mezcla que se agitó a 45°C durante 3 horas. Clorhidrato de propilo (2S)-2-aminopropanoato (77.7 mg, 464 μmol, 1 eq) en diclorometano (10 mL, se secó con Na₂SO₄) se agregó directamente a la solución y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se apagó con agua y el diclorometano se removió *in vacuo*. El producto se purificó mediante cromatografía de fase inversa en un cartucho C18 de 50 g que eluye con un gradiente de 5 a 100% de acetonitrilo en agua (con 0.1% de ácido fórmico) para proporcionar 5-(1-fluoro-1-(((S)-1-oxo-1-propoxipropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)etil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de alilo (30.0 mg, 12%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.12 - 8.02 (m, 2H), 7.93 - 7.82 (m, 1H), 7.72 - 7.64 (m, 1H), 7.38 - 7.28 (m, 1H), 7.25 -

7.13 (m, 2H), 7.09 - 7.00 (m, 1H), 7.00 - 6.92 (m, 1H), 6.13 - 5.98 (m, 1H), 5.45 (br d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 5.33 (br d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 4.86 (br d, $J = 4.9$ Hz, 2H), 4.25 - 4.11 (m, 0.5H), 4.10 - 4.00 (m, 1H), 3.95 - 3.76 (m, 1H), 3.68 - 3.48 (m, 1.25H), 3.45 - 3.36 (m, 0.25H), 2.44 - 2.74 (m, 1H), 2.17 - 2.01 (m, 3H), 1.70 - 1.59 (m, 1H), 1.56 - 1.46 (m, 0.5H), 1.45 - 1.33 (m, 0.5H), 1.32 - 1.23 (m, 1.5H),
 5 1.13 - 1.05 (m, 0.5H), 0.97 - 0.89 (m, 1.5H), 0.87 - 0.80 (m, 0.5H), 0.80 - 0.72 (m, 1H).

Paso 4: Preparación de ácido 5-(1-fluoro-1-(((S)-1-oxo-1-propoxipropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)etil)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico

A una solución agitada de 5-(1-fluoro-1-(((S)-1-oxo-1-propoxipropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)etil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de alilo (30 mg, 56.2 μ mol, 1 eq) en THF (3 mL) se agregaron morfolina (24.1 μ L, 281 μ mol, 5 eq) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (3.24 mg, 2.81 μ mol, 0.05 eq) bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se concentró y el crudo se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa en un cartucho C18 de 50 g que eluye con un gradiente de 5 a 100% de acetonitrilo en agua (con 0.1% de ácido fórmico) para proporcionar ácido 5-(1-fluoro-1-(((S)-1-oxo-1-propoxipropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)etil)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico (30.0 mg, 108%) como un sólido beige.
 15 LCMS (ESI) $m/z = 494.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Síntesis de 5-(((S)-1-oxo-1-propoxipropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de perfluorofenilo



20 *Paso 1: Preparación de 5-((dietoxifosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de alilo*

A una solución de ácido 5-((dietoxifosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico (25 g, 76 mmol, 1 eq) en DMF (250 mL) se agregó Na_2CO_3 (20 g, 190 mmol, 2.5 eq) y 3-bromoprop-1-eno (23 g, 190 mmol, 2.5 eq), la mezcla se agitó a 25°C durante 12 horas. La mezcla se diluyó con agua (500 mL) y se extrajo con EtOAc (500 mL $\times$ 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (500 mL $\times$ 3), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice para dar 5-((dietoxifosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de alilo (25 g, 68 mmol, 89% de
 25

rendimiento) como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.97 (s, 1H), 7.79 - 7.67 (m, 2H), 7.39 - 7.28 (m, 1H), 6.05 - 5.88 (m, 1H), 5.43 - 5.33 (m, 1H), 5.29 - 5.20 (m, 1H), 4.83 - 4.73 (m, 2H), 4.00 - 3.88 (m, 4H), 3.29 - 3.11 (m, 2H), 1.18 (d, J = 6.4 Hz, 6H)

Paso 2: Preparación de ácido ((2-((aliloxi)carbonil)benzo[b]tiofen-5-il)metil) fosfónico

5 A una solución de 5-((dietoxifosforil)metil)benzo[b]tiofen-2-carboxilato de alilo (25 g, 68 mmol, 1 eq) en DCM (250 mL) se agregó TMSI (54 g, 272 mmol, 4 eq) en una forma gota a gota a 0°C, la mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar un aceite amarillo. El aceite se purificó mediante fase inversa (TFA) a liofilizada para dar ácido ((2-((aliloxi)carbonil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico (13 g, 42 mmol, 61% de
10 rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI) m/z = 313.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Paso 3: Preparación de 5-((diclorofosforil)metil)benzo[b]tiofen-2-carboxilato de alilo

A una solución de ácido ((2-((aliloxi)carbonil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico (2.0 g, 6.4 mmol, 1 eq) en DCM (30 mL) se agregó DMF (0.09 mL) y se enfrió a 0°C, entonces dicloruro oxálico (2.4 g, 19.2 mmol, 3 eq) se agregó gota a gota, después de que la reacción se calentó a 40°C
15 y se agitó 1 hora para dar una solución limpia amarilla. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar 5-((diclorofosforil)metil)benzo[b]tiofen-2-carboxilato de alilo (2.0 g, crudo) como un sólido de color amarillo cobrizo. LCMS (ESI) m/z = 341.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Paso 4: Preparación de 5-((((S)-1-oxo-1-propoxipropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofen-2-carboxilato de alilo

20 A una solución de 5-((diclorofosforil)metil)benzo[b]tiofen-2-carboxilato de alilo (2.0 g, crudo, 1 eq) en DCM (40 mL) se enfrió a 0°C y se agregó una solución de fenol (0.43 g, 4.58 mmol, 1 eq) en DCM (8 mL), entonces etilbis(propan-2-il)amina (2.2 g, 17 mmol, 3 eq) en DCM (50 mL) se agregó gota a gota durante 0.5 horas. Entonces clorhidrato de L-alaninato de propilo (1.44 g, 1.58 mmol, 1.5 eq) en DCM (8 mL) se agregó, la mezcla se agitó a 0°C durante 0.5 horas. La mezcla de
25 reacción se concentró bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna para dar 5-((((S)-1-oxo-1-propoxipropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofen-2-carboxilato de alilo (1.4 g, 2.8 mmol, 43.8% de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS (ESI) m/z = 502.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Paso 5: Preparación de ácido 5-((((S)-1-oxo-1-propoxipropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofen-2-carboxílico

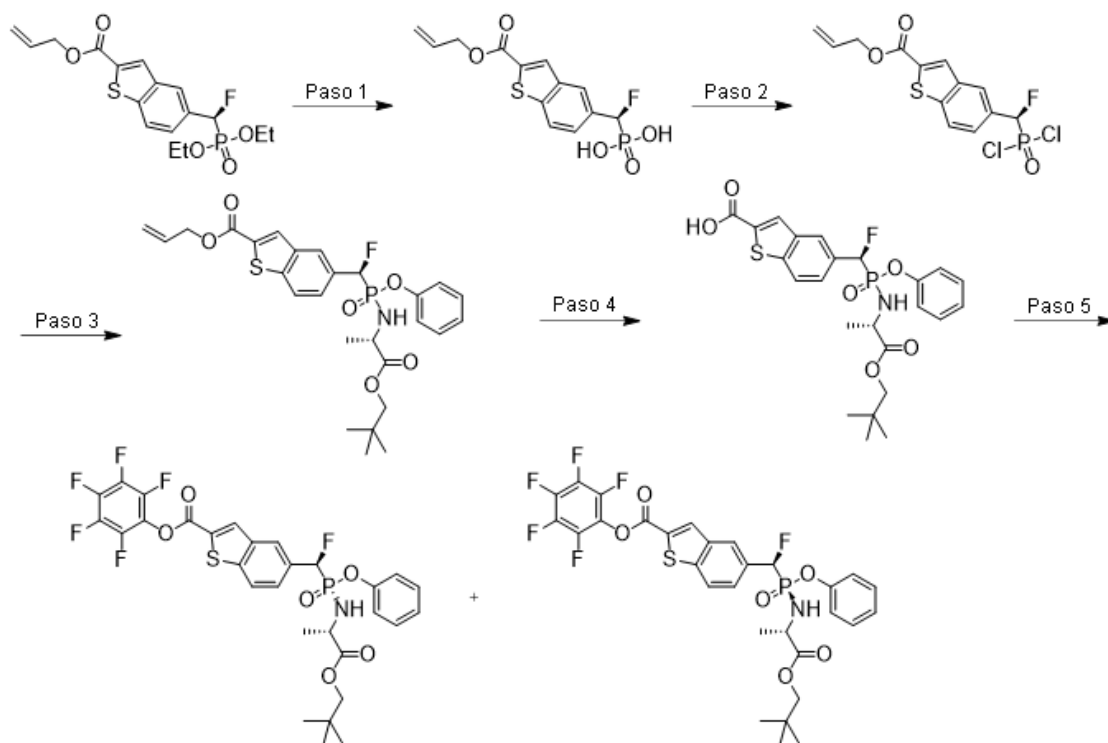
30 A una solución de 5-((((S)-1-oxo-1-propoxipropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofen-2-carboxilato de alilo (1.4 g, 2.8 mmol) en DCM (20 mL) se agregó $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.3 g, 0.3 mmol, 0.1 eq) y pirrolidina (0.4 g, 5.6 mmol, 2 eq). Entonces la reacción se agitó a 25°C durante 15 minutos para dar una solución limpia amarilla. La mezcla de
35 reacción se concentró bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante fase

inversa (TFA) a liofilización para dar ácido 5-((((S)-1-oxo-1-propoxipropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico (1.1 g, 2.4 mmol, 85.9% de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS (ESI) m/z = 461.9 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.91 - 7.86 (m, 1H), 7.84 - 7.76 (m, 2H), 7.45 - 7.38 (m, 1H), 7.38 - 7.31 (m, 2H), 7.27 - 7.15 (m, 3H), 4.28 - 3.95 (m, 3H), 3.56 - 3.42 (m, 2H), 1.64 (td, J = 7.2, 14.0 Hz, 2H), 1.33 - 1.18 (m, 3H), 0.93 (dt, J = 4.8, 7.2 Hz, 3H)

Paso 6: Preparación de 5-((((S)-1-oxo-1-propoxipropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de perfluorofenilo

A una solución de ácido 5-((((S)-1-oxo-1-propoxipropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico (19 g, 41 mmol, 1 eq) y piridina (11 g, 0.14 mol, 3.5 eq) en DMF (100 mL) se enfrió a 0°C, entonces la solución de 2,2,2-trifluoroacetato de perfluorofenilo (57 g, 0.21 mol, 5 eq) se agregó gota a gota a la mezcla a 0°C. Entonces la mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora para dar una solución amarilla. La mezcla se diluyó con agua (500 mL) y se extrajo con EtOAc (500 mL $\times$ 3), las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice para dar 5-((((S)-1-oxo-1-propoxipropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de perfluorofenilo (17 g, 27 mmol, 65% de rendimiento) se obtuvo como un aceite amarillo. LCMS (ESI) m/z = 628.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.33 - 8.23 (m, 1H), 8.03 - 7.85 (m, 2H), 7.60-7.53 (m, 1H), 7.28 (s, 2H), 7.20 - 7.05 (m, 3H), 4.08 - 3.87 (m, 3H), 3.55 - 3.42 (m, 2H), 1.63-1.52 (m, 2H), 1.19-1.15 (m, 3H), 0.95 - 0.83 (m, 3H).

Síntesis de 5-((S)-fluoro((R)-(((S)-1-oxo-1-propoxipropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de perfluorofenilo



Paso 1: Preparación de ácido (S)-((2-((aliloxi)carbonil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)fosfónico

A una solución de (S)-5-((dietoxifosforil)fluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de alilo (20 g, 52 mmol, 1 eq) en cloruro de metileno (500 mL) se agregó yoduro de trimetilsililo (21 g, 0.10 mol, 2 eq). La mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora para dar una solución marrón. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo de reacción se purificó mediante prep-HPLC (TFA) a liofilizado para dar ácido (S)-((2-((aliloxi)carbonil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)fosfónico (12 g, 36 mmol, 70% de rendimiento) como un sólido marrón. LCMS (ESI) m/z = 330.9

Paso 2: Preparación de (S)-5-((diclorofosforil)fluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de alilo

A una solución de ácido (S)-((2-((aliloxi)carbonil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)fosfónico (11 g, 33 mmol, 1 eq) en cloruro de metileno (200 mL) se agregó dimetilformamida (0.24 g, 3.3 mmol, 0.1 eq) a 0°C bajo atmósfera de N₂, entonces cloruro de oxalilo (13 g, 0.10 mol, 3 eq) se agregó gota a gota y se agitó a 0°C durante 30 minutos y se calentó a 40°C durante 1 hora para dar una solución marrón. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar (S)-5-((diclorofosforil)fluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de alilo (11 g crudo) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) m/z = 358.9.

Paso 3: Preparación de 5-((1S)-fluoro(((S)-1-oxo-1-propoxipropan-2-

il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de alilo

A una solución de (S)-5-((diclorofosforil)fluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato (11 g, 30 mmol, 1 eq) en cloruro de metileno (150 mL) se agregó fenol (2.2 g, 24 mmol, 0.8 eq) en cloruro de metileno (20 mL) en 10 minutos a 0°C, entonces la solución de N,N-diisopropiletilamina (12 g, 90 mmol, 3 eq) en cloruro de metileno (200 mL) se agregó gota a gota durante 1.5 horas y la mezcla se agitó a 25°C durante 5 minutos para dar una solución limpia amarilla entonces se agregó la solución de (2S)-2-aminopropanoato de propilo (3.9 g, 30 mmol, 1 eq) en cloruro de metileno (20 mL), la mezcla se agitó a 25°C durante 1 hora para dar una solución limpia amarilla. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice para dar 5-((1S)-fluoro(((S)-1-oxo-1-propoxipropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de alilo (7.4 g, 14.2 mmol, 47% de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) m/z = 520.2

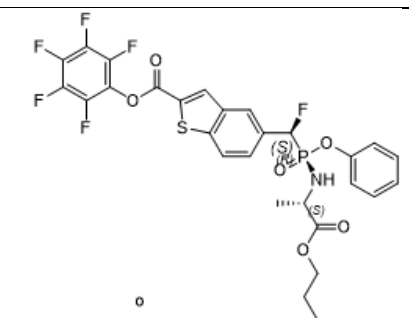
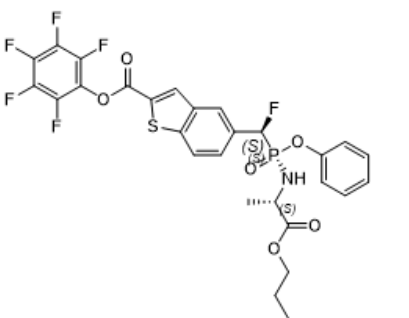
Paso 4: Preparación de ácido 5-((1S)-fluoro(((S)-1-oxo-1-propoxipropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico

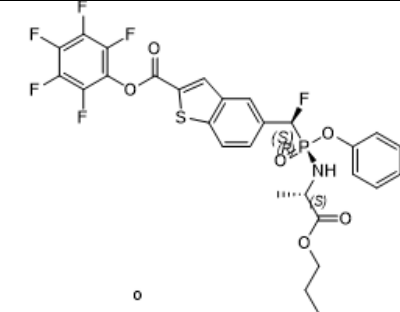
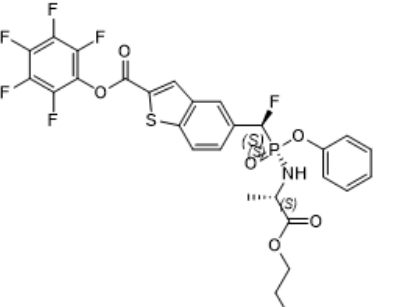
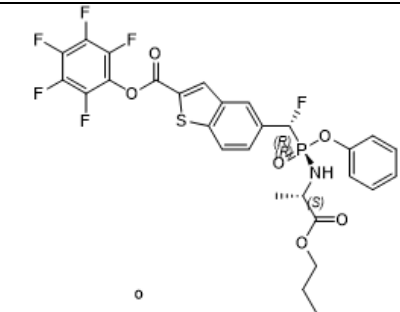
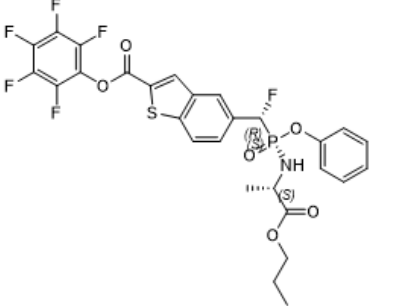
A una solución de 5-((1S)-fluoro(((S)-1-oxo-1-propoxipropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de alilo (3.5 g, 6.7 mmol, 1 eq) en cloruro de metileno (40 mL) a 0°C bajo atmósfera de N₂, entonces pirrolidina (0.38 g, 5.4 mmol, 0.8 eq) y Pd(PPh₃)₄ (0.7 g, 0.67 mmol, 0.11 eq) se agregó gota a gota y se agitó a 0°C durante 10 minutos y se calentó a 25°C durante 10 minutos para dar una solución marrón. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo de reacción se purificó mediante prep-HPLC (TFA) a liofilizado para dar ácido 5-((1S)-fluoro(((S)-1-oxo-1-propoxipropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico (2.8 g, 5.9 mmol, 87% de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.10 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 7.97 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.38 - 7.30 (m, 2H), 7.19 (d, J = 7.6 Hz, 3H), 6.20 - 5.99 (m, 1H), 4.05 - 3.77 (m, 3H), 1.68 - 1.42 (m, 2H), 1.22 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 0.89 - 0.85 (m, 3H)

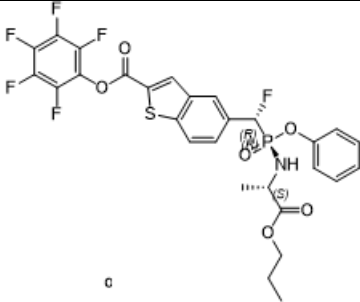
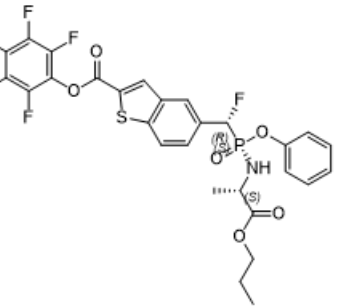
Paso 5: Preparación de 5-((S)-fluoro((R)-(((S)-1-oxo-1-propoxipropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de perfluorofenilo y 5-((S)-fluoro((S)-(((S)-1-oxo-1-propoxipropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de perfluorofenilo

A una solución de ácido 5-((1S)-fluoro(((S)-1-oxo-1-propoxipropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico (3.0 g, 6.3 mmol, 1 eq) en piridina (15 mL) a 0°C bajo atmósfera de N₂, entonces 2,2,2-trifluoroacetato de 2,3,4,5,6-pentafluorofenilo (5.2 g, 19 mmol, 3 eq) se agregó gota a gota y se agitó a 0°C durante 10 minutos y se calentó a 25°C durante 1 hora para dar una solución marrón. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice en éter de

- petróleo/acetato de etilo 3:1 para dar los isómeros Phos separados. El isómero (*R*)-F análogo se hizo de una manera similar. Los datos analíticos para los 4 isómeros se enlistaron en el cuadro a continuación. Las condiciones de SFC usadas en las asignaciones de pico son como a continuación: Chiralpak AS-3 50x4.6mm I.D., 3µm. Fase móvil: Fase A para CO₂, y Fase B para EtOH (0.05%DEA);
- 5 Elución de gradiente: B en A de 5% a 40% de caudal: 3mL/min; Detector: PDA; Temperatura de Columna: 35C; Contrapresión: 10,000 (100Bar).

Nombre	Estructura	LCMS	NMR
5-((S)-fluoro((R)-(((S)-1-oxo-1-propoxipropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de perfluorofenilo		645.9 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.52 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.14 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.39 - 7.32 (m, 2H), 7.27 - 7.16 (m, 3H), 6.25 - 6.01 (m, 1H), 4.00 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.92 - 3.82 (m, 1H), 1.63 - 1.52 (m, 2H), 1.14 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 0.90 (t, J = 7.2 Hz, 3H)
5-((S)-fluoro((S)-(((S)-1-oxo-1-propoxipropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de perfluorofenilo	 CFTE-27B, Pico de SFC 2 Tiempo de Ret. = 1.46 minutos		

5-((S)-fluoro((R)-(((S)-1-oxo-1-propoxipropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de perfluorofenilo o 5-((S)-fluoro((S)-(((S)-1-oxo-1-propoxipropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de perfluorofenilo	  CFTE-27A, Pico de SFC 1 Tiempo de Ret. = 0.89 minutos	646.0 [M+H]⁺	¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.51 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.11 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.40 - 7.33 (m, 2H), 7.25 - 7.18 (m, 3H), 6.27 - 6.08 (m, 1H), 4.03 - 3.85 (m, 3H), 1.63 - 1.51 (m, 2H), 1.25 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 0.89 (t, J = 7.6 Hz, 3H)
5-((R)-fluoro((R)-(((S)-1-oxo-1-propoxipropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de perfluorofenilo o 5-((R)-fluoro((S)-(((S)-1-oxo-1-propoxipropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de perfluorofenilo	  CFTE-28A, Pico de SFC 2 Tiempo de Ret. = 1.95 minutos	645.9 [M+H]⁺	¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.50 - 8.44 (m, 1H), 8.26 - 8.18 (m, 1H), 8.13 - 8.03 (m, 1H), 7.81 - 7.72 (m, 1H), 7.41 - 7.28 (m, 2H), 7.27 - 7.11 (m, 3H), 6.22 - 6.00 (m, 1H), 4.01 - 3.94 (m, 2H), 3.93 - 3.83 (m, 1H), 1.63 - 1.51 (m, 2H), 1.23 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 0.93 - 0.83 (m, 3H)

5-((R)-fluoro((R)-(((S)-1-oxo-1-propoxipropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de perfluorofenilo o 5-((R)-fluoro((S)-(((S)-1-oxo-1-propoxipropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de perfluorofenilo	  CFTE-28B, Pico de SFC 1 Tiempo de Ret. = 1.51 minutos	646.1 [M+H]⁺	¹H NMR (400 MHz, METANOL-d₄) δ 8.40 (s, 1H), 8.17 - 8.06 (m, 1H), 8.04 - 7.95 (m, 1H), 7.75 - 7.64 (m, 1H), 7.29 - 7.18 (m, 2H), 7.14 - 6.98 (m, 3H), 6.18 - 5.93 (m, 1H), 3.87 - 3.79 (m, 1H), 3.79 - 3.67 (m, 2H), 1.48 - 1.36 (m, 2H), 1.15 - 1.09 (m, 3H), 0.76 (t, J = 7.6 Hz, 3H)
--	--	------------------------------------	--

Los siguientes intermedios en el **Cuadro 68** se prepararon usando el procedimiento sintético descrito anteriormente *Síntesis de 5-((S)-fluoro((R)-(((S)-1-oxo-1-propoxipropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de perfluorofenilo* y utilizando los materiales de partida y modificaciones apropiados.

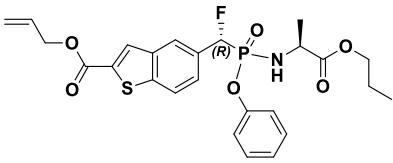
CUADRO 68

Nombre	Estructura	LCMS	NMR
5-((S)-fluoro((R)-(((S)-1-isopropoxi-1-oxopropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de perfluorofenilo		646.2 [M+H] ⁺	
5-((S)-fluoro((S)-(((S)-1-isopropoxi-1-oxopropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de perfluorofenilo			
5-((S)-fluoro((R)-(((S)-1-isopropoxi-1-oxopropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de perfluorofenilo		646.2 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.36 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.02 - 7.95 (m, 1H), 7.76 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.32 - 7.28 (m, 2H), 7.18 - 7.14 (m, 1H), 7.12 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.10 - 5.94 (m, 1H), 5.05 (m, 1H), 4.20 - 4.09 (m, 1H), 3.68 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 1.32 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.30 - 1.24 (m, 6H)
5-((S)-fluoro((S)-(((S)-1-isopropoxi-1-oxopropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de perfluorofenilo			

Los siguientes intermedios en el **Cuadro 69** se prepararon usando el procedimiento sintético descrito anteriormente para *5-((1S)-fluoro(((S)-1-oxo-1-propoxipropán-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de alilo* y utilizando los materiales de

partida y modificaciones apropiados.

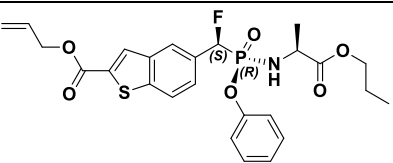
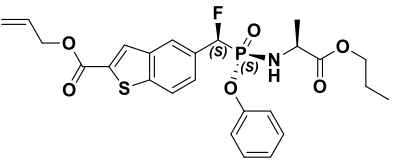
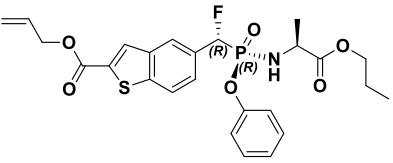
CUADRO 69

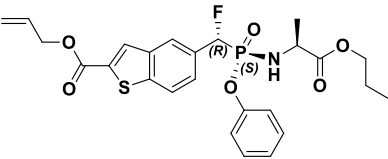
Nombre	Estructura	LCMS
5-((1R)-fluoro(((S)-1-oxo-1-propoxipropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de alilo		520.1 [M+H] ⁺

- Los siguientes intermedios quirales de fósforo en el **Cuadro 70** se obtuvieron mediante separación SFC quiral de las mezclas de P-isómeros correspondientes, que se prepararon usando el procedimiento sintético descrito anteriormente para 5-((1S)-fluoro(((S)-1-oxo-1-propoxipropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de alilo y utilizando los materiales de partida y modificaciones apropiados. La configuración estereoquímica absoluta en fósforo se asigna arbitrariamente como se extrae.

10

CUADRO 70

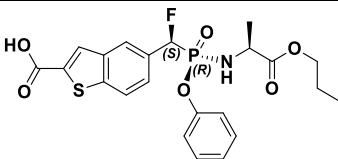
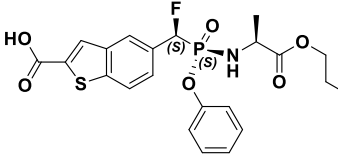
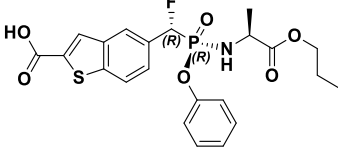
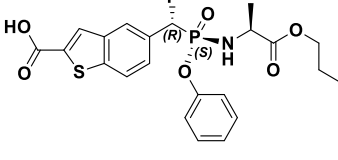
Nombre	Estructura	LCMS	Condiciones preparativas de SFC para separación
5-((S)-fluoro((R)-(((S)-1-oxo-1-propoxipropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de alilo	 (Pico 1, RT = 4.46 min)	520.2 [M+H] ⁺	Columna ChiralPak R,R-WHELK 250×21.2mm 5 μm; Fase móvil: A para CO ₂ y B para MeOH + 0.1% de NH ₃ H ₂ O;
5-((S)-fluoro((S)-(((S)-1-oxo-1-propoxipropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de alilo	 (Pico 2, RT = 6.54 min)	520.2 [M+H] ⁺	Gradiente: B 50%; caudal: 40 mL/min; Contrapresión: 10,000 kPa (100 bar); Temperatura de columna: 35°C; Longitud de onda: 220 nm; Tiempo de ciclo: 11 min
5-((R)-fluoro((R)-(((S)-1-oxo-1-propoxipropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de alilo		520.2 [M+H] ⁺	Columna ChiralPak IH 250×21.2 mm 5 μm; Fase móvil: A para CO ₂ y B para MeOH + 0.1% de

carboxilato de alilo	(Pico 1, RT = 2.72 min)		NH ₃ H ₂ O; Gradiente: B 35%; caudal: 40 mL/min; Contrapresión: 10,000 kPa (100 bar); Temperatura de columna: 35°C; Longitud de onda: 220 nm; Tiempo de ciclo: 5 min
5-((R)-fluoro((S)-(((S)-1-oxo-1-propoxipropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de alilo	 (Pico 2, RT = 4.11 min)	520.2 [M+H] ⁺	

Los siguientes intermedios en el **Cuadro 71** se prepararon usando el procedimiento sintético descrito anteriormente para *ácido 5-((1S)-fluoro(((S)-1-oxo-1-propoxipropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico* y utilizando los materiales de partida y modificaciones apropiados.

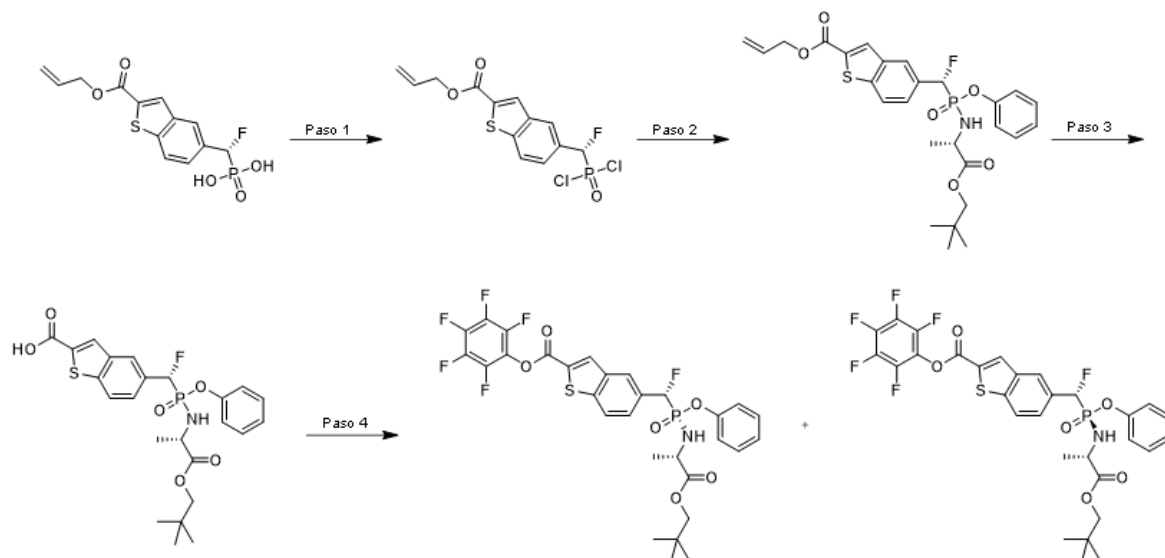
5

CUADRO 71

Nombre	Estructura	LCMS
ácido 5-((S)-fluoro((R)-(((S)-1-oxo-1-propoxipropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico		480.1 [M+H] ⁺
ácido 5-((S)-fluoro((S)-(((S)-1-oxo-1-propoxipropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico		480.1 [M+H] ⁺
ácido 5-((R)-fluoro((R)-(((S)-1-oxo-1-propoxipropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico		480.1 [M+H] ⁺
ácido 5-((R)-fluoro((S)-(((S)-1-oxo-1-propoxipropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico		480.1 [M+H] ⁺

Síntesis de 5-((R)-fluoro((S)-(((S)-1-(neopentiloxy)-1-oxopropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de perfluorofenilo y 5-((R)-fluoro((R)-(((S)-1-(neopentiloxy)-1-oxopropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de perfluorofenilo

10



Paso 1: Preparación de (R)-5-((diclorofosforil)fluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de alilo

A una solución de ácido (R)-((2-((aliloxy)carbonil)benzo[b]tiofeno-5-il)fluorometil)fosfónico (2.0 g, 6.1 mmol, 1.0 eq) en DCM (30 mL) se agregaron 3 gotas de DMF (0.03 mL) enfriadas a 0°C, entonces a la reacción se agregó cloruro de oxalilo (2.3 g, 18.1 mmol, 3 eq) lentamente, después de que la reacción se calentó a 45°C y se agitó 20 minutos para dar una solución limpia amarilla. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar (R)-5-((diclorofosforil)fluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de alilo (2.0 g, crudo) como un aceite amarillo y se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS (ESI) m/z=358.9 [M+H]⁺.

Paso 2: Preparación de 5-(((1R)-fluoro(((S)-1-(neopentiloxy)-1-oxopropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de alilo

A una solución de (R)-5-((diclorofosforil)fluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de alilo (2.0 g, 5.4 mmol, 1.0 eq) en DCM (40 mL) se enfrió a 0°C y se agregó una solución de fenol (0.5 g, 5.4 mmol, 1.0 eq) en DCM (10 mL), entonces a la mezcla se agregó N,N-diisopropiletilamina (2.1 g, 16 mmol, 3.0 eq) en DCM (40 mL) gota a gota. La reacción se agitó a 0°C durante 10 minutos y se agregó (2S)-2-aminopropanoato de 2,2-dimetilpropilo (0.9 g, 5.4 mmol, 1.0 eq) en DCM (20 mL). Entonces la reacción se calentó a 25°C y se agitó durante 1 hora para dar una solución limpia amarillo claro. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna flash sobre gel de sílice para obtener 5-(((1R)-fluoro(((S)-1-(neopentiloxy)-1-oxopropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de alilo (1.7 g, 3.1 mmol, 57% de rendimiento) se obtuvo como un aceite amarillo. LCMS (ESI) m/z=548.2. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.10 (s, 1H), 8.07 - 7.99 (m, 1H), 7.91 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.68 - 7.59 (m, 1H), 7.41 - 7.25 (m, 3H), 7.23 - 7.06 (m, 3H), 6.12 - 5.90 (m, 2H), 5.48 - 5.44 (m, 1H), 5.39 - 5.30 (m, 1H), 4.87 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.22 - 4.07 (m, 2H), 3.90 - 3.83 (m, 1H), 3.74 - 3.63 (m, 2H),

1.38 - 1.30 (m, 3H), 0.92 (s, 9H).

Paso 3: Preparación de ácido 5-((1R)-fluoro(((S)-1-(neopentiloxy)-1-oxopropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico

A una solución de 5-((1R)-fluoro(((S)-1-(neopentiloxy)-1-oxopropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de alilo (1.7 g, 3.1 mmol, 1.0 eq) en DCM (20 mL) se agregó pirrolidina (0.4 g, 6.2 mmol, 2.0 eq) y Pd(PPh₃)₄ (0.4 g, 0.3 mmol, 0.1 eq). Entonces la reacción se agitó durante 15 minutos para dar una solución limpia amarilla. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante fase inversa (TFA) a liofilizada para dar ácido 5-((1R)-fluoro(((S)-1-(neopentiloxy)-1-oxopropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico (1.3 g, 2.6 mmol, 83% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI) m/z=508.2

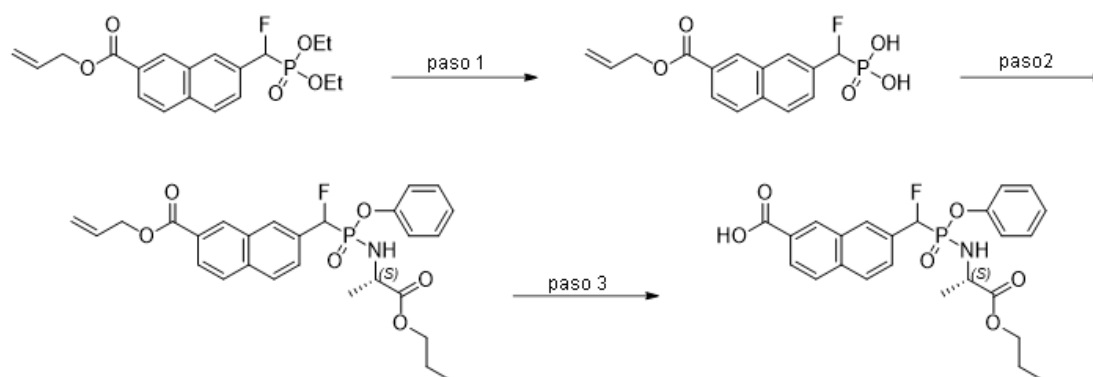
Paso 4: Preparación de p 5-((R)-fluoro((S)-(((S)-1-(neopentiloxy)-1-oxopropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de perfluorofenilo y 5-((R)-fluoro((R)-(((S)-1-(neopentiloxy)-1-oxopropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de perfluorofenilo

A una solución de ácido 5-((1R)-fluoro(((S)-1-(neopentiloxy)-1-oxopropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico (1.2 g, 2.4 mmol, 1.0 eq) en piridina (100 mL) se agregó 2,2,2-trifluoroacetato de 2,3,4,5,6-pentafluorofenilo (0.66 g, 2.4 mmol, 1.0 eq) a 0°C, la mezcla se agitó a 25°C durante 10 minutos para dar una solución limpia amarilla. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna flash sobre gel de sílice para dar 5-((R)-fluoro((S)-(((S)-1-(neopentiloxy)-1-oxopropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de perfluorofenilo o 5-((R)-fluoro((R)-(((S)-1-(neopentiloxy)-1-oxopropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de perfluorofenilo (0.4 g, 0.59 mmol, 25% de rendimiento, Rt = 1.883 min, **Pico 2**) como un aceite amarillo y 5-((R)-fluoro((R)-(((S)-1-(neopentiloxy)-1-oxopropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de perfluorofenilo o 5-((R)-fluoro((S)-(((S)-1-(neopentiloxy)-1-oxopropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de perfluorofenilo (0.50 g, 0.74 mmol, 32% de rendimiento, Rt = 1.442 min, **Pico 1**) como un aceite amarillo.

Pico 2: 5-((R)-fluoro((S)-(((S)-1-(neopentiloxy)-1-oxopropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de perfluorofenilo: LCMS (ESI) m/z = 674.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.34 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.97 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.40 - 7.35 (m, 2H), 7.32 - 7.27 (m, 2H), 7.24 - 7.19 (m, 1H), 6.07 - 5.89 (m, 1H), 4.16 - 4.05 (m, 1H), 3.88 - 3.76 (m, 2H), 3.72 - 3.64 (m, 1H), 1.15 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 0.91 (s, 9H)

Pico 1: 5-((R)-fluoro((R)-(((S)-1-(neopentiloxy)-1-oxopropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de perfluorofenilo o 5-((R)-fluoro((S)-(((S)-1-(neopentiloxy)-1-oxopropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de perfluorofenilo: LCMS (ESI) $m/z=674.0$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.34 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.96 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.16 - 7.05 (m, 3H), 6.13 - 5.96 (m, 1H), 4.22 - 4.10 (m, 1H), 3.89 - 3.83 (m, 1H), 3.73 - 3.66 (m, 1H), 3.62 - 3.54 (m, 1H), 1.33 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.92 (s, 9H).

Síntesis de ácido 7-(fluoro(((S)-1-oxo-1-propoxipropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)-2-naftoico



Paso 1: Preparación de ácido ((7-((aliloxi)carbonil)naftalen-2-il)fluorometil)fosfónico

A una solución de 7-((dietoxifosforil)fluorometil)-2-naftoato de alilo (1 g, 2.63 mmol, 1.0 eq.) en DCM (10 mL) se agregó TMSBr (4.0 g, 26.3 mmol, 10.0 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después de la finalización, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna flash sobre gel de sílice para proporcionar ácido ((7-((aliloxi)carbonil)naftalen-2-il)fluorometil)fosfónico (680 mg, 2.10 mmol, 80%) como un aceite incoloro. LCMS (ESI): $m/z = 325$ $[M+H]^+$.

Paso 2: Preparación de 7-(fluoro(((S)-1-oxo-1-propoxipropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)-2-naftoato de alilo

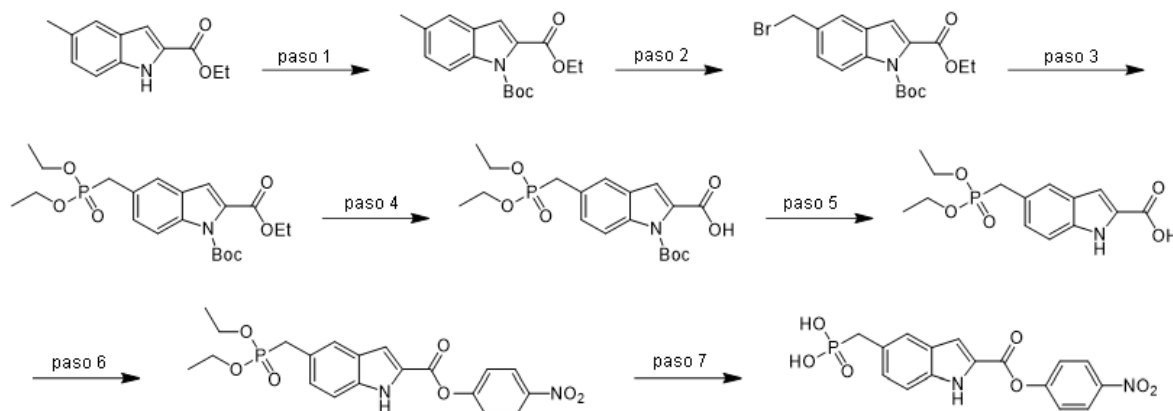
Cloruro de oxalilo (1.32 g, 10.5 mmol, 5 eq.) se agregó gota a gota a la solución para dar ácido ((7-((aliloxi)carbonil)naftalen-2-il)fluorometil)fosfónico (680 mg, 2.10 mmol, 1 eq.) en DCM seco (20 mL) y DMF (0.1 mL) a 25°C. La mezcla de reacción se agitó a 40°C durante 1 hr adicional. La reacción se monitoreó mediante pipeteo de una pequeña cantidad de muestra cruda y al apagarla con MeOH para asegurar que el cloruro de fosforilo bis-Cl ha sido formado completamente (se observó fosfonato de bis-metoxi mediante LCMS). Después de la finalización, el exceso de cloruro de oxalilo y solvente se removieron bajo presión reducida. El residuo se volvió a disolver en DCM anhidro (20 mL), entonces se agregó a una mezcla de fenol (197 mg, 2.10 mmol, 1.0 eq.) y TEA (2.12 g, 21.0 mmol, 10 eq.) en DCM anhidro (20 mL) a -20°C. La reacción se agitó a -20°C durante 1 hr adicional. Entonces,

L-alaninato de propilo (550 mg, 4.2 mmol, 2.0 eq.) se agregó en la mezcla anterior a 0°C. La reacción se agitó a 25°C durante 1 hr adicional. Después de la finalización, la reacción se vertió en agua helada (10 mL) y se extrajo con DCM (10 mL x 2). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna C18 Biotage® para proporcionar 7-(fluoro(((S)-1-oxo-1-propoxipropan-2-il)amino))(fenoxi)fosforil)metil)-2-naftoato de alilo (323 mg, 0.63 mmol, 30%) como un sólido marrón. LCMS (ESI): m/z = 514 [M+H]⁺.

Paso 3: Preparación de ácido 7-(fluoro(((S)-1-oxo-1-propoxipropan-2-il)amino))(fenoxi)fosforil)metil)-2-naftoico

A una solución de 7-(fluoro(((S)-1-oxo-1-propoxipropan-2-il)amino))(fenoxi)fosforil)metil)-2-naftoato de alilo (323 mg, 0.63 mmol, 1.0 eq) en DCM (10 mL) se agregaron Pd(PPh₃)₄ (69 mg, 0.06 mmol, 0.1 eq.) y pirrolidina (45 mg, 0.63 mmol, 1.0 eq.). La mezcla se purgó y se desgasificó con N₂ (tres veces), entonces se agitó a 25°C durante 0.5 horas. Después de la finalización, la mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna C18 Biotage® para dar ácido 7-(fluoro(((S)-1-oxo-1-propoxipropan-2-il)amino))(fenoxi)fosforil)metil)-2-naftoico (228 mg, 0.48 mmol, 76%) como un sólido amarillo. LCMS (ESI): m/z = 474 [M+H]⁺.

Síntesis de ácido ((2-((4-nitrofenoxi)carbonil)-1H-indol-5-il)metil)fosfónico



20

Paso 1: Preparación de 5-metil-1H-indol-1,2-dicarboxilato de 1-(terc-butil) 2-etilo

A una solución de 5-[(dietoxifosforil)metil]-1H-indol-1,2-dicarboxilato de 1-terc-butilo 2-etilo (10 g, 5.2 mmol) en THF (100 mL) se agregó NaH (0.12 g, 4.9 mmol) a 0°C y se agitó durante 0.5 h, entonces dicarbonato de di-terc-butilo (13.0 g, 59.0 mmol) se agregó en ésta y se agitó a 25°C durante 12 horas para dar una suspensión blanca. La mezcla de reacción se apagó mediante agua (100 mL) a 0°C, entonces se extrajo con EtOAc (150 mL x 2), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (200 mL x 2), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron

bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna para dar 5-metil-1H-indol-1,2-dicarboxilato de 1-(terc-butil) 2-etilo (15 g, 49 mmol, 90% de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS (ESI) $m/z = 304.5 [M+H]^+$.

5 *Paso 2: Preparación de 5-(bromometil)-1H-indol-1,2-dicarboxilato de 1-(terc-butil) 2-etilo*

A una solución de 5-metil-1H-indol-1,2-dicarboxilato de 1-(terc-butil) 2-etilo (15 g, 49 mmol, 1.0 eq) en cloroformo (120 mL) se agregó BPO (477 mg, 2.0 mmol, 0.04 eq) y N-bromosuccinimida (8.8 g, 49 mmol, 1.0 eq), la mezcla se agitó a 120°C durante 12 horas para dar una solución amarilla. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna para dar 5-(bromometil)-1H-indol-1,2-dicarboxilato de 1-(terc-butil) 2-etilo (15 g, 39 mmol, 79% de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS (ESI) $m/z = 281.9 [M+H]^+$.

15 *Paso 3: Preparación de 5-((dietoxifosforil)metil)-1H-indol-1,2-dicarboxilato de 1-(terc-butil) 2-etilo*

Una solución de 5-(bromometil)-1H-indol-1,2-dicarboxilato de 1-(terc-butil) 2-etilo (3.2 g, 8.4 mmol) en fosfito de trietilo (14 g, 84 mmol) se agitó a 100°C durante 12 horas para dar una solución incolora. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con EtOAc (100 mL $\times$ 2), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (150 mL $\times$ 2), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna para dar 5-((dietoxifosforil)metil)-1H-indol-1,2-dicarboxilato de 1-(terc-butil) 2-etilo (2.3 g, 5.2 mmol, 62% de rendimiento) como un aceite incoloro. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.00 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.39 - 7.33 (m, 1H), 7.04 (s, 1H), 4.45 - 4.44 (m, 1H), 4.37 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.03 - 3.90 (m, 4H), 3.28 - 3.16 (m, 2H), 1.62 (s, 9H), 1.27 - 1.21 (m, 6H), 1.16 - 1.12 (m, 3H).

25 *Paso 4: Preparación de ácido 1-(terc-butoxicarbonil)-5-((dietoxifosforil)metil)-1H-indol-2-carboxílico*

A una solución de 5-[(dietoxifosforil)metil]-1H-indol-1,2-dicarboxilato de 1-terc-butilo 2-etilo (4.6 g, 5.2 mmol) en MeOH (15 mL), THF (15 mL) y H_2O (15 mL) se agregó $LiOH \cdot H_2O$ (1.8 g, 42 mmol) y se agitó a 25°C durante 1 hora para dar una suspensión blanca. La mezcla de reacción se usó HCl 2 M saturado para ajustar el pH = 4 ~ 5, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar ácido 1-(terc-butoxicarbonil)-5-((dietoxifosforil)metil)-1H-indol-2-carboxílico (7.0 g, crudo) como un aceite amarillo. LCMS (ESI) $m/z = 412.2 [M+H]^+$.

30 *Paso 5: Preparación de ácido 5-((dietoxifosforil)metil)-1H-indol-2-carboxílico*

A una solución de ácido 1-(terc-butoxicarbonil)-5-((dietoxifosforil)metil)-1H-indol-2-carboxílico (7.0 g, 17 mmol) en DCM (30 mL) se agregó TFA (30 mL) y se agitó a 25°C durante 1 hora

para dar una solución marrón. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar ácido 5-((dietoxifosforil)metil)-1H-indol-2-carboxílico (7.0 g, crudo) como un aceite marrón. LCMS (ESI) $m/z = 311.9 [M+H]^+$.

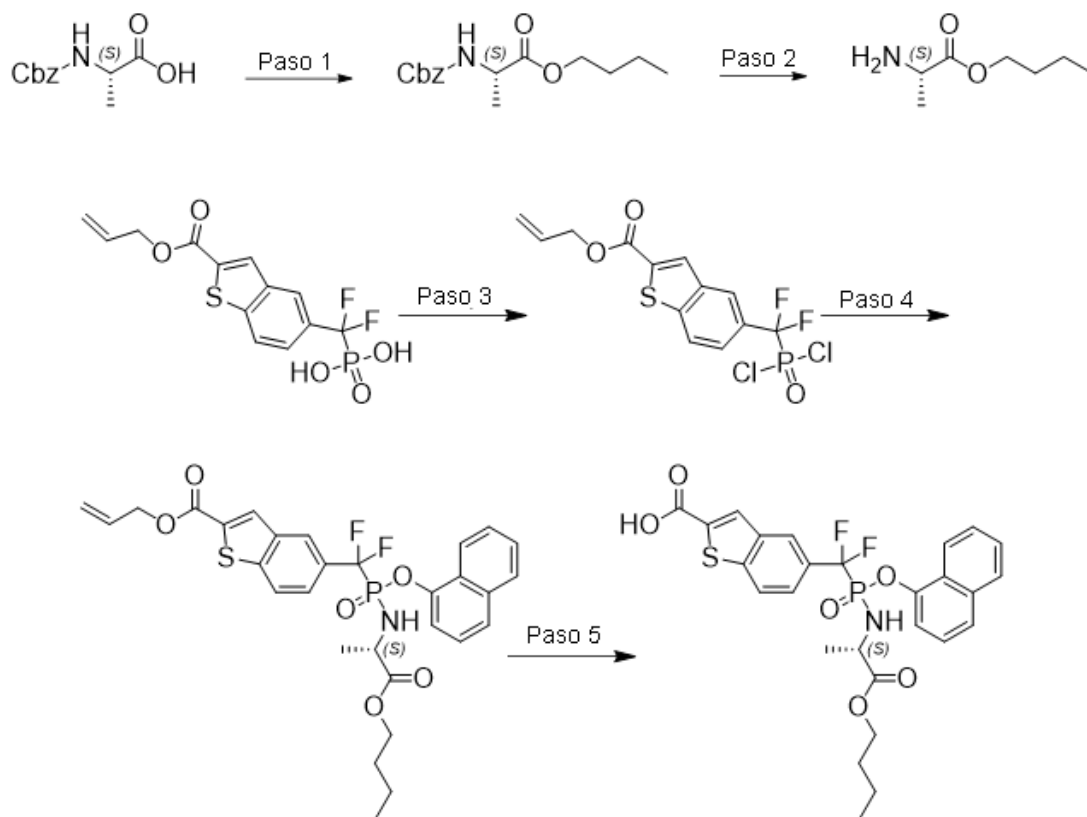
Paso 6: Preparación de 5-((dietoxifosforil)metil)-1H-indol-2-carboxilato de 4-nitrofenilo

5 A una solución de ácido 5-((dietoxifosforil)metil)-1H-indol-2-carboxílico (1.2 g, 3.9 mmol) en EtOAc (70 mL) se agregó 4-nitrofenol (0.64 g, 4.6 mmol), dicitclohexilcarbodiimida (0.95 g, 4.6 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (0.70 g, 5.8 mmol), entonces la mezcla se agitó a 25°C durante 3 horas para dar una suspensión blanca. La mezcla de reacción se filtró y el filtro se concentró para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna para dar 5-
10 ((dietoxifosforil)metil)-1H-indol-2-carboxilato de 4-nitrofenilo (0.90 g, 2.1 mmol, 54% de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) $m/z = 433.0 [M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.35 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 7.65 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.58 - 7.53 (m, 2H), 7.46 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.30 (m, 1H), 4.07 - 3.99 (m, 4H), 1.25 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H).

Paso 7: Preparación de ácido ((2-((4-nitrofenoxi)carbonil)-1H-indol-5-il)metil)fosfónico

15 A una solución de 5-((dietoxifosforil)metil)-1H-indol-2-carboxilato de 4-nitrofenilo (25 mg, 58 μ mol) y BSTFA (59 mg, 0.23 mmol) en DCM (0.5 mL) se agregó gota a gota una solución de yoduro de trimetilsililo (69 mg, 0.35 mmol) en DCM (0.5 mL) a 0°C, entonces la solución de la mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora para dar una solución marrón. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar ácido ((2-((4-nitrofenoxi)carbonil)-1H-indol-5-il)metil)fosfónico (25 mg,
20 crudo) como un sólido marrón. LCMS (ESI) $m/z = 377.0 [M+H]^+$.

Síntesis de ácido 5-(difluoro(((S)-1-isopropoxi-1-oxopropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico



Paso 1: Preparación de 5-((dietoxifosforil)difluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de alilo

A una solución de ácido 5-((dietoxifosforil)difluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico (5 g, 14 mmol, 1 eq) en sulfóxido de dimetilo (40 mL) se agregó carbonato disódico (4.3 g, 41 mmol, 3 eq) y 3-bromoprop-1-eno (1.7 g, 14 mmol, 1 eq), la mezcla se agitó a 25°C durante 12 horas para dar una suspensión blanca. La mezcla se diluyó con agua (200 mL) y se extrajo con EtOAc (200 mL × 2), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (200 mL × 2), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna para dar 5-((dietoxifosforil)difluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de alilo (4.6 g, 11.3 mmol, 83% de rendimiento) como un aceite blanco. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.17 - 8.13 (m, 2H), 7.96 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.13 - 5.99 (m, 1H), 5.50 - 5.42 (m, 1H), 5.37 - 5.32 (m, 1H), 4.87 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.27 - 4.12 (m, 4H), 1.33 (t, J = 7.2 Hz, 6H).

Paso 2: Preparación de ácido ((2-((aliloxi)carbonil)benzo[b]tiofen-5-il)difluorometil)fosfónico

A una solución de 5-((dietoxifosforil)difluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de alilo (4.6 g, 11.3 mmol, 1 eq) en DCM (40 mL) se agregó yodotrimetilsilano (9.0 g, 45 mmol, 4 eq) a 0°C, la mezcla se agitó a 0°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión

reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante fase inversa (TFA) para dar ácido ((2-((aliloxi) carbonil)benzo[b]tiofen-5-il)difluorometil)fosfónico (2.3 g, 6.6 mmol, 58% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI) m/z = 348.7

5 *Paso 3: Preparación de 5-((diclorofosforil)difluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de alilo*

A una solución de ácido ((2-((aliloxi)carbonil)benzo[b]tiofen-5-il)difluorometil)fosfónico (1 g, 2.9 mmol, 1 eq) en DCM (3 mL) se agregó DMF (21 mg, 0.29 mmol, 0.1 eq), dicloruro oxálico (1.2 g, 28 mmol, 3 eq) se agregó gota a gota a 0°C, la mezcla se agitó a 40°C durante 1 hora para dar una solución amarilla. La mezcla de reacción se concentró bajo presión
10 reducida para dar 5-((diclorofosforil)difluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de alilo (1 g, crudo) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) m/z = 376.6.

Paso 4: Preparación de 5-((((S)-1-butoxi-1-oxopropan-2-il)amino)(naftalen-1-iloxi)fosforil)difluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de alilo

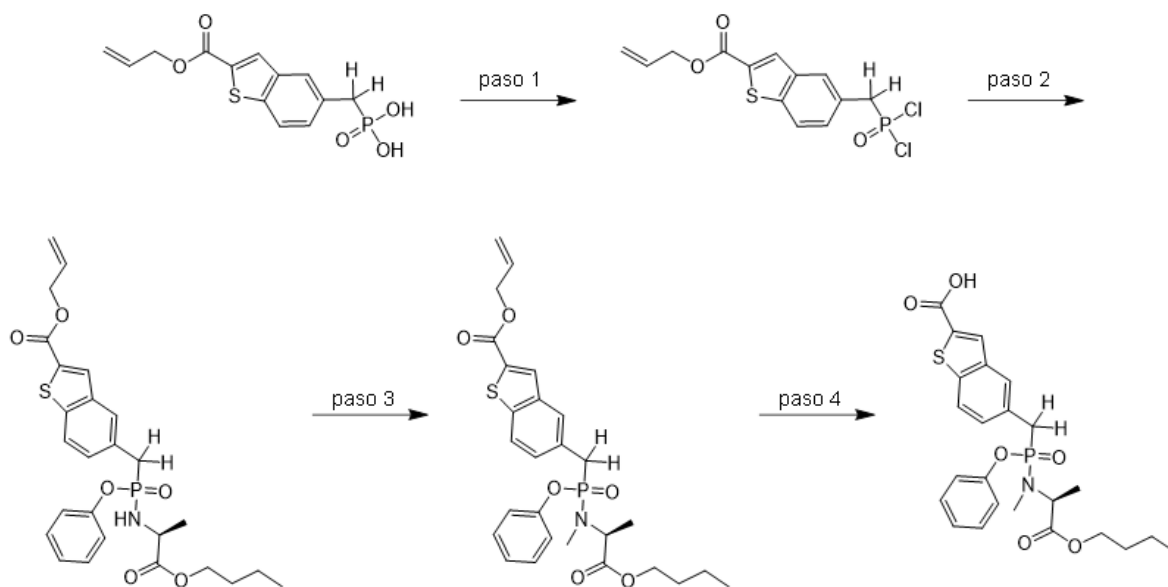
A una solución de 5-[(diclorofosforil)difluorometil]-1-benzotiofeno-2-carboxilato de
15 prop-2-en-1-ilo (0.2 g, 0.52 mmol, 1 eq) en cloruro de metileno (10 mL) se agregó naftalen-1-ol (60 mg, 0.42 mmol, 0.8 eq), la mezcla se agitó a 0°C durante 5 min, entonces una solución de N,N-diisopropiletilamina (0.2 g, 1.6 mmol, 3.0 eq) en cloruro de metileno (10 mL) se agregó a la mezcla, entonces una solución de butilo (2S)-2-aminopropanoato de (75 mg, 0.52 mmol, 1 eq) en cloruro de metileno (10 mL) se agregó a la mezcla, la mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos para dar solución
20 amarilla. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar un residuo.

El residuo se purificó mediante cromatografía de columna para dar 5-[(2S)-1-butoxi-1-oxopropan-2-il]amino}(naftalen-1-iloxi)fosforil)difluorometil]-1-benzotiofeno-2-carboxilato de prop-2-en-1-ilo (0.15 g, 0.24 mmol, 46.4% de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS (ESI) m/z = 602.1

25 *Paso 5: Preparación de ácido 5-((((S)-1-butoxi-1-oxopropan-2-il)amino)(naftalen-1-iloxi)fosforil)difluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico*

A una solución de 5-[(2S)-1-butoxi-1-oxopropan-2-il]amino}(naftalen-1-iloxi)fosforil)difluorometil]-1-benzotiofeno-2-carboxilato de prop-2-en-1-ilo (0.14 g, 0.23 mmol, 1 eq) en cloruro de metileno (1.0 mL) se agregó Pd(PPh₃)₄ (27 mg, 23 μmol, 0.1 eq), la mezcla se agitó a
30 0°C durante 5 min, entonces pirrolidina (17 mg, 0.23 mmol, 1 eq) se agregó a la mezcla, la mezcla se agitó a 25°C durante 5 minutos para dar solución amarilla. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante fase inversa (TFA) para dar ácido 5-[(2S)-1-butoxi-1-oxopropan-2-il]amino}(naftalen-1-iloxi)fosforil)difluorometil]-1-benzotiofeno-2-carboxílico (97 mg, 0.17 mmol, 74.6% de rendimiento) como un aceite amarillo . LCMS (ESI) m/z =
35 562.1

Síntesis de ácido 5-((((S)-1-butoxi-1-oxopropan-2-il)(metil)amino)(fenoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico



Paso 1: Preparación de 5-((diclorofosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de alilo

5 A una solución de ácido ((2-((aliloxi)carbonil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico (0.1 g, 0.32 mmol, 1 *eq*) en DCM (2 mL) se agregó DMF (2.3 mg, 32 μ mol, 0.1 *eq*). La mezcla se agitó a 0°C durante 5 min, entonces una solución de cloruro de oxalilo (0.12 g, 0.96 mmol, 3 *eq*) en DCM (2 mL) se agregó a la mezcla, la mezcla se agitó a 40°C durante 1 hora para dar solución amarilla. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar 5-
10 (((diclorofosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de alilo (0.100 g, crudo) como un aceite amarillo. LCMS (ESI) m/z =341.0 (apagado con MeOH)

Paso 2: Preparación de 5-((((S)-1-butoxi-1-oxopropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de alilo

15 A una solución de 5-((diclorofosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de alilo (0.10 g, 0.29 mmol, 1 *eq*) en DCM (2 mL) se agregó fenol (22 mg, 0.23 mmol, 0.8 *eq*) a 0°C durante 30 min, entonces una solución de DIEA (0.1 g, 0.86 mmol, 3.0 *eq*) en DCM (2 mL) se agregó a la mezcla a 0°C durante 15 min, entonces una solución de L-alaninato de butilo (42 mg, 0.29 mmol, 1 *eq*) en DCM (2 mL) se agregó a la mezcla a 0°C durante 15 minutos para dar solución amarilla. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante
20 cromatografía de columna para dar 5-((((S)-1-butoxi-1-oxopropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de alilo (80 mg, 0.15 mmol, 80% de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS (ESI) m/z =516.2 $[M+H]^+$.

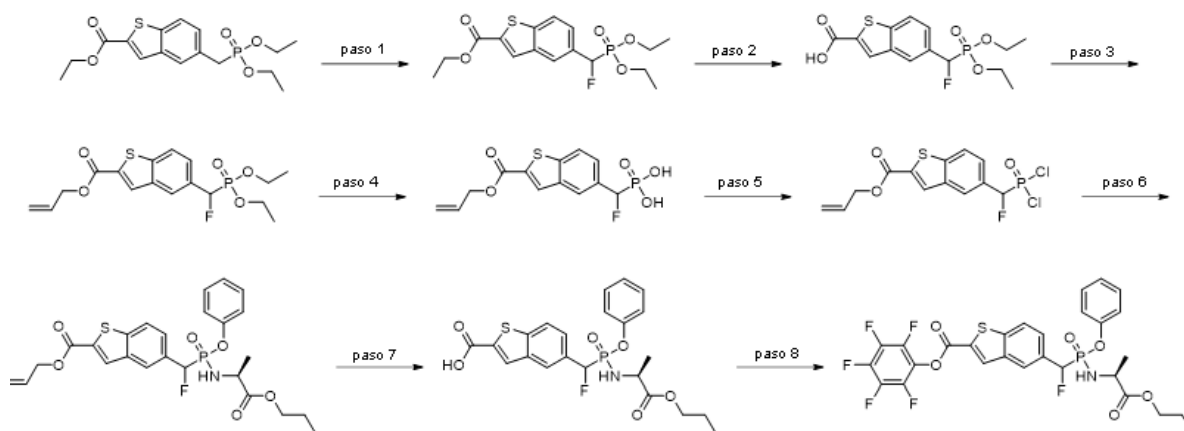
Paso 3: Preparación de 5-((((S)-1-butoxi-1-oxopropan-2-il)(metil)amino)(fenoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de alilo

A una solución de 5-((((S)-1-butoxi-1-oxopropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de alilo (0.2 g, 0.39 mmol, 1 eq) en THF (5 mL) se agregó LDA (83 mg, 0.77 mmol, 2 eq) y yoduro de metilo (0.55 g, 3.9 mmol, 10 eq), la mezcla se agitó a -70°C durante 15 minutos para dar solución amarilla. A la mezcla de reacción se agregó agua (0.5 mL) y se concentró bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna para dar 5-((((S)-1-butoxi-1-oxopropan-2-il)(metil)amino)(fenoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de alilo (60 mg, 0.11 mmol, 28% de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS (ESI) m/z = 530.2 $[M+H]^+$.

Paso 4: Preparación de ácido 5-((((S)-1-butoxi-1-oxopropan-2-il)(metil)amino)(fenoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico

A una solución de 5-((((S)-1-butoxi-1-oxopropan-2-il)(metil)amino)(fenoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de alilo (60 mg, 0.11 mmol, 1 eq) en DCM (2 mL) se agregó pirrolidina (6.4 mg, 90 μ mol, 0.8 eq) y $Pd(PPh_3)_4$ (1.3 mg, 1.1 μ mol, 0.01 eq), la mezcla se agitó a 25°C durante 5 minutos para dar solución amarilla. A la mezcla de reacción se agregó agua y se concentró bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante fase inversa (TFA) entonces se liofolizó para dar ácido 5-((((S)-1-butoxi-1-oxopropan-2-il)(metil)amino)(fenoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico (49 mg, 99 μ mol, 88% de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS (ESI) m/z = 490.1 $[M+H]^+$.

Síntesis de perfluorofenilo 5-(fluoro(((S)-1-oxo-1-propoxipropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de



Paso 1: Preparación de 5-((diethoxifosforil)fluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de etilo

A una solución de 5-((diethoxifosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de etilo (58 g, 0.16 mol, 1 eq) en THF (600 mL) se agregó bis(trimetilsilil)azanida de litio (170 mL, 0.17 mol, 1.1 eq, 1.0 M en THF) a -70°C, entonces N-(bencenosulfonyl)-N-fluorobencenosulfonamida (54 g, 0.17 mol, 1.1 eq) se agregó a -70°C, entonces se agitó a -70°C durante 0.5 horas. La mezcla de reacción

se apagó mediante agua (500 mL) a -70°C, entonces se extrajo con EtOAc (500 mL × 2), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (400 mL × 2), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice para dar 5-((dietoxifosforil)fluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de etilo (26 g, 67 mmol, 43% de rendimiento) como un aceite amarillo. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.00 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.83 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.84 - 5.63 (m, 1H), 4.39 - 4.29 (m, 2H), 4.09 - 3.96 (m, 4H), 1.35 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.23 - 1.19 (m, 6H).

Paso 2: Preparación de ácido 5-((dietoxifosforil)fluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico

A una solución de 5-((dietoxifosforil)fluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de etilo (15 g, 40 mmol, 1 eq) en THF (40 mL) se agregó gota a gota LiOH·H₂O (1.8 g, 44 mmol, 1.1 eq) en H₂O (40 mL) a 0°C y se agitó a 25°C durante 1 hora para dar una solución amarilla. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (80 mL), entonces la fase acuosa usó HCl 1M para ajustar el pH = 4~3 extraído con EtOAc (100 mL × 2), las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar ácido 5-((dietoxifosforil)fluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico (11 g, crudo) como un sólido blanco. LCMS (ESI) *m/z* = 346.8 [M+H]⁺.

Paso 3: Preparación de 5-((dietoxifosforil)fluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de alilo

A una solución de ácido 5-((dietoxifosforil)fluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico (11 g, 32 mmol, 1 eq) en DMF (120 mL) se agregó carbonato de sodio (6.7 g, 63 mmol, 2 eq) y se agitó a 25°C durante 30 min, entonces se agregó 3-bromoprop-1-eno (7.7 g, 63 mmol, 2 eq) en esta y se agitó a 25°C durante 5 horas para dar una suspensión blanca. La mezcla de reacción se diluyó con agua (300 mL) y se extrajo con EtOAc (400 mL × 3), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (500 mL × 3), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna para dar 5-((dietoxifosforil)fluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de alilo (10 g, 26 mmol, 82% de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.10 (s, 1H), 8.05 - 7.98 (m, 1H), 7.91 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.13 - 5.97 (m, 1H), 5.91 - 5.71 (m, 1H), 5.52 - 5.40 (m, 1H), 5.33 (dd, *J* = 1.2, 10.4 Hz, 1H), 4.86 (dd, *J* = 1.2, 5.6 Hz, 2H), 4.19 - 4.03 (m, 4H), 1.33 - 1.24 (m, 6H).

Paso 4: Preparación de ácido ((2-((aliloxi)carbonil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)fosfónico

A una solución de 5-((dietoxifosforil)fluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de alilo (9 g, 23 mmol, 1 eq) y (E)-(trimetilsililo 2,2,2-trifluoro-N-(trimetilsilil)etanimidato) (18 g, 70 mmol, 3 eq) en DCM (100 mL) se agregó yodotrimetilsilano (16 g, 93 mmol, 4 eq) a 0°C y se agitó a 0°C

durante 1 hora para dar una solución marrón. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar un residuo. El crudo se purificó mediante cromatografía de fase inversa (TFA) entonces a liofilización para dar ácido ((2-((aliloxi)carbonil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)fosfónico (6.0 g, 18 mmol, 78% de rendimiento) como un sólido amarillo. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.31 (s, 1H), 8.14 - 8.05 (m, 2H), 7.59 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.13 - 5.98 (m, 1H), 5.90 - 5.76 (m, 1H), 5.44 (dd, J = 1.6, 17.2 Hz, 1H), 5.31 (dd, J = 1.6, 10.4 Hz, 1H), 4.86 - 4.83 (m, 2H).

Paso 5: Preparación de 5-((diclorofosforil)fluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de alilo

A una solución de ácido ((2-((aliloxi)carbonil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)fosfónico (2 g, 6.0 mmol, 1 eq) y DMF (88 mg, 1.2 mmol, 0.2 eq) en DCM (20 mL) se agregó dicloruro oxálico (2.7 g, 21 mmol, 3.5 eq) a 0°C y se agitó a 40°C durante 0.5 horas para dar una solución amarilla. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar 5-((diclorofosforil)fluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de alilo (2.2 g, crudo) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) m/z = 717.1 (apagado con MeOH)

Paso 6: Preparación de 5-(fluoro(((S)-1-oxo-1-propoxipropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de alilo

A una solución de 5-((diclorofosforil)fluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de alilo (2.2 g, 6.0 mmol, 1 eq) en DCM (20 mL), la solución estuvo bajo N₂ y se enfrió a 0°C, entonces fenol (0.56 g, 6.0 mmol, 1 eq) en DCM (10 mL) se agregó en ésta, etilbis(propan-2-il)amina (3.1 g, 24 mmol, 4 eq) en DCM (60 mL) se agregó gota a gota en ésta y se agitó a 0°C durante 5 min, 3,3,3-trifluoropropilo (2S)-2-aminopropanoato de (0.91 g, 6.0 mmol, 1 eq) en DCM (20 mL) se agregó en ésta y se agitó a 0°C durante 10 minutos para dar una solución amarilla. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna para dar 5-(fluoro(((S)-1-oxo-1-propoxipropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de alilo (1.1 g, 1.9 mmol, 33% de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.11 - 8.07 (m, 1H), 8.05 - 7.99 (m, 1H), 7.93 - 7.86 (m, 1H), 7.67 - 7.58 (m, 1H), 7.40 - 7.32 (m, 1H), 7.27 - 7.17 (m, 2H), 7.15 - 7.05 (m, 2H), 6.10 - 5.89 (m, 2H), 5.50 - 5.42 (m, 1H), 5.34 (dd, J = 1.2, 10.4 Hz, 1H), 4.87 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.22 - 4.08 (m, 1H), 4.00 - 3.76 (m, 1H), 3.69 - 3.51 (m, 1H), 1.67 - 1.59 (m, 2H), 1.33 - 1.26 (m, 3H), 0.96 - 0.89 (m, 3H).

Paso 7: Preparación de ácido 5-(fluoro(((S)-1-oxo-1-propoxipropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico

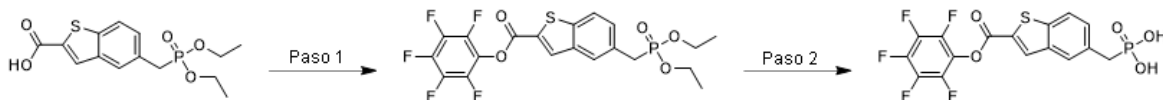
A una solución de 5-(fluoro(((S)-1-oxo-1-propoxipropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de alilo (1 g, 1.9 mmol, 1 eq) y pirrolidina (82 mg, 1.2 mmol, 0.6 eq) en DCM (10 mL) se agregó Pd(PPh₃)₄ (0.22 g, 0.19 mmol, 0.1 eq) y se

agitó a 25°C durante 1 hora para dar una solución amarilla. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar un residuo. El crudo se purificó mediante cromatografía de fase inversa (TFA) entonces se liofilizó para dar ácido 5-(fluoro(((S)-1-oxo-1-propoxiprop-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico (0.70 g, 1.5 mmol, 76% de rendimiento) como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.15 - 7.91 (m, 1H), 7.90 - 7.79 (m, 2H), 7.70 - 7.51 (m, 1H), 7.46 - 7.29 (m, 3H), 7.25 - 7.15 (m, 2H), 6.15 - 5.98 (m, 1H), 4.24 - 4.05 (m, 3H), 1.79 - 1.58 (m, 2H), 1.41 - 1.22 (m, 3H), 0.96 (dd, J = 12.4, 19.6 Hz, 3H).

Paso 8: Preparación de 5-(fluoro(((S)-1-oxo-1-propoxiprop-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de perfluorofenilo

A una solución de ácido 5-(fluoro(((S)-1-oxo-1-propoxiprop-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico (0.70 g, 1.5 mmol, 1 eq) y piridina (0.57 g, 7.2 mmol, 5 eq) en DMF (10 mL) se agregó 2,2,2-trifluoroacetato de 2,3,4,5,6-pentafluorofenilo (2.0 g, 7.2 mmol, 5 eq) y se agitó a 25°C durante 0.5 horas para dar una solución amarilla. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL $\times$ 2), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (40 mL $\times$ 2), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna para dar 5-(fluoro(((S)-1-oxo-1-propoxiprop-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de perfluorofenilo (0.80 g, 1.2 mmol, 86% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI) m/z = 646.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.38 - 8.30 (m, 1H), 8.15 - 8.07 (m, 1H), 8.02 - 7.91 (m, 1H), 7.78 - 7.63 (m, 1H), 7.43 - 7.34 (m, 1H), 7.31 - 7.28 (m, 1H), 7.25 - 7.17 (m, 1H), 7.16 - 7.06 (m, 2H), 6.13 - 5.89 (m, 1H), 4.11 - 4.01 (m, 2H), 3.70 - 3.51 (m, 1H), 1.72 - 1.59 (m, 3H), 1.32 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 0.99 - 0.87 (m, 3H).

Síntesis de ácido ((2-((perfluorofenoxi)carbonil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico



Paso 1: Preparación de ácido ((2-((perfluorofenoxi)carbonil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico

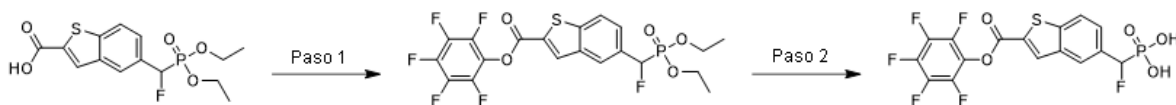
A una solución de ácido 5-((diethoxyfosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico (2 g, 6.1 mmol, 1 eq) en dimetilformamida (100 mL) se agregó piridina (1.9 g, 24 mmol, 4 eq), la mezcla se agitó a 0°C durante 5 min, entonces 2,2,2-trifluoroacetato de 2,3,4,5,6-pentafluorofenilo (6.8 g, 24 mmol, 4 eq) se agregó a la mezcla, la mezcla se agitó a 25°C durante 15 minutos para dar solución amarilla. La mezcla se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL $\times$ 2), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (40 mL $\times$ 2), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se

concentraron bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna para dar 5-((dietoxifosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de perfluorofenilo (1.4 g, 2.9 mmol, 47% de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS (ESI) m/z = 495.0

Paso 2: Preparación de ácido ((2-((perfluorofenoxi)carbonil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico

A una solución de 5-((dietoxifosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de perfluorofenilo (1.4 g, 2.8 mmol, 1 eq) en DCM (10 mL) se agregó yoduro de trimetilsililo (2.3 g, 11 mmol, 4 eq), la mezcla se agitó a 0°C durante 15 minutos para dar solución amarilla. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante fase inversa (TFA) para dar ácido ((2-((perfluorofenoxi)carbonil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico (0.9 g, 2.1 mmol, 74% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI) m/z = 438.9 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.41 (s, 1H), 8.01 - 7.94 (m, 2H), 7.60 - 7.55 (m, 1H), 3.32 - 3.32 (m, 1H), 3.26 (s, 1H).

Síntesis de ácido (fluoro(2-((perfluorofenoxi)carbonil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico



Paso 1: Preparación de 5-((dietoxifosforil)fluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de perfluorofenilo

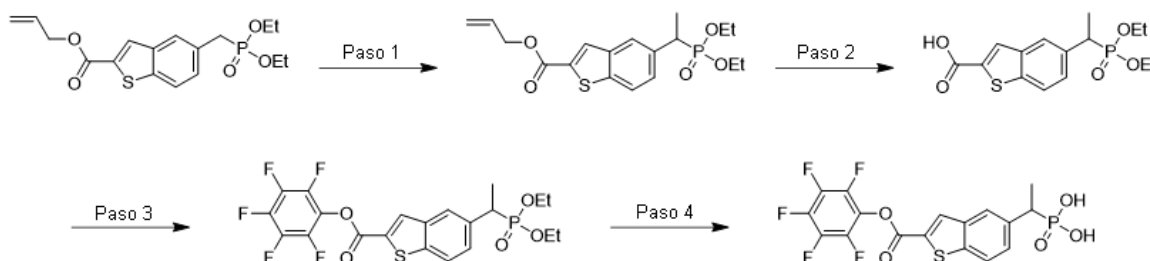
A una solución de ácido 5-[(dietoxifosforil)(fluoro)metil]-1-benzotiofeno-2-carboxílico (5 g, 14.40 mmol, 1 eq) en piperidina (6.13 g, 72 mmol, 5 eq) se agregó 2,2,2-trifluoroacetato de 2,3,4,5,6-pentafluorofenilo (12 g, 43.20 mmol, 3 eq), la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos para dar una solución limpia marrón. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se diluyó con agua (200 mL) y se extrajo con EtOAc (500 mL $\times$ 2), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (500 mL $\times$ 2), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice para dar 5-((dietoxifosforil)fluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de perfluorofenilo (6.50 g, 11.70 mmol, 81.40%) como un aceite amarillo. LCMS (ESI) m/z = 513.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.35 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.98 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.93 - 5.77 (m, 1H), 4.22 - 4.17 (m, 1H), 4.16 - 4.13 (m, 1H), 4.13 - 4.11 (m, 1H), 4.10 - 4.06 (m, 1H), 1.34 - 1.31 (m, 3H), 1.30 - 1.27 (m, 3H).

Paso 2: Preparación de ácido (fluoro(2-((perfluorofenoxi)carbonil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico

A una solución de 5-((dietoxifosforil)fluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de perfluorofenilo (6 g, 12 mmol, 1 eq) en DCM (60 mL) se agregó gota a gota TMSI (9.3 g, 47 mmol, 4

eq) a 0°C, la mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar un aceite amarillo. El aceite se purificó mediante fase inversa (TFA) a liofilizada para dar ácido (fluoro(2-((perfluorofenoxi)carbonil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico (3.0 g, 6.6 mmol, 56% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI) m/z = 457.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.48 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.07 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.97 - 5.78 (m, 1H).

Síntesis de ácido (1-(2-((perfluorofenoxi)carbonil)benzo[b]tiofen-5-il)etil)fosfónico



Paso 1: Preparación de 5-(1-(2-((dietoxifosforil)etil)benzo[b]tiofen-2-carboxilato de alilo

A una solución de 5-((dietoxifosforil)metil)benzo[b]tiofen-2-carboxilato de alilo (1.4 g, 3.80 mmol, 1 eq.) y CH₃I (809 mg, 5.7 mmol, 1.5 eq.) en THF (3 mL) se agregó LiHMDS (3.99 mmol, 1.05 eq.) gota a gota a -78°C durante 10 minutos. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de la finalización, la mezcla de reacción se apagó con NH₄Cl (ac, sat.) y se extrajo con EtOAc (20 mL x 2). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna C18 Biotage® para proporcionar 5-(1-(dietoxifosforil)etil)benzo[b]tiofen-2-carboxilato de alilo (520 mg, 1.36 mmol, 36%) como un aceite incoloro. LCMS (ESI) m/z = 383 $[M+H]^+$.

Paso 2: Preparación de ácido 5-(1-(2-((dietoxifosforil)etil)benzo[b]tiofen-2-carboxílico

A una solución de 5-(1-(2-((dietoxifosforil)etil)benzo[b]tiofen-2-carboxilato de alilo (120 mg, 0.31 mmol, 1.0 eq) en DCM (5 mL) se agregaron Pd(PPh₃)₄ (36 mg, 31 μ mol, 0.1 eq.) y pirrolidina (22 mg, 0.31 mmol, 1.0 eq.). La mezcla se purgó y se desgasificó con N₂ (tres veces), entonces se agitó a 25°C durante 0.5 horas. Después de la finalización, la mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna C18 Biotage® para dar ácido 5-(1-(2-((dietoxifosforil)etil)benzo[b]tiofen-2-carboxílico (95 mg, 0.28 mmol, 90%) como un aceite incoloro. LCMS (ESI): m/z = 343 $[M+H]^+$.

Paso 3: Preparación de 5-(1-(2-((dietoxifosforil)etil)benzo[b]tiofen-2-carboxilato de perfluorofenilo

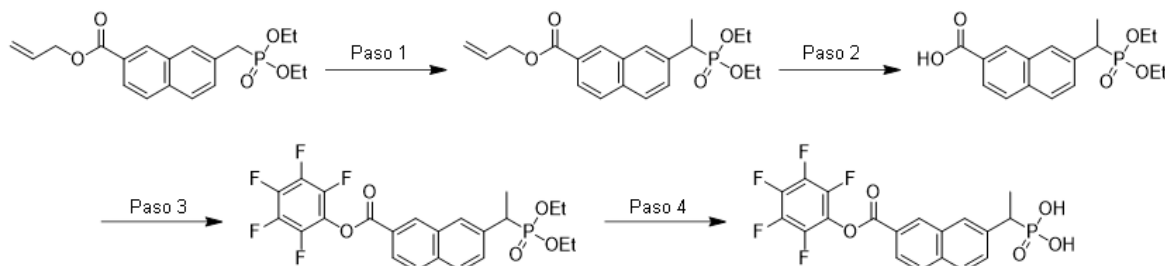
Cloruro de oxalilo (127 mg, 1.05 mmol, 1.5 eq.) se agregó gota a gota a la solución

de ácido 5-(1-(dietoxifosforil)etil)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico (240 mg, 0.70 mmol, 1.0 eq.) en DCM seco (10 mL) y DMF (1 gota) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas adicionales. Después de la finalización, el exceso de cloruro de oxalilo y solvente se removieron bajo presión reducida. El residuo se volvió a disolver en DCM anhidro (10 mL), entonces se agregó a una mezcla de PFPOH (193 mg, 1.05 mmol, 1.5 eq.) y TEA (212 mg, 2.1 mmol, 3 eq.) en DCM anhidro (10 mL). La reacción se agitó durante 0.5 horas adicionales. Después de la finalización, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna flash sobre gel de sílice para proporcionar 5-(1-(dietoxifosforil)etil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de perfluorofenilo (320 mg, 0.63 mmol, 90%) como un sólido amarillo. LCMS (ESI): $m/z = 509$ $[M+H]^+$.

Paso 1: Preparación de ácido (1-(2-((perfluorofenoxi)carbonil)benzo[b]tiofen-5-il)etil)fosfónico

A una solución 5-(1-(dietoxifosforil)etil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de perfluorofenilo (320 mg, 0.63 mmol, 1 eq.) en DCM (5 mL) se agregó TMSBr (964 mg, 6.3 mmol, 10 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de la finalización, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna flash sobre gel de sílice para proporcionar ácido (1-(2-((perfluorofenoxi)carbonil)benzo[b]tiofen-5-il)etil)fosfónico (230 mg, 0.51 mmol, 81%) como un sólido blanco. LCMS (ESI): $m/z = 453$ $[M+H]^+$.

Síntesis de ácido (1-(7-((perfluorofenoxi)carbonil)naftalen-2-il)etil)fosfónico



Paso 1: Preparación de 7-(1-(dietoxifosforil)etil)-2-naftoato de alilo

A una solución de 7-((dietoxifosforil)metil)-2-naftoato de alilo (2.0 g, 5.52 mmol, 1 eq.) y CH_3I (1.18 g, 8.28 mmol, 1.5 eq.) en THF (3 mL) se agregó LiHMDS (5.80 mmol, 1.05 eq.) gota a gota a -78°C durante 10 minutos. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de la finalización, la mezcla de reacción se apagó con NH_4Cl (ac, sat.) y se extrajo con EtOAc (20 mL x 2). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna C18 Biotage® para proporcionar 7-(1-(dietoxifosforil)etil)-2-naftoato de alilo (1.05 g, 2.79 mmol, 51%) como un aceite incoloro. LCMS (ESI) $m/z = 377$ $[M+H]^+$.

Paso 2: Preparación de ácido 7-(1-(dietoxifosforil)etil)-2-naftoico

A una solución de 7-(1-(dietoxifosforil)etil)-2-naftoato de alilo (300 mg, 0.80 mmol, 1.0 eq) en DCM (5 mL) se agregaron Pd(PPh₃)₄ (92 mg, 80 μmol, 0.1 eq.) y pirrolidina (57 mg, 0.80 mmol, 1.0 eq.). La mezcla se purgó y se desgasificó con N₂ (tres veces), entonces se agitó a 25°C durante 0.5 horas. Después de la finalización, la mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna C18 Biotage® para dar ácido 7-(1-(dietoxifosforil)etil)-2-naftoico (240 mg, 0.71 mmol, 89%) como un aceite incoloro. LCMS (ESI): $m/z = 337$ [M+H]⁺.

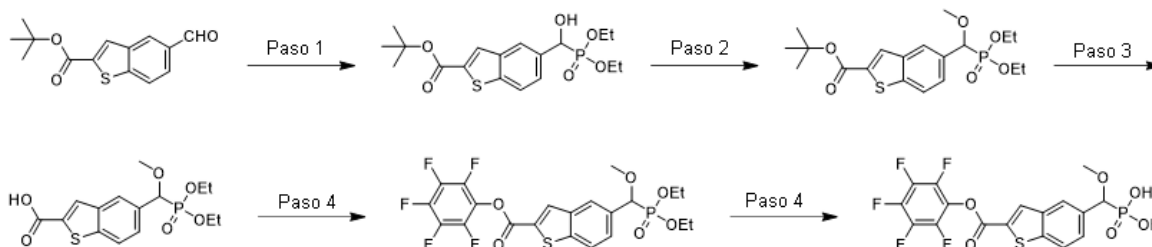
Paso 3: Preparación de 7-(1-(dietoxifosforil)etil)-2-naftoato de perfluorofenilo

Cloruro de oxalilo (134 mg, 1.07 mmol, 1.5 eq.) se agregó gota a gota a la solución de ácido 7-(1-(dietoxifosforil)etil)-2-naftoico (240 mg, 0.71 mmol, 1.0 eq.) en DCM seco (10 mL) y DMF (1 gota) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas adicionales. Después de la finalización, el exceso de cloruro de oxalilo y solvente se removieron bajo presión reducida. El residuo se volvió a disolver en DCM anhidro (10 mL), entonces se agregó a una mezcla de PFPOH (197 mg, 1.07 mmol, 1.5 eq.) y TEA (212 mg, 2.1 mmol, 3 eq.) en DCM anhidro (10 mL). La reacción se agitó durante 0.5 horas adicionales. Después de la finalización, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna flash sobre gel de sílice para proporcionar 7-(1-(dietoxifosforil)etil)-2-naftoato de perfluorofenilo (320 mg, 0.64 mmol, 90%) como un sólido amarillo. LCMS (ESI): $m/z = 503$ [M+H]⁺.

Paso 4: Preparación de ácido (1-(7-((perfluorofenoxi)carbonil)naftalen-2-il)etil)fosfónico

A una solución de 7-(1-(dietoxifosforil)etil)-2-naftoato de perfluorofenilo (320 mg, 0.64 mmol, 1 eq.) en DCM (5 mL) se agregó TMSBr (979 mg, 6.4 mmol, 10 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de la finalización, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna flash sobre gel de sílice para proporcionar (1-(7-((perfluorofenoxi)carbonil)naftalen-2-il)etil)ácido fosfónico (220 mg, 0.49 mmol, 77%) como un sólido blanco. LCMS (ESI): $m/z = 447$ [M+H]⁺.

Síntesis de ácido (metoxi(2-((perfluorofenoxi)carbonil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico



Paso 1: Preparación de 5-((dietoxifosforil)(hidroxi)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de terc-butilo

A una solución de 5-formilbenzo[b]tiofeno-2-carboxilato de terc-butilo (50 mg, 190 μ mol, 1 eq.) y fosfonato de dietilo (28.8 mg, 209 μ mol, 1.1 eq.) en DCM (15 mL) se agregó DBU (2.89 mg, 19.0 μ mol, 0.1 eq.). La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Después de la finalización, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna flash sobre gel de sílice para proporcionar 5-((dietoxifosforil)(hidroxi)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de terc-butilo (60.0 mg, 149 μ mol, 79%) como un aceite incoloro. LCMS (ESI) m/z = 401.2 $[M+H]^+$.

Paso 2: Preparación de 5-((dietoxifosforil)(metoxi)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de terc-butilo

A una solución de 5-((dietoxifosforil)(hidroxi)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de terc-butilo (150 mg, 374 μ mol, 1 eq.) y CH_3I (79.6 mg, 561 μ mol, 1.5 eq.) en DMF (3 mL) se agregó LiHMDS (65.5 mg, 392 μ mol, 1.05 eq.) gota a gota a $-18^\circ C$ durante 10 minutos. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de la finalización, la mezcla de reacción se apagó con NH_4Cl (ac, sat.) y se extrajo con EtOAc (20 mL x 2). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna C18 Biotage® para proporcionar 5-((dietoxifosforil)(metoxi)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de terc-butilo (40.0 mg, 96.5 μ mol, 26%) como un aceite incoloro. LCMS (ESI) m/z = 415.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.96 (d, J = 16.2 Hz, 2H), 7.87 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 4.18-3.88 (m, 4H), 3.43 (s, 3H), 1.63 (s, 9H), 1.32-1.19 (m, 6H).

Paso 3: Preparación de ácido 5-((dietoxifosforil)(metoxi)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico

A una solución de 5-((dietoxifosforil)(metoxi)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de terc-butilo (40 mg, 96.5 μ mol, 1 eq.) en DCM (3 mL) se agregó TFA (1 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de la finalización, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para proporcionar ácido 5-((dietoxifosforil)(metoxi)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico (30 mg, cuant.) como un aceite incoloro, que se usó en el siguiente paso directamente sin purificación adicional. LCMS (ESI) m/z = 359 $[M+H]^+$.

Paso 4: Preparación de 5-((dietoxifosforil)(metoxi)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de perfluorofenilo

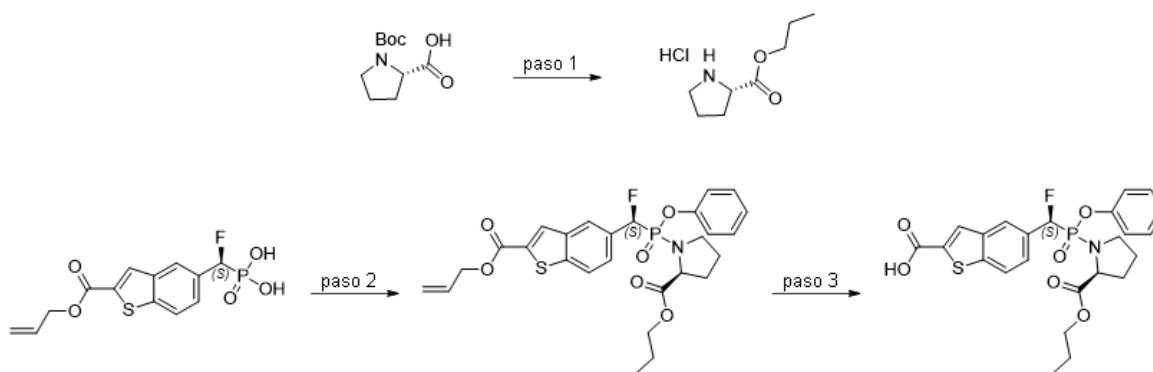
Cloruro de oxalilo (15.8 mg, 125 μ mol, 1.5 eq.) se agregó gota a gota a la solución de ácido 5-((dietoxifosforil)(metoxi)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico (30 mg, 83.7 μ mol, 1.0 eq.) en DCM seco (10 mL) y DMF (2 gotas) a $0^\circ C$. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas adicionales. Después de la finalización, el exceso de cloruro de oxalilo y solvente se removieron bajo presión reducida. El residuo se volvió a disolver en DCM anhidro (10 mL), entonces

se agregó a una mezcla de PFPOH (23.0 mg, 125 μ mol, 1.5 eq.) y TEA (25.3 mg, 251 μ mol, 3 eq.) en DCM anhidro (10 mL). La reacción se agitó durante 0.5 horas adicionales. Después de la finalización, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna flash sobre gel de sílice para proporcionar 5-
 5 ((dietoxifosforil)(metoxi)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de perfluorofenilo (38.0 mg, 72.4 μ mol, 87%) como un sólido amarillo. LCMS (ESI): m/z = 525.0 $[M+H]^+$.

Paso 5: Preparación de ácido (metoxi(2-((perfluorofenoxi)carbonil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico

A una solución 5-((dietoxifosforil)(metoxi)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de perfluorofenilo (38.0 mg, 72.4 μ mol, 1 eq.) en DCM (1 mL) se agregó TMSBr (110 mg, 0.72 mmol, 10
 10 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de la finalización, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna flash sobre gel de sílice para proporcionar ácido (metoxi(2-
 15 ((perfluorofenoxi)carbonil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico (17 mg, 36 μ mol, 50%) como un sólido blanco. LCMS (ESI): m/z = 469 $[M+H]^+$.

Síntesis de ácido 5-((1S)-fluoro(fenoxi((S)-2-(propoxycarbonil)pirrolidin-1-il)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico



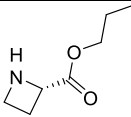
Paso 1: Preparación de clorhidrato de L-prolinato de propilo

Cloruro de tionilo (2.01 mL, 27.8 mmol, 3 eq) se agregó gota a gota a una solución de (terc-butoxicarbonil)-L-prolina (2.00 g, 9.29 mmol, 1 eq) en propan-1-ol (20 mL, 332 μ mol, eq) a 0°C. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y entonces se calentó a 80°C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar clorhidrato de L-prolinato de propilo crudo (1.85 g, 103%) como un aceite marrón. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 4.36 - 4.33
 20 (m, 1H), 4.18 - 4.07 (m, 2H), 3.26 - 3.14 (m, 2H), 2.32 - 2.22 (m, 1H), 2.01 - 1.85 (m, 3H), 1.66 - 1.59 (m, 2H), 0.92 - 0.89 (m, 3H).

Los siguientes intermediarios en el **Cuadro 72** se prepararon usando el método descrito anteriormente en el paso 1 para la preparación de clorhidrato de L-prolinato de propilo y utilizando los

materiales de partida y modificaciones apropiados.

CUADRO 72

Nombre	Estructura	LCMS
(S)-azetidina-2-carboxilato de propilo (sal de HCl)		144.2 [M+H] ⁺

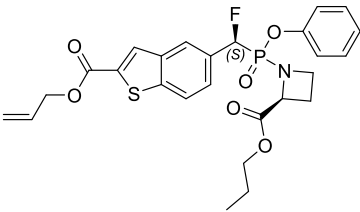
Paso 2: Preparación de (((S)-(2-((aliloxi)carbonil)benzo[b]tiofen-5-

5 *il)fluorometil)(fenoxi)fosforil)-L-prolinato de propilo*

A una solución de ácido (S)-((2-((aliloxi)carbonil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)fosfónico (500 mg, 1.51 mmol, 1 eq) y DMF (2 gotas) en DCM (15 mL) se agregó gota a gota cloruro de oxalilo (1.02 mL, 12.0 mmol, 8 eq). La mezcla de reacción se agitó 2 horas a temperatura ambiente bajo N₂. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y se secó completamente bajo alto vacío durante 30 minutos para dar un sólido amarillo. El sólido amarillo se diluyó en DCM (15 mL, se secó sobre Na₂SO₄) y se enfrió a 0°C. Una solución de fenol (134 mg, 1.43 mmol, 0.95 eq) y trietilamina (1.26 mL, 9.06 mmol, 6.0 eq) en DCM (5 mL, se secó sobre Na₂SO₄) se agregó lentamente sobre la solución. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 2 minutos y entonces se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. Una solución de clorhidrato de L-prolinato de propilo (584 mg, 3.02 mmol, 2 eq) en DCM (5 mL, se secó sobre Na₂SO₄) se agregó lentamente sobre la solución anaranjada. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. se agregó agua (1 mL). El solvente se removió bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía de fase inversa en un cartucho C18 de 150 g que eluye con 5 a 100% de MeCN en agua. Las fracciones puras entonces se concentraron bajo presión reducida para dar (((S)-(2-((aliloxi)carbonil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)(fenoxi)fosforil)-L-prolinato de propilo (320 mg, 38.8%) como un aceite amarillo. LCMS (ESI): m/z = 546.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.17 - 8.04 (m, 2H), 7.94 - 7.86 (m, 1H), 7.79 - 7.62 (m, 1H), 7.34 - 7.28 (m, 2H), 7.24 - 7.20 (m, 1H), 7.19 - 7.03 (m, 2H), 6.10 - 6.00 (m, 1H), 5.49 - 5.31 (m, 2H), 4.89 - 4.84 (m, 2H), 4.57 - 4.22 (m, 1H), 4.15 - 3.96 (m, 2H), 3.66 - 3.21 (m, 1H), 3.13 - 2.67 (m, 1H), 2.18 - 2.04 (m, 1H), 1.97 - 1.86 (m, 1H), 1.83 - 1.46 (m, 5H), 1.00 - 0.86 (m, 3H).

Los siguientes intermedios en el **Cuadro 73** se prepararon usando el método descrito anteriormente en el paso 2 para la preparación de (((S)-(2-((aliloxi)carbonil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)(fenoxi)fosforil)-L-prolinato de propilo y utilizando los materiales de partida y modificaciones apropiados.

CUADRO 73

Nombre	Estructura	LCMS
(2S)-1-(((S)-2-((aliloxi)carbonil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)(fenoxi)fosforil)azetidina-2-carboxilato de propilo		532.2 [M+H] ⁺

Paso 3: Preparación de ácido 5-((1S)-fluoro(fenoxi((S)-2-(propoxycarbonil)pirrolidin-1-il)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico

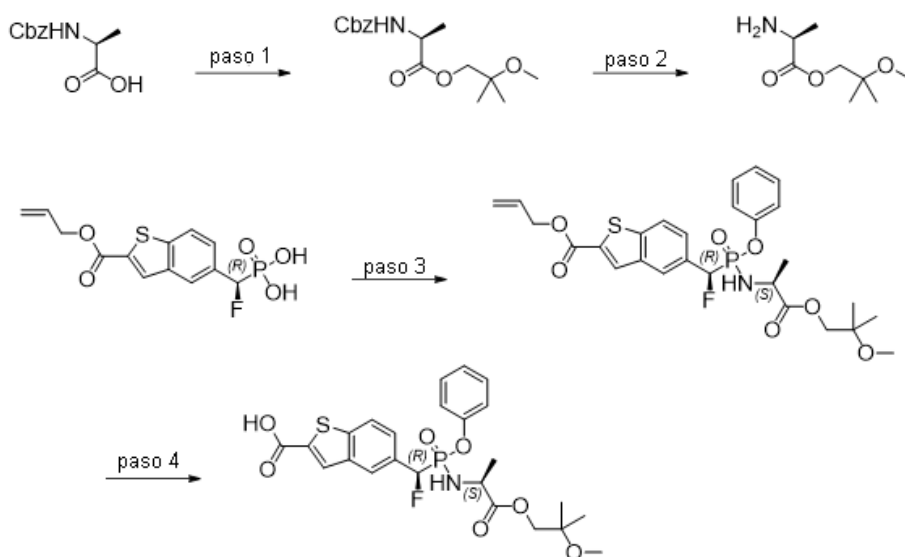
A una solución de (((S)-2-((aliloxi)carbonil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)(fenoxi)fosforil)-L-prolinato de propilo (320 mg, 586 μ mol, 1 eq) en THF (6 mL) se agregaron morfolina (251 μ L, 2.92 mmol, 5 eq) y Pd(PPh₃)₄ (13.5 mg, 11.7 μ mol, 0.02 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a un volumen de 2 mL bajo N₂. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de fase inversa en un cartucho C18 de 100 g que eluye con 5 a 80% de MeCN en agua (con 0.1% de ácido fórmico). Las fracciones combinadas se concentraron bajo presión reducida y entonces se liofilizaron para dar ácido 5-((1S)-fluoro(fenoxi((S)-2-(propoxycarbonil)pirrolidin-1-il)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico (172 mg) como un sólido blanco que se volvió a purificar mediante cromatografía de fase inversa en un cartucho C18 de 275 g que eluye con 5 a 80% de MeCN en agua (con 0.1% de ácido fórmico). Las fracciones combinadas se concentraron bajo presión reducida y entonces se liofilizaron para dar ácido 5-((1S)-fluoro(fenoxi((S)-2-(propoxycarbonil)pirrolidin-1-il)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico (75.0 mg, 25.3%) como un sólido blanco. LCMS (ESI): m/z = 506.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.58 (br. s., 1H), 8.21 - 8.10 (m, 2H), 7.73 - 7.63 (m, 1H), 7.41 - 7.31 (m, 3H), 7.30 - 7.16 (m, 2H), 7.12 - 7.08 (m, 1H), 6.86 - 6.28 (m, 1H), 4.43 - 3.41 (m, 4H), 3.19 - 2.82 (m, 1H), 2.10 - 1.61 (m, 4H), 1.57 - 1.45 (m, 2H), 0.92 - 0.72 (m, 3H).

Los siguientes intermedios en el **Cuadro 74** se prepararon usando el método descrito anteriormente en el paso 3 para la preparación de ácido 5-((1S)-fluoro(fenoxi((S)-2-(propoxycarbonil)pirrolidin-1-il)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico y utilizando los materiales de partida y modificaciones apropiados.

CUADRO 74

Nombre	Estructura	LCMS
ácido 5-((1S)-fluoro(fenoxi((S)-2-(propoxycarbonil)azetidín-1-il)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico		492.2 [M+H] ⁺

Síntesis de ácido 5-((1R)-fluoro(((S)-1-(2-metoxi-2-metilpropoxi)-1-oxopropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico

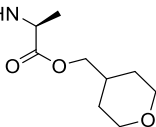
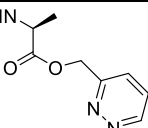
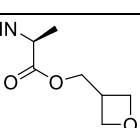
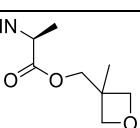


5 Paso 1: Preparación de ((benciloxi)carbonil)-L-alaninato de 2-metoxi-2-metilpropilo

A una solución de ((benciloxi)carbonil)-L-alanina (1.64 g, 7.34 mmol, 1 eq.) y 2-metoxi-2-metilpropan-1-ol (916 mg, 8.80 mmol, 1.2 eq.) en ACN (20 ml) se agregaron EDCI (1.68 g, 8.80 mmol, 1.2 eq.) y DMAP (1.07 g, 8.80 mmol, 1.2 eq.). La mezcla se agitó a 25°C durante 16 horas. Después de la finalización, la mezcla de reacción se diluyó con H₂O (10 mL) y se extrajo con DCM (10 mL x 3). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna flash sobre gel de sílice para proporcionar ((benciloxi)carbonil)-L-alaninato de 2-metoxi-2-metilpropilo (2, 1.63 g, 5.27 mmol, 72%) como un aceite incoloro. LCMS (ESI): *m/z* = 310 [M+H]⁺.

Los siguientes intermedios en el **Cuadro 75** se prepararon usando el método descrito anteriormente en el paso 1 para la preparación de ((benciloxi)carbonil)-L-alaninato de 2-metoxi-2-metilpropilo y utilizando los materiales de partida y modificaciones apropiados.

CUADRO 75

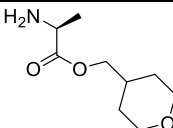
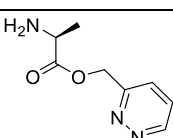
Nombre	Estructura	LCMS
((benciloxi)carbonil)-L-alaninato de (tetrahydro-2H-piran-4-il)metilo		322 [M+H] ⁺
((benciloxi)carbonil)-L-alaninato de piridazin-3-ilmetilo		282 [M+H] ⁺
((benciloxi)carbonil)-L-alaninato de oxetan-3-ilmetilo		294 [M+H] ⁺
((benciloxi)carbonil)-L-alaninato de(3-metiloxetan-3-il)metilo		308 [M+H] ⁺

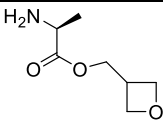
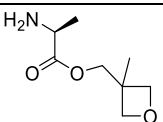
Paso 2: Preparación de L-alaninato de 2-metoxi-2-metilpropilo

A una solución de ((benciloxi)carbonil)-L-alaninato de 2-metoxi-2-metilpropilo (1.5 g, 4.84 mmol, 1.0 eq.) en EtOAc (15 ml) se agregó Pd/C (150 mg) bajo nitrógeno. La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó con H₂ varias veces. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. Después de la finalización, la suspensión se filtró a través de una almohadilla de Celite®, la torta de filtro se lavó con MeOH (20 mL). Los filtrados combinados se concentraron a sequedad para dar L-alaninato de 2-metoxi-2-metilpropilo (640 mg, 3.65 mmol, 75%) como un aceite incoloro. LCMS (ESI): m/z = 176 [M+H]⁺.

Los siguientes intermedios en el **Cuadro 76** se prepararon usando el método descrito anteriormente en el paso 2 para la preparación de ((benciloxi)carbonil)-L-alaninato de 2-metoxi-2-metilpropilo y utilizando los materiales de partida y modificaciones apropiados.

CUADRO 76

Nombre	Estructura	LCMS
L-alaninato de(tetrahydro-2H-piran-4-il)metilo		188 [M+H] ⁺
L-alaninato de piridazin-3-ilmetilo		182 [M+H] ⁺

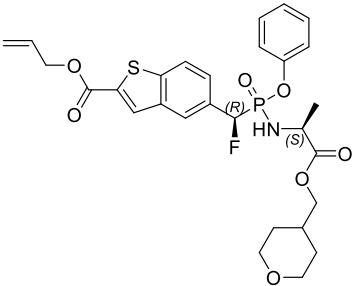
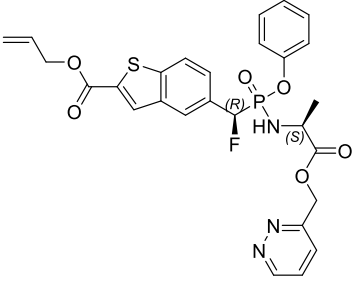
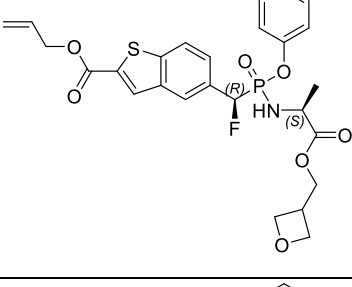
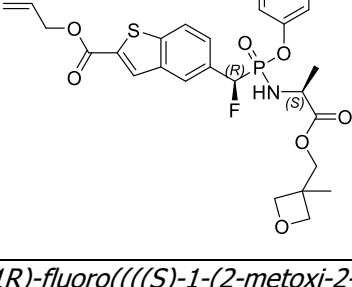
L-alaninato de oxetan-3-ilmetilo		160 [M+H] ⁺
L-alaninato de (3-metiloxetan-3-il)metilo		147.1 [M+H] ⁺

Paso 3: Preparación de 5-((1R)-fluoro(((S)-1-(2-metoxi-2-metilpropoxi)-1-oxopropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de alilo

Cloruro de oxalilo (576 mg, 4.54 mmol, 5 eq.) se agregó gota a gota a la solución de ácido (R)-((2-((aliloxi)carbonil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)fosfónico (300 mg, 0.91 mmol, 1 eq.) en DCM seco (10 mL) y DMF (1 gota) a 25°C. La mezcla de reacción se agitó a 40°C durante 0.5 horas adicionales. La reacción se monitoreó mediante pipeteo de una pequeña cantidad de muestra cruda y al apagarla con MeOH para asegurar que el cloruro de fosforilo bis-Cl ha sido formado completamente (se observó fosfonato de bis-metoxi mediante LCMS). Después de la finalización, el exceso de cloruro de oxalilo y solvente se removieron bajo presión reducida. El residuo se volvió a disolver en DCM anhidro (10 mL), entonces se agregó a una mezcla de fenol (88.8 mg, 0.94 mmol, 1.05 eq.) y TEA (908 mg, 8.98 mmol, 10.0 eq.) en DCM anhidro (5 mL) a 0°C. La reacción se agitó durante 0.5 horas. Entonces L-alaninato de 2-metoxi-2-metilpropilo (313 mg, 1.79 mmol, 2 eq.) se agregó a 0°C y la mezcla resultante se agitó a 20°C durante 1 hora bajo N₂. Después de la finalización, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna C18 Biotage® para dar 5-((1R)-fluoro(((S)-1-(2-metoxi-2-metilpropoxi)-1-oxopropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de alilo (45.0 mg, 80 µmol, 9%) como un sólido amarillo. LCMS (ESI): m/z = 564.0 [M+H]⁺.

Los siguientes intermedios en el **Cuadro 77** se prepararon usando el método descrito anteriormente en el paso 3 para la preparación de 5-((1R)-fluoro(((S)-1-(2-metoxi-2-metilpropoxi)-1-oxopropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de alilo y utilizando los materiales de partida y modificaciones apropiados.

CUADRO 77

Nombre	Estructura	LCMS
5-((1R)-fluoro(((S)-1-oxo-1-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)propan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de alilo		576 [M+H] ⁺
5-((1R)-fluoro(((S)-1-oxo-1-(piridazin-3-ilmetoxi)propan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de alilo		570 [M+H] ⁺
5-((1R)-fluoro(((S)-1-(oxetan-3-ilmetoxi)-1-oxopropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de alilo		548 [M+H] ⁺
5-((1R)-fluoro(((S)-1-((3-metiloxetan-3-il)metoxi)-1-oxopropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de alilo		562 [M+H] ⁺

Paso 4: Preparación de ácido 5-((1R)-fluoro(((S)-1-(2-metoxi-2-metilpropoxi)-1-oxopropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico

- 5 A una solución de 5-((1R)-fluoro(((S)-1-(2-metoxi-2-metilpropoxi)-1-oxopropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de alilo (45.0 mg, 80 μ mol, 1.0 eq) en DCM (6 mL) se agregaron Pd(PPh₃)₄ (5 mg, 8 μ mol, 0.1 eq.) y pirrolidina (6 mg, 80 μ mol, 1.0 eq.). La mezcla se purgó y se desgasificó con N₂ (tres veces), entonces se agitó a 25°C durante 1 hora. Después de la finalización, la mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna C18 Biotage® para dar ácido 5-((1R)-fluoro(((S)-1-(2-metoxi-2-

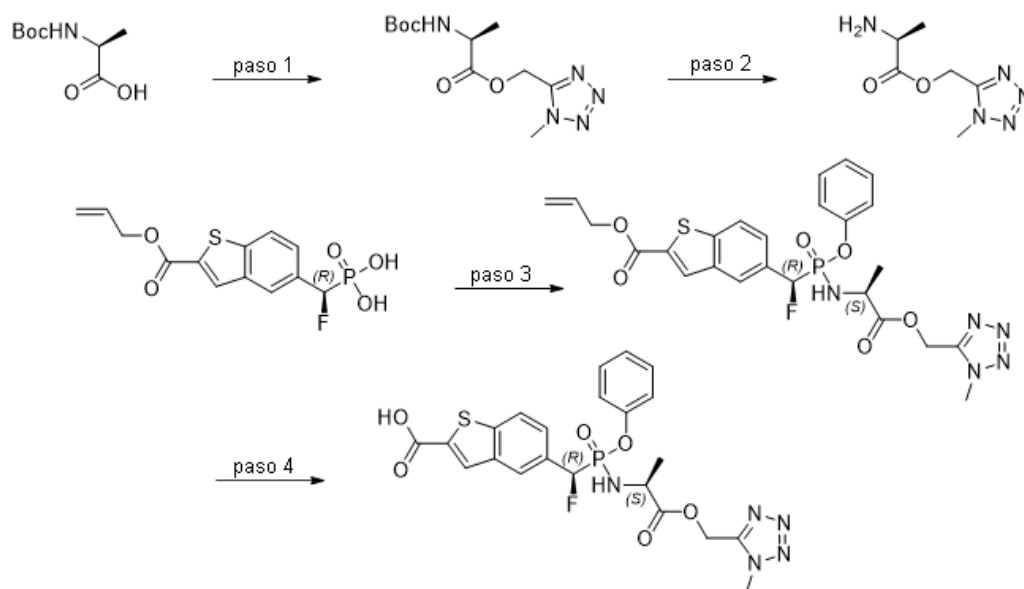
metilpropoxi)-1-oxopropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico (40 mg, 76 μmol , 95%) como un aceite incoloro. LCMS (ESI): $m/z = 524$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Los siguientes intermedios en el **Cuadro 78** se prepararon usando el método descrito anteriormente en el paso 4 para la preparación de ácido 5-((1R)-fluoro(((S)-1-(2-metoxi-2-metilpropoxi)-1-oxopropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico y

CUADRO 78

Nombre	Estructura	LCMS
ácido 5-((1R)-fluoro(((S)-1-oxo-1-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)propan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico		536 $[\text{M}+\text{H}]^+$
ácido 5-((1R)-fluoro(((S)-1-oxo-1-(piridazin-3-ilmetoxi)propan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico		530 $[\text{M}+\text{H}]^+$
ácido 5-((1R)-fluoro(((S)-1-(oxetan-3-ilmetoxi)-1-oxopropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico		508 $[\text{M}+\text{H}]^+$
ácido 5-((1R)-fluoro(((S)-1-((3-metiloxetan-3-il)metoxi)-1-oxopropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico		522 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Síntesis de ácido 5-((1R)-fluoro(((S)-1-((1-metil-1H-tetrazol-5-il)metoxi)-1-oxopropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico



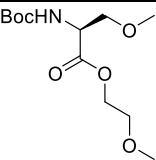
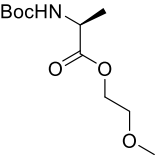
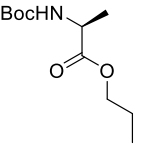
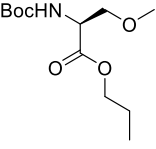
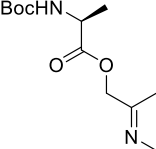
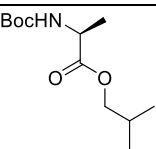
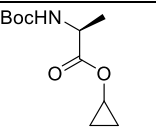
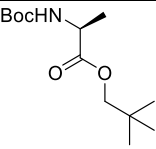
Paso 1: Preparación de (terc-butoxicarbonil)-L-alaninato de (1-metil-1H-tetrazol-5-il)metilo

A una solución de (terc-butoxicarbonil)-L-alanina (1 g, 5.28 mmol, 1 eq.) y (1-metil-1H-1,2,3,4-tetrazol-5-il)metanol (903 mg, 7.92 mmol, 1.5 eq.) en DCM (15 ml) se agregaron T₃P (50%) (5.02 g, 15.8 mmol, 3 eq.), DMAP (32.2 mg, 264 μ mol, 0.05 eq.) y 4-metilmorfolina (1.59 g, 15.8 mmol, 3 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de la finalización, la mezcla de reacción se diluyó con H₂O (10 mL) y se extrajo con DCM (10 mL x 3). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna flash sobre gel de sílice para proporcionar (terc-butoxicarbonil)-L-alaninato de (1-metil-1H-tetrazol-5-il)metilo (900 mg, 3.15 mmol, 60%) como un aceite incoloro. LCMS (ESI): m/z = 286 [M+H]⁺.

Los siguientes intermedios en el **Cuadro 79** se prepararon usando el método descrito anteriormente en el paso 1 para la preparación de (terc-butoxicarbonil)-L-alaninato de (1-metil-1H-tetrazol-5-il)metilo y utilizando los materiales de partida y modificaciones apropiados.

CUADRO 79

Nombre	Estructura	LCMS	NMR
(terc-butoxicarbonil)-L-alaninato de (4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)metilo		285 [M+H] ⁺	

N-(terc-butoxicarbonil)-O-metil-L-serinato de 2-metoxietilo		278 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.19-7.07 (m, 1H), 4.28-4.10 (m, 3H), 3.61-3.46 (m, 4H), 3.28-3.19 (m, 6H), 1.38 (s, 9H).
(terc-butoxicarbonil)-L-alaninato de 2-metoxietilo		248 [M+H] ⁺	
(terc-butoxicarbonil)-L-alaninato de propilo			
N-(terc-butoxicarbonil)-O-metil-L-serinato de propilo		262 [M+H] ⁺	
(terc-butoxicarbonil)-L-alaninato de piridin-2-ilmetilo		281 [M+H] ⁺	
(terc-butoxicarbonil)-L-alaninato de isobutilo		246 [M+H] ⁺	
(terc-butoxicarbonil)-L-alaninato de ciclopropilo		230 [M+H] ⁺ .	
(terc-butoxicarbonil)-L-alaninato de neopentilo		260 [M+H] ⁺	

Paso 2: Preparación de L-alaninato de (1-metil-1H-tetrazol-5-il)metilo

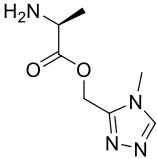
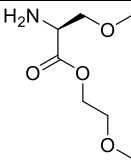
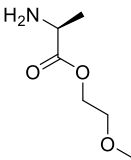
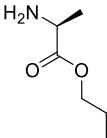
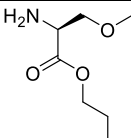
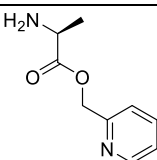
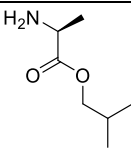
Una solución de (terc-butoxicarbonil)-L-alaninato de (1-metil-1H-tetrazol-5-il)metilo (600 mg, 2.10 mmol, 1 eq) en HCl / EA (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la finalización, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar L-alaninato de (1-metil-1H-tetrazol-5-il)metilo crudo (390 mg, cuant.)(sal de HCl) como un sólido blanco,

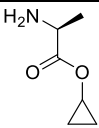
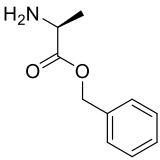
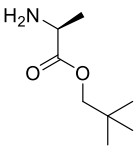
que se usó en el siguiente paso directamente sin purificación adicional. LCMS (ESI): $m/z = 186$ $[M+H]^+$.

Los siguientes intermedios en el **Cuadro 80** se prepararon usando el método descrito anteriormente en el paso 2 para la preparación de L-alaninato de (1-metil-1H-tetrazol-5-il)metilo y utilizando los materiales de partida y modificaciones apropiados.

5

CUADRO 80

Nombre	Estructura	LCMS	NMR
L-alaninato de (4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)metilo (sal de HCl)		185 $[M+H]^+$	
O-metil-L-serinato de 2-metoxietilo (sal de HCl)			^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.84 (s, 2H), 4.29-4.22 (m, 2H), 3.87-3.75 (m, 2H), 3.58-3.56 (m, 3H), 3.31-3.25 (m, 6H)
L-alaninato de 2-metoxietilo (sal de HCl)		148 $[M+H]^+$	
L-alaninato de propilo (sal de HCl)			
O-metil-L-serinato de propilo (sal de HCl)		162 $[M+H]^+$	
L-alaninato de piridin-2-ilmetilo (sal de HCl)		181 $[M+H]^+$	
L-alaninato de isobutilo (sal de HCl)		146 $[M+H]^+$	

L-alaninato de ciclopropilo (sal de HCl)		130 [M+H] ⁺	
L-alaninato de bencilo (sal de HCl)		180 [M+H] ⁺	
L-alaninato de neopentilo (sal de HCl)		160 [M+H] ⁺	

Paso 3: Preparación de 5-((1R)-fluoro(((S)-1-((1-metil-1H-tetrazol-5-il)metoxi)-1-oxopropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de alilo

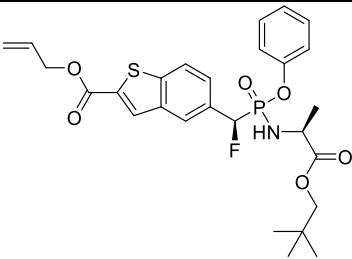
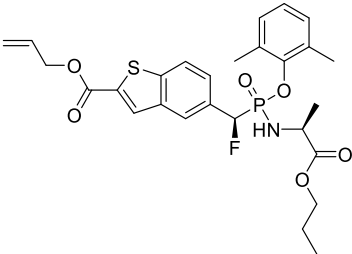
Cloruro de oxalilo (1.05 g, 8.35 mmol, 5 eq.) se agregó gota a gota a una solución de ácido (R)-((2-((aliloxi)carbonil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)fosfónico (550 mg, 1.67 mmol, 1 eq.) en DCM seco (10 mL) y DMF (1 gota) a 25°C. La mezcla de reacción se agitó a 40°C durante 0.5 horas adicionales. La reacción se monitoreó mediante pipeteo de una pequeña cantidad de muestra cruda y al apagarla con MeOH para asegurar que el cloruro de fosforilo bis-Cl ha sido formado completamente (se observó fosfonato de bis-metoxi mediante LCMS). Después de la finalización, el exceso de cloruro de oxalilo y solvente se removieron bajo presión reducida. El residuo se volvió a disolver en DCM anhidro (10 mL), entonces se agregó a una mezcla de fenol (146 mg, 1.56 mmol, 1.05 eq.) y TEA (752 mg, 7.45 mmol, 5 eq.) en DCM anhidro (5 mL) a 0°C. La reacción se agitó durante 0.5 horas. Entonces L-alaninato de (1-metil-1H-tetrazol-5-il)metilo (3, 551 mg, 2.98 mmol, 2 eq.) se agregó a 0°C y la mezcla resultante se agitó a 20°C durante 1 hora bajo N₂. Después de la finalización, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna C18 Biotage® para dar 5-((1R)-fluoro(((S)-1-((1-metil-1H-tetrazol-5-il)metoxi)-1-oxopropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de alilo (90.0 mg, 156 µmol, 11%) como un aceite amarillo. LCMS (ESI): *m/z* = 574 [M+H]⁺.

Los siguientes intermedios en el **Cuadro 81** se prepararon usando el método descrito anteriormente en el paso 3 para la preparación de 5-((1R)-fluoro(((S)-1-((1-metil-1H-tetrazol-5-il)metoxi)-1-oxopropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de alilo y utilizando los materiales de partida y modificaciones apropiados.

CUADRO 81

Nombre	Estructura	LCMS
5-((1R)-fluoro(((S)-1-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)metoxi)-1-oxopropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de alilo		573 [M+H] ⁺
5-((1R)-fluoro(((S)-3-metoxi-1-(2-metoxietoxi)-1-oxopropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de alilo		566 [M+H] ⁺
5-((1R)-fluoro(((S)-1-(2-metoxietoxi)-1-oxopropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de alilo		536 [M+H] ⁺
5-((1R)-fluoro(((S)-1-(2-metoxietoxi)-1-oxopropan-2-il)amino)(2,2,2-trifluoroetoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de alilo		542 [M+H] ⁺
5-((1R)-fluoro(((S)-1-oxo-1-propoxipropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de alilo		520 [M+H] ⁺

5-((1R)-fluoro(((S)-3-metoxi-1-oxo-1-propoxipropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de alilo		550 [M+H] ⁺
5-((1R)-fluoro(((S)-1-oxo-1-(piridin-2-ilmetoxi)propan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de alilo		569 [M+H] ⁺
5-((1R)-fluoro(((S)-1-isobutoxi-1-oxopropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de alilo		534 [M+H] ⁺
5-((1R)-(((S)-1-ciclopropoxi-1-oxopropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)fluorometil)benzo[b]tiofen o-2-carboxilato de alilo		518 [M+H] ⁺
5-((1R)-(((S)-1-(2-etilbutoxi)-1-oxopropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)fluorometil)benzo[b]tiofen o-2-carboxilato de alilo		562 [M+H] ⁺
5-((1R)-(((S)-1-(benciloxi)-1-oxopropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)fluorometil)benzo[b]tiofen o-2-carboxilato de alilo		568 [M+H] ⁺

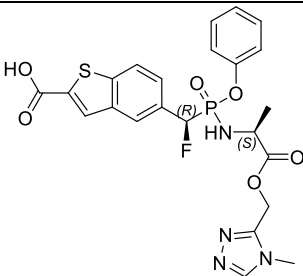
5-((1R)-fluoro(((S)-1-(neopentiloxy)-1-oxopropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de alilo		548 [M+H] ⁺
5-((1R)-((2,6-dimetilfenoxi)(((S)-1-oxo-1-propoxipropan-2-il)amino)fosforil)fluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de alilo		548 [M+H] ⁺

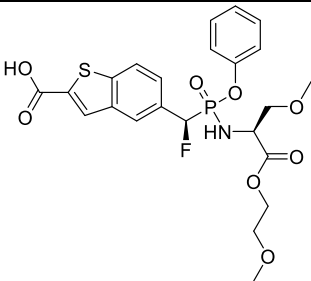
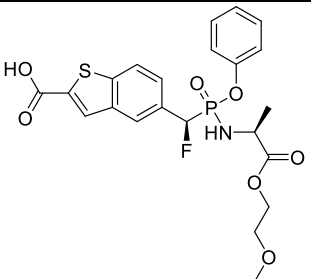
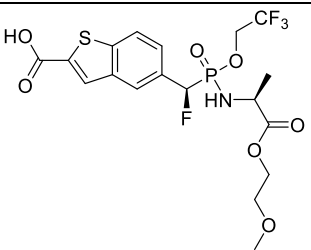
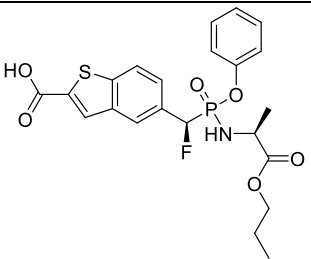
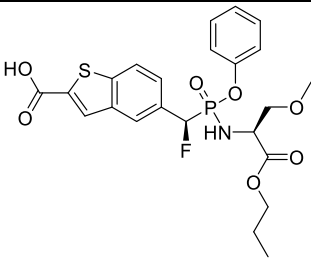
Paso 4: Preparación de ácido 5-((1R)-fluoro(((S)-1-((1-metil-1H-tetrazol-5-il)metoxi)-1-oxopropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico

A una solución de 5-((1R)-fluoro(((S)-1-((1-metil-1H-tetrazol-5-il)metoxi)-1-oxopropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de alilo (90 mg, 156 μ mol, 1 eq.) en DCM (5 mL) se agregaron Pd(PPh₃)₄ (9.0 mg, 7.8 μ mol, 0.05 eq.) y pirrolidina (11.0 mg, 156 μ mol, 1.0 eq.). La mezcla se purgó y se desgasificó con N₂ (tres veces), entonces se agitó a 25°C durante 1 hora. Después de la finalización, la mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna C18 Biotage® para dar ácido 5-((1R)-fluoro(((S)-1-((1-metil-1H-tetrazol-5-il)metoxi)-1-oxopropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico (50.0 mg, 93.7 μ mol, 60%) como un aceite amarillo. LCMS (ESI): m/z = 534 [M+H]⁺.

Los siguientes intermedios en el **Cuadro 82** se prepararon usando el método descrito anteriormente en el paso 4 para la preparación de ácido 5-((1R)-fluoro(((S)-1-((1-metil-1H-tetrazol-5-il)metoxi)-1-oxopropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico y utilizando los materiales de partida y modificaciones apropiados.

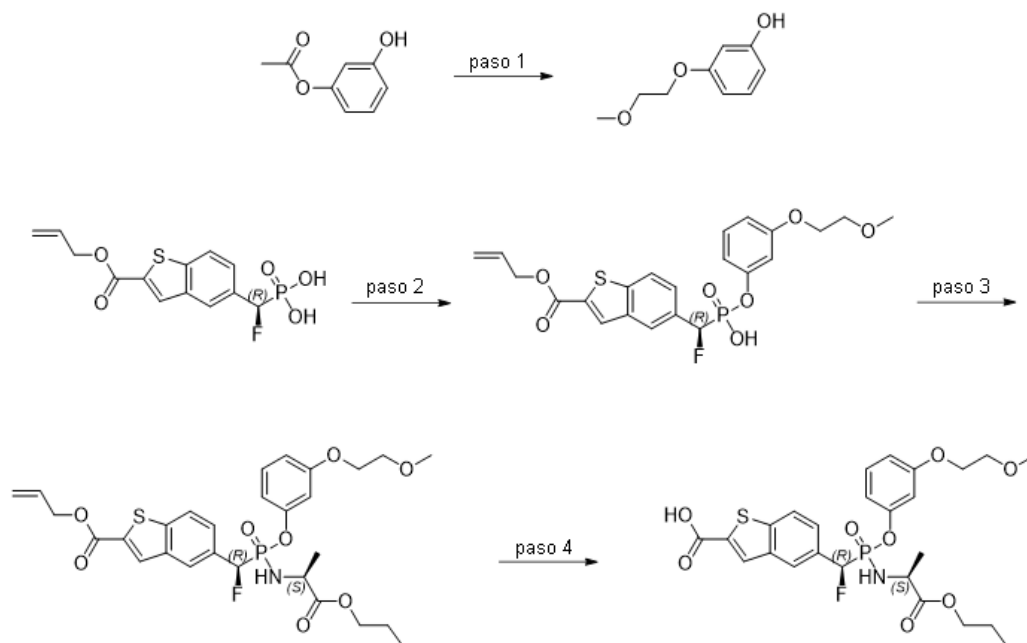
CUADRO 82

Nombre	Estructura	LCMS
ácido 5-((1R)-fluoro(((S)-1-((4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)metoxi)-1-oxopropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico		533 [M+H] ⁺

ácido 5-((1R)-fluoro(((S)-3-metoxi-1-(2-metoxietoxi)-1-oxopropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico		526 [M+H] ⁺
ácido 5-((1R)-fluoro(((S)-1-(2-metoxietoxi)-1-oxopropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico		496 [M+H] ⁺
ácido 5-((1R)-fluoro(((S)-1-(2-metoxietoxi)-1-oxopropan-2-il)amino)(2,2,2-trifluoroetoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico		502 [M+H] ⁺
ácido 5-((1R)-fluoro(((S)-1-oxo-1-propoxipropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico		480 [M+H] ⁺
ácido 5-((1R)-fluoro(((S)-3-metoxi-1-oxo-1-propoxipropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico		510 [M+H] ⁺

ácido 5-((1R)-fluoro(((S)-1-oxo-1-(piridin-2-ilmetoxi)propan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico		529 [M+H] ⁺
ácido 5-((1R)-fluoro(((S)-1-isobutoxi-1-oxopropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico		494 [M+H] ⁺
ácido 5-((1R)-(((S)-1-ciclopropoxi-1-oxopropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)fluorometil)benzo[b]tiofen o-2-carboxílico		478 [M+H] ⁺
ácido 5-((1R)-(((S)-1-(2-etilbutoxi)-1-oxopropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)fluorometil)benzo[b]tiofen o-2-carboxílico		522 [M+H] ⁺
ácido 5-((1R)-(((S)-1-(benciloxi)-1-oxopropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)fluorometil)benzo[b]tiofen o-2-carboxílico		528 [M+H] ⁺ .
ácido 5-((1R)-((2,6-dimetilfenoxi)(((S)-1-oxo-1-propoxipropán-2-il)amino)fosforil)fluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico		508 [M+H] ⁺

Síntesis de ácido 5-((1R)-fluoro((3-(2-metoxietoxi)fenoxi)(((S)-1-oxo-1-propoxipropan-2-il)amino)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico



Paso 1: Preparación de 3-(2-metoxietoxi)fenol

5 A una solución de acetato de 3-hidroxifenilo (5 g, 32.9 mmol, 1.0 eq.) y K_2CO_3 (13.6 g, 98.7 mmol, 3.0 eq.) en DMF (100 ml) se agregó 4-metilbencenosulfonato de 2-metoxietilo (11.4 g, 49.4 mmol, 1.5 eq.). La mezcla se agitó a 80°C durante 4 horas. Después de la finalización, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y 20% de NaOH (aq.) se agregó en la mezcla de reacción. La mezcla resultante se agitó durante 0.5 horas y entonces se apagó con HCl (1 N, aq.), se diluyó con H_2O (100 mL) y se extrajo con DCM (100 mL x 3). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna flash sobre gel de sílice para proporcionar 3-(2-metoxietoxi)fenol (4 g, 23.8 mmol, 72%) como un aceite incoloro. LCMS (ESI): $m/z = 169$ $[M+H]^+$.

15 *Paso 2: Preparación de 5-((1R)-fluoro(hidroxi(3-(2-metoxietoxi)fenoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de alilo*

Cloruro de oxalilo (3.82 g, 30.3 mmol, 5 eq.) se agregó gota a gota a una solución de ácido (R)-((2-((aliloxi)carbonil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)fosfónico (3, 2 g, 6.06 mmol, 1 eq.) en DCM seco (30 mL) y DMF (1 gota) a 25°C. La mezcla de reacción se agitó a 40°C durante 0.5 horas adicionales. La reacción se monitoreó mediante pipeteo de una pequeña cantidad de muestra cruda y al apagarla con MeOH para asegurar que el cloruro de fosforilo bis-Cl ha sido formado completamente (se observó fosfonato de bis-metoxi mediante LCMS). Después de la finalización, el exceso de cloruro de oxalilo y solvente se removieron bajo presión reducida. El residuo se volvió a disolver en DCM anhidro (20 mL), entonces se agregó a una mezcla de 3-(2-metoxietoxi)fenol (1.07 g, 6.36 mmol, 1.05

eq.) y TEA (6.12 g, 60.6 mmol, 10.0 eq.) en DCM anhidro (10 mL) a 0°C. La reacción se agitó durante 0.5 horas. Después de la finalización, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna C18 Biotage® para dar 5-((1R)-fluoro(hidroxi(3-(2-metoxietoxi)fenoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de alilo (2.00 g, 4.17 mmol, 69%) como un sólido amarillo. LCMS (ESI): m/z = 481 [M+H]⁺.

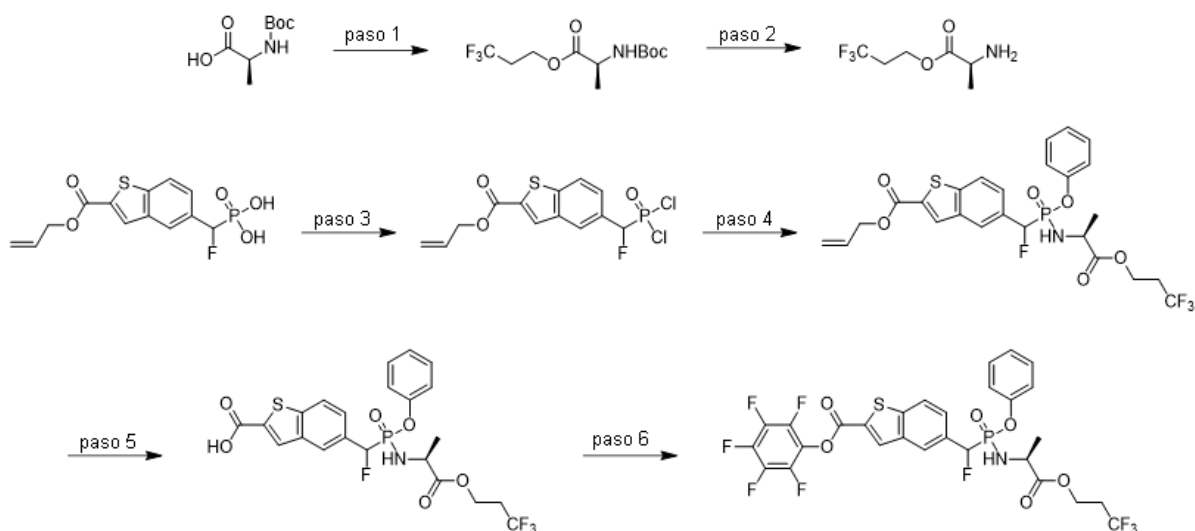
Paso 3: Preparación de 5-((1R)-fluoro((3-(2-metoxietoxi)fenoxi)(((S)-1-oxo-1-propoxipropan-2-il)amino)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de alilo

Cloruro de oxalilo (2.63 g, 20.85 mmol, 5 eq.) se agregó gota a gota a la solución de 5-((1R)-fluoro(hidroxi(3-(2-metoxietoxi)fenoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de alilo (2 g, 4.17 mmol, 1 eq.) en DCM seco (10 mL) y DMF (1 gota) a 25°C. La mezcla de reacción se agitó a 40°C durante 0.5 horas adicionales. La reacción se monitoreó mediante pipeteo de una pequeña cantidad de muestra cruda y al apagarla con MeOH para asegurar que cloruro de fosforilo mono-Cl se ha formado completamente (se observó fosfonato mono-metoxi mediante LCMS). Después de la finalización, el exceso de cloruro de oxalilo y solvente se removieron bajo presión reducida. El residuo se volvió a disolver en DCM anhidro (20 mL), entonces se agregó a una mezcla de L-alaninato de propilo (1.09 g, 8.34 mmol, 2.0 eq.) y TEA (4.21 g, 41.7 mmol, 10.0 eq.) en DCM anhidro (20 mL) a 0°C. La reacción se agitó durante 0.5 horas. Después de la finalización, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna C18 Biotage® para dar 5-((1R)-fluoro((3-(2-metoxietoxi)fenoxi)(((S)-1-oxo-1-propoxipropan-2-il)amino)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de alilo (1.8 g, 3.04 mmol, 73%) como un sólido amarillo. LCMS (ESI): m/z = 594 [M+H]⁺.

Paso 4: ácido 5-((1R)-fluoro((3-(2-metoxietoxi)fenoxi)(((S)-1-oxo-1-propoxipropan-2-il)amino)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico

A una solución de 5-((1R)-fluoro((3-(2-metoxietoxi)fenoxi)(((S)-1-oxo-1-propoxipropan-2-il)amino)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de alilo (900 mg, 1.52 mmol, 1.0 eq) en DCM (6 mL) se agregaron Pd(PPh₃)₄ (175 mg, 152 μmol, 0.1 eq.) y pirrolidina (109 mg, 1.52 mmol, 1.0 eq.). La mezcla se purgó y se desgasificó con N₂ tres veces, entonces se agitó a 25°C durante 1 hora. Después de la finalización, la mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna C18 Biotage® para dar ácido 5-((1R)-fluoro((3-(2-metoxietoxi)fenoxi)(((S)-1-oxo-1-propoxipropan-2-il)amino)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico (370 mg, 0.67 mmol, 44%) como un sólido blanco. LCMS (ESI): m/z = 554 [M+H]⁺.

Síntesis de 5-(fluoro(((S)-1-oxo-1-(3,3,3-trifluoropropoxi)propan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de perfluorofenilo



Paso 1: Preparación de 2-((terc-butoxicarbonil)amino)propanoato de (S)-3,3,3-trifluoropropilo

A una solución de ácido (S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)propanoico (5 g, 26.4 mmol, 1 eq) en dimetilformamida (50 mL) se agregó 3-cloro-1,1,1-trifluoropropano (10 g, 79 mmol, 3 eq) y K₂CO₃ (7.3 g, 53 mmol, 2 eq). La mezcla se agitó a 60°C durante 16 horas para dar una suspensión blanca. La mezcla se diluyó con agua (250 mL) y se extrajo con EtOAc (1 L × 3), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (1 L × 3), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice para dar un 2-((terc-butoxicarbonil)amino)propanoato de (S)-3,3,3-trifluoropropilo (4.5 g, 15 mmol, 20% de rendimiento) como un sólido blanquecino. LCMS (ESI) m/z = 286.1 [M+H]⁺.

Paso 2: Preparación de 2-aminopropanoato de (S)-3,3,3-trifluoropropilo

El 2-((terc-butoxicarbonil)amino)propanoato de (S)-3,3,3-trifluoropropilo (2 g, 7.0 mmol, 1 eq) se disolvió en DCM (20 mL) y HCl/dioxano (20 mL), la solución de reacción se agitó a 25°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar un 2-aminopropanoato de (S)-3,3,3-trifluoropropilo (1.1 g, crudo) como un sólido blanquecino. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 4.59 - 4.40 (m, 2H), 4.15 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 2.75 - 2.61 (m, 2H), 1.56 (d, J = 7.2 Hz, 3H).

Paso 3: Preparación de 5-((diclorofosforil)fluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de alilo

A una solución de ácido ((2-((aliloxi)carbonil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)fosfónico (0.90 g, 2.7 mmol, 1 eq) en DCM (9 mL) se agregó N,N-dimetilformamida (20 mg, 0.27 mmol, 0.1 eq) a 25°C, entonces se enfrió a 0°C, entonces se agregó dicloruro oxálico (1.2 g, 9.5 mmol, 3.5 eq) a 0°C, entonces se agitó a 40°C durante 0.5 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión

reducida para dar 5-((diclorofosforil)fluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato (1.0 g, crudo) como un aceite amarillo. LCMS (ESI) $m/z = 368.0$ $[M+H]^+$.

Paso 4: Preparación de 5-(fluoro(((S)-1-oxo-1-(3,3,3-trifluoropropoxi)propan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de alilo

5 A una solución de 5-((diclorofosforil)fluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de alilo (1.0 g, 2.7 mmol, 1 eq) en DCM (4 mL), la solución estuvo bajo N_2 y se enfrió a $0^\circ C$, entonces fenol (0.20 g, 2.2 mmol, 0.8 eq) en DCM (4 mL) se agregó en ésta, etilbis(propan-2-il)amina (1.4 g, 11 mmol, 4 eq) en DCM (20 mL) se agregó gota a gota en ésta y se agitó a $0^\circ C$ durante 5 min, 2-aminopropanoato de (S)-3,3,3-trifluoropropilo (0.60 g, 3.3 mmol, 1.2 eq) en DCM (4 mL) se agregó
10 en ésta y se agitó a $0^\circ C$ durante 10 minutos para dar una solución amarilla. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice para dar un producto 5-(fluoro(((S)-1-oxo-1-(3,3,3-trifluoropropoxi)propan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato (0.70 g, 1.2 mmol, 44% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI) $m/z = 574.1$

15 *Paso 5: Preparación de ácido 5-(fluoro(((S)-1-oxo-1-(3,3,3-trifluoropropoxi)propan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico*

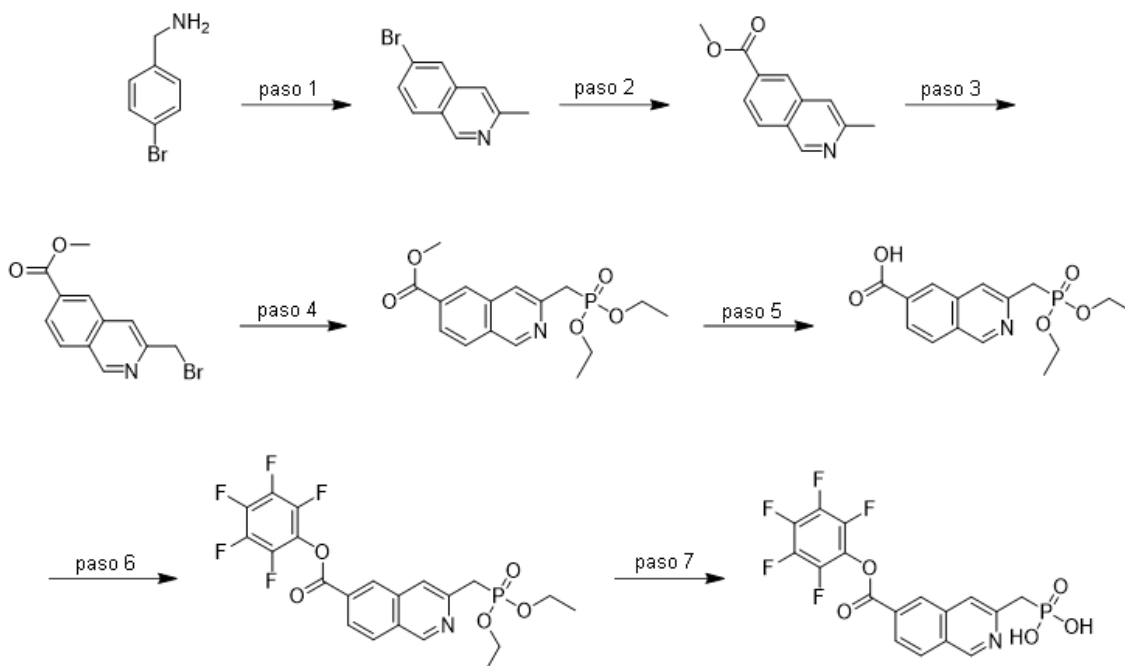
A una solución de 5-(fluoro(((S)-1-oxo-1-(3,3,3-trifluoropropoxi)propan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato (0.58 g, 1.0 mmol, 1 eq) y $Pd(PPh_3)_4$ (0.17 g, 0.15 mmol, 1.5 eq) en DCM (5 mL) se agregó pirrolidina (50 mg, 0.71 mmol, 0.7 eq) a $0^\circ C$.
20 La mezcla se agitó a $25^\circ C$ durante 0.5 horas para dar una suspensión amarilla. La mezcla de reacción se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante fase inversa (TFA) a liofilizado para dar ácido 5-(fluoro(((S)-1-oxo-1-(3,3,3-trifluoropropoxi)propan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico (0.38 g, 0.71 mmol, 70% de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) $m/z = 534.1$ $[M+H]^+$.

25 *Paso 6: Preparación de 5-(fluoro(((S)-1-oxo-1-(3,3,3-trifluoropropoxi)propan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de perfluorofenilo*

A una solución de ácido 5-(fluoro(((S)-1-oxo-1-(3,3,3-trifluoropropoxi)propan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico (0.40 g, 0.75 mmol, 1 eq) en dimetilformamida (4 mL) se agregó piridina (0.18 g, 2.2 mmol, 3 eq), entonces 2,2,2-trifluoroacetato de perfluorofenilo (1.0 g, 3.7 mmol, 5 eq) se agregó en la mezcla a $0^\circ C$ para dar una solución amarilla.
30 La mezcla se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con EtOAc (20 mL $\times$ 2), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (20 mL $\times$ 2), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna para dar un producto 5-(fluoro(((S)-1-oxo-1-(3,3,3-trifluoropropoxi)propan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)metil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de perfluorofenilo (0.45 mg, 0.64 mmol,
35

86% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI) $m/z = 700.0 [M+H]^+$.

Síntesis de ácido ((6-((perfluorofenoxi)carbonil)isoquinolin-3-il)metil)fosfónico



5 Paso 1: Preparación de 6-bromo-3-metilisoquinolina

A una solución de (4-bromofenil)metanamina (10 g, 54 mmol, 1 eq) en DCM (5 mL) se agregó 1,1-dimetoxipropan-2-ona (7.0 g, 59 mmol, 1.1 eq) y sulfato de magnesio(2+) (10 g, 83 mmol, 1.6 eq), la mezcla se agitó a 40°C durante 12 horas. Entonces se agregó (boranilidenometilideno)azanida de sodio (3.9 g, 64 mmol, 1.2 eq), la mezcla se agitó a 25°C durante 5 horas. La mezcla se filtró. El filtrado se concentró para dar un aceite amarillo. Entonces ácido fluorosulfúrico (6 mL) se agregó lentamente al producto crudo a 0°C lentamente, la mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 1 hora, entonces la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en agua helada. La mezcla se neutralizó con NaOH 2M y se extrajo con EtOAc (100 mL × 2), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (100 mL × 2), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna para dar 6-bromo-3-metilisoquinolina (1.8 g, 8.1 mmol, 15% de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.15 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 2.71 (s, 3H)

20 Paso 2: Preparación de 3-metilisoquinolina-6-carboxilato de metilo

A una solución de 6-bromo-3-metilisoquinolina (1.5 g, 6.8 mmol, 1 eq) en metanol (10 mL) se agregó trietilamina (1.4 g, 14 mmol, 2 eq) y Pd(dppf)Cl₂ (0.5 g, 0.68 mmol, 0.1 eq) bajo N₂, la mezcla se agitó a 70°C durante 16 horas bajo CO (344.73 kPa (50 psi)). La mezcla de reacción se

concentró bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna para dar 3-metilisoquinolina-6-carboxilato de metilo (1.40 g, 7.0 mmol, 95% de rendimiento) como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.26 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.14 - 8.07 (m, 1H), 8.00 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 4.01 (s, 3H), 2.74 (s, 3H)

5 *Paso 3: Preparación de 3-(bromometil)isoquinolina-6-carboxilato de metilo*

A una solución de 3-metilisoquinolina-6-carboxilato de metilo (0.40 g, 2.0 mmol, 1 eq) en CCl_4 (6 mL) se agregó 1-bromopirrolidina-2,5-diona (35 mg, 0.19 mmol, 0.1 eq) y 2-[(1E)-2-(1-ciano-1-metiletil)diazen-1-il]-2-metilpropanonitrilo (0.33 g, 2.0 mmol, 1.0 eq), la mezcla se agitó a 65°C durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (SiO_2 , Éter de petróleo/EtOAc = 100: 1 to 10: 1) para dar 3-(bromometil)isoquinolina-6-carboxilato de metilo (0.33 g, 1.2 mmol, 60% de rendimiento) como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.35 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.27 - 8.20 (m, 1H), 8.12 - 8.02 (m, 1H), 7.89 (s, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.04 (s, 3H)

15 *Paso 4: Preparación de 3-((dietoxifosforil)metil)isoquinolina-6-carboxilato de metilo*

Una solución de 3-(bromometil)isoquinolina-6-carboxilato de metilo (0.3 g, 1.07 mmol, 1 eq) en fosfito de trietilo (3 mL) se agitó a 120°C durante 12 horas. La mezcla de reacción se purificó mediante fase inversa (TFA) entonces se liofilizó para dar 3-((dietoxifosforil)metil)isoquinolina-6-carboxilato de metilo (0.35 g, 1.04 mmol, 97% de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS (ESI) m/z = 338.3.

20 *Paso 5: Preparación de ácido 3-((dietoxifosforil)metil)isoquinolina-6-carboxílico*

A una solución de 3-((dietoxifosforil)metil)isoquinolina-6-carboxilato de metilo (0.13 g, 0.39 mmol, 1 eq) en THF (0.5 mL) se agregó hidróxido de sodio (30.70 mg, 770 μmol , 2 eq) en agua (0.5 mL), la mezcla se agitó a 25°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar ácido 3-((dietoxifosforil)metil)isoquinolina-6-carboxílico (0.13 g, crudo) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) m/z = 324.0

25 *Paso 6: Preparación de 3-((dietoxifosforil)metil)isoquinolina-6-carboxilato de perfluorofenilo*

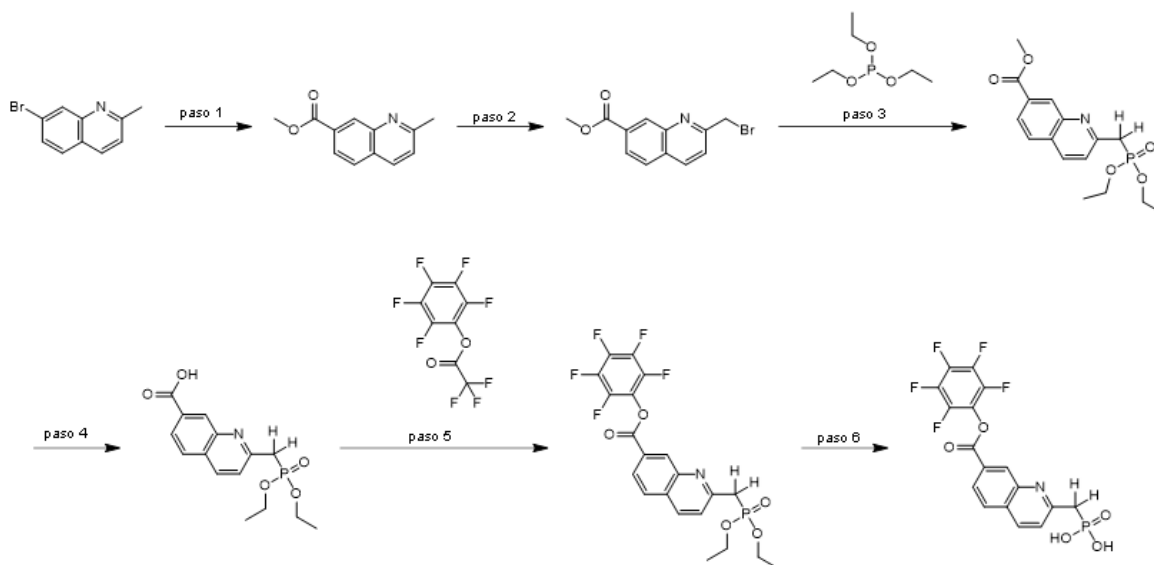
A una solución de ácido 3-((dietoxifosforil)metil)isoquinolina-6-carboxílico (0.13 g, 0.40 mol, 1 eq) en DMF (1 mL) se agregó piridina (0.13 g, 1.60 mmol, 4 eq), entonces 2,2,2-trifluoroacetato de 2,3,4,5,6-pentafluorofenilo (2.25 g, 8.04 mmol, 20 eq) se agregó a 0°C, la mezcla se agitó a 25°C durante 1 hora para dar una solución amarilla. La mezcla se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL $\times$ 2), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (40 mL $\times$ 2), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna para dar 3-((dietoxifosforil)metil)isoquinolina-6-carboxilato de perfluorofenilo (80 mg, 0.16 mmol, 40.80% de

rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) m/z = 490.2

Paso 7: Preparación de ácido ((6-((perfluorofenoxi)carbonil)isoquinolin-3-il)metil)fosfónico

A una solución de 3-((dietoxifosforil)metil)isoquinolina-6-carboxilato de perfluorofenilo (80 mg, 0.16 mmol, 1 eq) en DCM (1 mL) se agregó yodotrimetilsilano (0.13 g, 0.65 mmol, 4 eq) a 0°C, la mezcla se agitó a 0°C durante 10 minutos. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para remover DCM, entonces se purificó inmediatamente mediante fase inversa (TFA) a liofilizada para dar ácido ((6-((perfluorofenoxi)carbonil)isoquinolin-3-il)metil)fosfónico (30.00 mg, 0.07 mmol, 42.40% de rendimiento) como un sólido rojo. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.69 - 9.61 (m, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.52 - 8.47 (m, 1H), 8.46 - 8.42 (m, 1H), 8.35 - 8.30 (m, 1H), 3.72 - 3.59 (m, 2H)

Síntesis de ácido ((7-((perfluorofenoxi)carbonil)quinolin-2-il)metil)fosfónico



Paso 1: Preparación de 2-metilquinolina-7-carboxilato de metilo

A una solución de 7-bromo-2-metilquinolina (1 g, 4.50 mmol, 1 eq) en MeOH (100 mL) se agregó TEA (910 mg, 9.00 mmol, 2 eq) y $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (330 mg, 450 μmol , 0.1 eq), y la reacción se agitó durante 16 horas a 70°C bajo CO (344.73 kPa (50 psi)). La solución de reacción se concentró directamente para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna para dar 2-metilquinolina-7-carboxilato de metilo (850 mg, 4.22 mmol, 93.9% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI) m/z = 202.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.57 (s, 1H), 8.25 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.73 (s, 3H)

Paso 2: Preparación de 2-(bromometil)quinolina-7-carboxilato de metilo

A una solución de 2-metilquinolina-7-carboxilato de metilo (850 mg, 4.22 mmol, 1 eq)

en cloroformo (10 mL) se agregó NBS (825 mg, 4.64 mmol, 1.1 eq) y AIBN (825 mg, 4.64 mmol, 0.1 eq), la mezcla se agitó a 70°C durante 12 horas. La mezcla se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con DCM (20 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL × 3), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo.

- 5 El residuo se purificó mediante cromatografía de columna para dar 2-(bromometil)quinolina-7-carboxilato de metilo (320 mg, 1.14 mmol, 27.1% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI) $m/z = 279.8 [M+H]^+$. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.66 (s, 1H), 8.40 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.00 (s, 3H).

Paso 3: Preparación de 2-((dietoxifosforil)metil)quinolina-7-carboxilato de metilo

- 10 A mezcla de 2-(bromometil)quinolina-7-carboxilato de metilo (320 mg, 1.14 mmol, 1 eq) en fosfito de trietilo (0.5 mL), la mezcla se agitó a 120°C durante 2 horas. La mezcla se purificó mediante prep-HPLC (columna: Welch Xtimate C18 150 × 25 mm × 5 μm; fase móvil: [agua (TFA)-ACN]; B%: 20% a 50%, 10 minutos) a liofilizada para dar 2-((dietoxifosforil)metil)quinolina-7-carboxilato de metilo (350 mg, 1.03 mmol, 91.1% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI) $m/z = 338.1 [M+H]^+$. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.52 (s, 1H), 8.44 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.14 - 8.02 (m, 2H), 7.65 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.05 - 3.99 (m, 4H), 3.94 (s, 3H), 3.78 - 3.63 (m, 2H), 1.19 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H)

Paso 4: Preparación de ácido 2-((dietoxifosforil)metil)quinolina-7-carboxílico

- 20 A una solución de 2-((dietoxifosforil)metil)quinolina-7-carboxilato de metilo (350 mg, 1.03 mmol, 1 eq) en THF (4 mL) se agregó e hidruro de hidrato de litio (1+) (86.4 mg, 2.06 mmol, 2 eq, 1 M), la mezcla se agitó a 25°C durante 1 hora. La mezcla se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con EtOAc (20 mL × 3). Se usó la fase acuosa combinada HCl 1 N para ajustar el pH=3 a 4, entonces se extrajo con EtOAc (20 mL × 3), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL × 3), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar
- 25 ácido 2-((dietoxifosforil)metil)quinolina-7-carboxílico (300 mg, crudo) como un sólido blanco. LCMS (ESI) $m/z = 324.2 [M+H]^+$. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.50 (s, 1H), 8.43 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.10 - 8.02 (m, 2H), 7.68 - 7.58 (m, 1H), 4.03-3.96 (m, 4H), 3.73 - 3.66 (m, 2H), 1.19 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H)

- Paso 5: Preparación de 2-((dietoxifosforil)metil)quinolina-7-carboxilato de*
- 30 *perfluorofenilo*

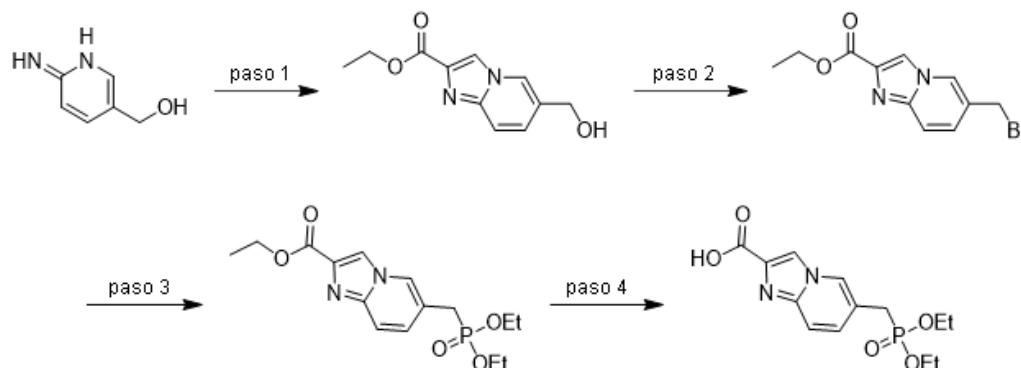
- A una solución de ácido 2-((dietoxifosforil)metil)quinolina-7-carboxílico (300 mg, 927 μmol, 1 eq) en DMA (3 mL) se agregó piridina (366 mg, 4.63 mmol, 5 eq), entonces 2,2,2-trifluoroacetato de perfluorofenilo (1.29 g, 4.63 mmol, 5 eq) se agregó gota a gota a 0°C, la mezcla se agitó a 25°C durante 2 horas para dar una solución amarilla. La solución de la mezcla se purificó
- 35 mediante prep-HPLC (columna: Fenomenex Luna C18 200 × 40 mm × 10 μm; fase móvil: [agua (TFA)-

ACN]; B%: 46% a 76%, 10 minutos) a liofilizada para dar 2-((dietoxifosforil)metil)quinolina-7-carboxilato de perfluorofenilo (400 mg, 817 μ mol, 88.3% de rendimiento) como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.77 (s, 1H), 8.52 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.30 - 8.10 (m, 2H), 7.73 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.08 - 4.01 (m, 4H), 3.83 - 3.63 (m, 2H), 1.36 - 1.07 (m, 6H)

5 *Paso 6: Preparación de ácido ((7-((perfluorofenoxi)carbonil)quinolin-2-il)metil)fosfónico*

A una solución de 2-((dietoxifosforil)metil)quinolina-7-carboxilato de perfluorofenilo (200 mg, 408 μ mol, 1 eq) en DCM (5 mL) se agregó yodotrimetilsilano (326 mg, 1.63 mmol, 4 eq), la mezcla se agitó a 0°C durante 0.5 horas. La mezcla se concentró directamente para dar el residuo. El residuo se purificó mediante prep-HPLC (columna: Welch Xtimate C18 150 $\times$ 25 mm $\times$ 5 μ m; fase móvil: [agua (TFA)-ACN]; B%: 20% a 50%, 8 min) a liofilizada para dar ácido ((7-((perfluorofenoxi)carbonil)quinolin-2-il)metil)fosfónico (70 mg, 161 μ mol, 39.7% de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) m/z = 433.7 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.96 - 8.80 (m, 1H), 8.72 - 8.58 (m, 1H), 8.38 - 8.19 (m, 2H), 8.06 - 7.87 (m, 1H), 3.33 (d, J = 1.2 Hz, 2H)

15 **Síntesis de ácido 6-((dietoxifosforil)metil)imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxílico**



Paso 1: Preparación de 6-((hidroximetil)imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxilato de etilo

A una solución de (6-imino-1,6-dihidropiridin-3-il)metanol (2 g, 16.1 mmol, 1 eq) en THF (20 mL) se agregó 3-bromo-2-oxopropanoato de etilo (4.4 g, 22.5 mmol, 1.4 eq) a 25°C, entonces la mezcla se agitó a 80°C durante 12 horas para dar una suspensión amarilla. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice para dar 6-((hidroximetil)imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxilato de etilo (0.7 g, 2.2 mmol, 18% de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS (ESI) m/z = 221.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.40 (d, J = 16.0 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.44 - 7.34 (m, 1H), 4.49 - 4.32 (m, 2H), 3.35 (s, 2H), 1.40 (t, J = 7.2 Hz, 3H)

Paso 2: Preparación de 6-((bromometil)imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxilato de etilo

A una solución de 6-((hidroximetil)imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxilato de etilo (0.7 g,

2.2 mmol, 1 eq) en DCM (5 mL) se agregó trifenilfosfina (0.8 g, 2.9 mmol, 1.3 eq) a 25°C, entonces la mezcla se enfrió a 0°C, entonces una solución de CBr₄ (0.7 g, 2.2 mmol, 1.0 eq) en DCM (1 mL) se agregó lentamente gota a gota a la mezcla a 0°C, entonces la mezcla se agitó a 25°C durante 1 hora para dar una solución amarilla. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice para dar 6-(bromometil)imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxilato de etilo (0.5 g, 1.8 mmol, 80% de rendimiento) como un aceite blanco. LCMS (ESI) m/z = 284.8 [M+H]⁺.

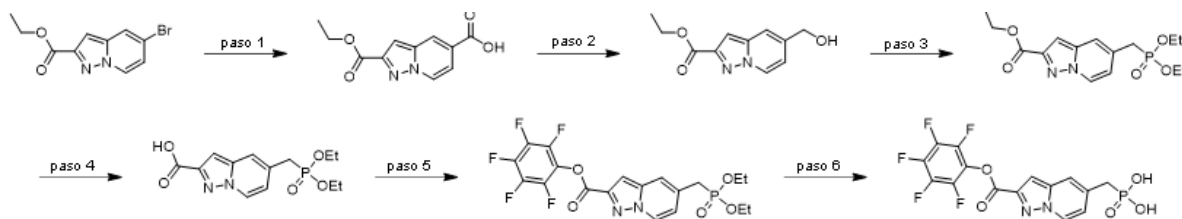
Paso 3: Preparación de 6-((dietoxifosforil)metil)imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxilato de etilo

Una solución de 6-(bromometil)imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxilato de etilo (0.5 g, 1.8 mmol, 1 eq) en fosfito de trietilo (4 mL) se agitó a 100°C durante 12 horas para dar una solución blanca. La mezcla de reacción se purificó mediante fase inversa (TFA) a liofilizada para dar 6-((dietoxifosforil)metil)imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxilato de etilo (0.4 g, 1.0 mmol, 58% de rendimiento) como un aceite blanco. LCMS (ESI) m/z = 341.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.25 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.06 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.52 - 4.41 (m, 2H), 4.14 - 4.10 (m, 4H), 3.25 - 3.10 (m, 2H), 1.43 (t, J = 8.0 Hz, 3H), 1.30 (t, J = 8.0 Hz, 6H).

Paso 4: Preparación de ácido 6-((dietoxifosforil)metil)imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxílico

A una solución de 6-((dietoxifosforil)metil)imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxilato de etilo (0.4 g, 1.0 mmol, 1 eq) en EtOH (0.5 mL) y THF (0.5 mL) se agregó hidróxido de litio(1+) (5 mL, 2 M), entonces la mezcla se agitó a 25°C durante 2 horas para dar una solución blanca. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante fase inversa (TFA) a liofilizado para dar ácido 6-((dietoxifosforil)metil)imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxílico (0.2 g, 0.6 mmol, 62.8% de rendimiento) como un aceite blanco. LCMS (ESI) m/z = 312.9 [M+H]⁺.

Síntesis de ácido (((2-((perfluorofenoxi)carbonil)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)fosfónico



Paso 1: Preparación de ácido 2-(etoxicarbonil)pirazolo[1,5-a]piridina-5-carboxílico

A una solución de 5-bromopirazolo[1,5-a]piridina-2-carboxilato de etilo (4 g, 15 mmol, 1 eq) en THF (35 mL) y H₂O (7 mL) se agregó Pd(DPPF)Cl₂ (2.2 g, 3 mmol, 0.20 eq) y TEA (15 g, 0.15

mol. 10 eq) bajo CO (45 Psi), la mezcla se agitó a 65°C durante 16 horas para dar solución negra. La mezcla de reacción se filtró y el filtro se concentró para dar un residuo. El residuo se diluyó con agua (40 mL) y se extrajo con EtOAc (40 mL × 1), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (40 mL × 2), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante prep-HPLC (condición de TFA; (columna: Welch Ultimate C18 150 × 25 mm × 5 um, fase móvil: agua (TFA)-ACN; B%:B%: 30% a 40%, 30 min) a liofilizada para dar 2 ácido -(etoxicarbonil)pirazolo[1,5-a]piridina-5-carboxílico (1.3 g, 37% de rendimiento) como sólido blanco

Paso 2: Preparación de 5-(hidroximetil)pirazolo[1,5-a]piridina-2-carboxilato de etilo

A una solución de ácido 2-(etoxicarbonil)pirazolo[1,5-a]piridina-5-carboxílico (1.2 g, 5.1 mmol, 1 eq) en THF (12 mL) se agregó BH₃.THF (13 mL, 13 mmol, 2.5 eq) a 0°C, la mezcla se agitó a 60°C durante 12 horas para dar una solución limpia amarilla, la reacción de mezcla se diluyó con agua (13 mL × 2) a 0°C, y entonces se extrajo con EtOAc (13 mL × 2), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (26 mL × 2), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (columna Flash de Sílice SepaFlash® de 12 g, Eluyente de 0~30 % DCM/éter de MeOH gradiente @ 12 mL/min) y entonces se recolectó y se concentró *in vacuo* para dar 5-(hidroximetil)pirazolo[1,5-a]piridina-2-carboxilato de etilo (0.40 g, 35% de rendimiento) como sólido blanco

Paso 3: Preparación de 5-((dietoxifosforil)metil)pirazolo[1,5-a]piridina-2-carboxilato de etilo

A una solución de 5-(hidroximetil)pirazolo[1,5-a]piridina-2-carboxilato de etilo (0.35 g, 1.6 mmol, 1 eq) en fosfito de trietilo (2.6 g, 16 mmol, 10 eq) se agregó yoduro de ion tetrabutilamonio (0.17 g, 0.47 mmol, 0.30 eq), la mezcla se agitó a 120°C durante 16 horas para dar una solución limpia amarilla. La reacción se diluyó con NaCl (2 mL), y entonces la reacción se purificó mediante prep-HPLC (condición de TFA; (columna: Welch Ultimate C18 150 × 25 mm × 5 um, fase móvil: agua (TFA)-ACN; B%:B%: 30% a 50%, 10 minutos) a liofilizada para dar 5-((dietoxifosforil)metil)pirazolo[1,5-a]piridina-2-carboxilato de etilo (0.35 g, 65% de rendimiento) como sólido amarillo. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.46 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.87 (td, J = 1.6, 7.2 Hz, 1H), 4.47 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.13 - 4.02 (m, 4H), 3.21 - 3.12 (m, 2H), 1.44 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.27 (t, J = 7.2 Hz, 6H)

Paso 4: Preparación de ácido 5-((dietoxifosforil)metil)pirazolo[1,5-a]piridina-2-carboxílico

A una solución de ácido 5-((dietoxifosforil)metil)pirazolo[1,5-a]piridina-2-carboxílico (0.35 g, 1.0 mmol, 1 eq) en THF (1 mL), MeOH (1 mL), H₂O (1 mL) se agregó hidruro de hidrato de

litio (1+) (43 mg, 1.0 mmol, 1 eq), la mezcla se agitó a 25°C durante 0.5 horas para dar una solución limpia amarilla, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se diluyó con agua (5 mL) y se extrajo con HCl 1 M a pH=5~6, las capas orgánicas combinadas se lavaron con EtOAc (5 mL × 4), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar ácido 5-((dietoxifosforil)metil)pirazolo[1,5-a]piridina-2-carboxílico (0.30 g, 94% de rendimiento) como sólido blanco. LCMS (ESI) m/z = 313.1

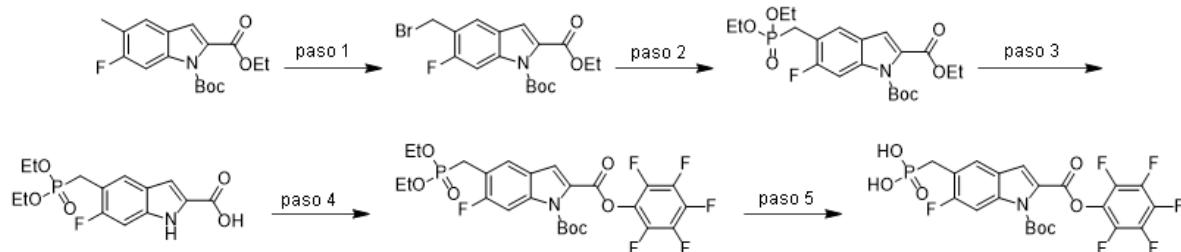
Paso 5: Preparación de 5-((dietoxifosforil)metil)pirazolo[1,5-a]piridina-2-carboxilato de perfluorofenilo

A una solución de ácido 5-((dietoxifosforil)metil)pirazolo[1,5-a]piridina-2-carboxílico (0.10 g, 0.32 mmol, 1 eq) en DMF (1 mL) se agregó piridina (25 mg, 0.32 mmol, 1 eq), 2,2,2-trifluoroacetato de 2,3,4,5,6-pentafluorofenilo (90 mg, 0.32 mmol, 1 eq) a 0°C, la mezcla se agitó a 0°C durante 0.5 horas para dar una solución limpia amarilla. La reacción se diluyó con agua (2 mL) y se extrajo con EtOAc (2 mL × 2), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (4 mL × 2), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo, el residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (Columna Flash de Sílice SepaFlash® de 4 g, Eluyente de 0~30 % PE:EA @ 22 mL/min) y entonces se recolectó y se concentró *in vacuo* para dar 5-((dietoxifosforil)metil)pirazolo[1,5-a]piridina-2-carboxilato de perfluorofenilo (0.10 g, 65% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI) m/z = 479.0

Paso 6: Preparación de ácido ((2-((perfluorofenoxi)carbonil)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)fosfónico

A una solución de 5-((dietoxifosforil)metil)pirazolo[1,5-a]piridina-2-carboxilato de perfluorofenilo (0.10 g, 0.21 mmol, 1 eq) en DCM (1 mL) se agregó BSTFA (0.16 g, 0.63 mmol, 3 eq), yoduro de trimetilsililo (42 mg, 0.21 mmol, 1 eq) a 0°C, la mezcla se agitó a 0°C durante 10 minutos para dar una solución limpia amarilla, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar un residuo, el residuo se purificó mediante prep-HPLC (condición de TFA; (columna: Welch Ultimate C18 150 × 25 mm × 5 um, fase móvil: agua (TFA)-ACN; B%:B%: 20% a 40%, 10 minutos) a liofilizada para dar ácido ((2-((perfluorofenoxi)carbonil)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)fosfónico (60 mg, 68% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI) m/z = 422.9

Síntesis de ácido ({6-fluoro-2-[(2,3,4,5,6-pentafluorofenoxi)carbonil]-1H-indol-5-il}metil)fosfónico



Paso 1: Preparación de 5-(bromometil)-6-fluoro-1H-indol-1,2-dicarboxilato de 1-(terc-butil) 2-etilo

A una solución de 6-fluoro-5-metil-1H-indol-1,2-dicarboxilato de 1-(terc-butil) 2-etilo (600 mg, 1.86 mmol, 1 eq.) en CCl₄ (10 mL) se agregaron NBS (331 mg, 1.86 mmol, 1.0 eq.) y BPO (45.0 mg, 186 µmol, 0.1 eq.). La mezcla se agitó a 80°C durante 6 horas bajo N₂. Después de la finalización, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna flash sobre gel de sílice para proporcionar 5-(bromometil)-6-fluoro-1H-indol-1,2-dicarboxilato de 1-(terc-butil) 2-etilo (260 mg, 649 µmol, 35%) como un aceite amarillo. LCMS (ESI) m/z = 400 [M+H]⁺.

10 *Paso 2: Preparación de 5-((dietoxifosforil)metil)-6-fluoro-1H-indol-1,2-dicarboxilato de 1-(terc-butil) 2-etilo*

5-(bromometil)-6-fluoro-1H-indol-1,2-dicarboxilato de 1-(terc-butil) 2-etilo (260 mg, 649 µmol, 1 eq.) se disolvió en fosfito de trietilo (322 mg, 1.94 mmol, 3 eq.). La mezcla se agitó a 120°C durante 4 horas. Después de la finalización, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna flash sobre gel de sílice y prep-HPLC para proporcionar 5-((dietoxifosforil)metil)-6-fluoro-1H-indol-1,2-dicarboxilato de 1-(terc-butil) 2-etilo (230 mg, 502 µmol, 78%) como un aceite incoloro. LCMS (ESI) m/z = 458 [M+H]⁺.

Paso 3: Preparación de ácido 5-((dietoxifosforil)metil)-6-fluoro-1H-indol-2-carboxílico

A una solución de 5-((dietoxifosforil)metil)-6-fluoro-1H-indol-1,2-dicarboxilato de 1-(terc-butil) 2-etilo (230 mg, 502 µmol, 1.0 eq.) en MeOH (3 mL) y H₂O (1 mL) se agregó LiOH·H₂O (97.8 mg, 2.51 mmol, 5 eq.). La mezcla se agitó a 25°C durante 16 horas. Después de la finalización, la mezcla de reacción se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con EtOAc (10 mL x 2). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar ácido 1-(terc-butoxicarbonil)-5-((dietoxifosforil)metil)-6-fluoro-1H-indol-2-carboxílico (120 mg, cuant.) como un sólido blanco, que se usó en el siguiente paso directamente sin purificación adicional. LCMS (ESI) m/z = 430 [M+H]⁺.

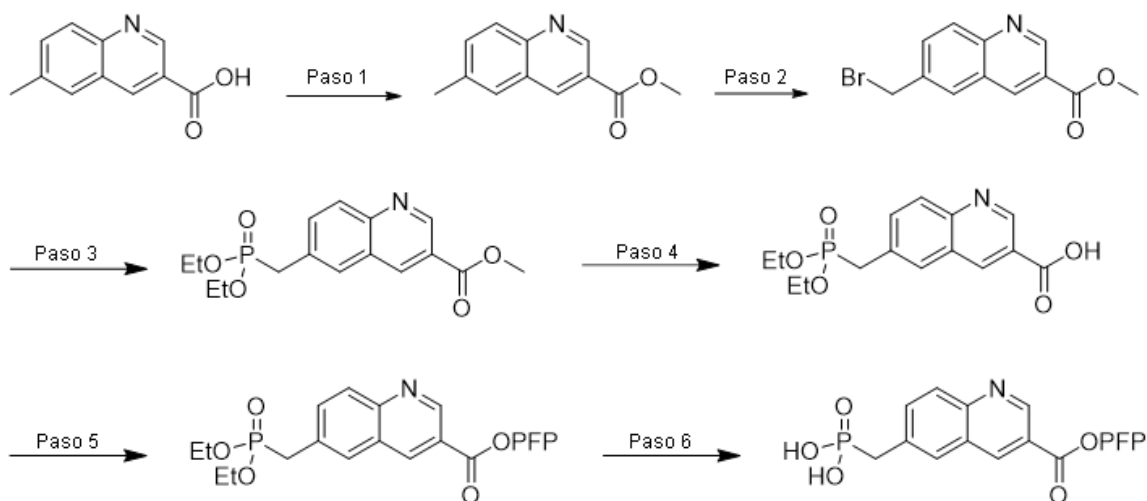
Paso 4: Preparación de 5-((dietoxifosforil)metil)-6-fluoro-1H-indol-2-carboxilato de perfluorofenilo

A una solución de ácido 1-(terc-butoxicarbonil)-5-((dietoxifosforil)metil)-6-fluoro-1H-indol-2-carboxílico (40 mg, 121 µmol, 1 eq.) en DCM (2 mL) se agregaron DCC (49.8 mg, 242 µmol, 2 eq.), DMAP (11.8 mg, 96.8 µmol, 0.8 eq.) y pentafluorofenol (55.5 mg, 302 µmol, 2.5 eq.). La mezcla se agitó a 25°C durante 16 horas. Después de la finalización, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó previamente mediante cromatografía de columna flash sobre gel de sílice y prep-HPLC para proporcionar 5-((dietoxifosforil)metil)-6-fluoro-1H-indol-2-carboxilato de perfluorofenilo (28.0 mg, 56.5 µmol, 47%) como un sólido blanco. LCMS (ESI): m/z = 496 [M+H]⁺.

Paso 5: Preparación de ácido ((6-fluoro-2-((perfluorofenoxi)carbonil)-1H-indol-5-il)metil)fosfónico

A una solución de 5-((dietoxifosforil)metil)-6-fluoro-1H-indol-2-carboxilato de perfluorofenilo (28 mg, 56.5 μ mol, 1 eq.) en DCM (1 mL) se agregó TMSBr (86.4 mg, 565 μ mol, 10 eq.). La mezcla se agitó a 25°C durante 2 horas. Después de la finalización, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó previamente mediante cromatografía de columna flash sobre gel de sílice y prep-HPLC para proporcionar ácido ((6-fluoro-2-[(2,3,4,5,6-pentafluorofenoxi)carbonil]-1H-indol-5-il)metil)fosfónico (13.0 mg, 29.5 μ mol, 52%) como un sólido blanco. LCMS (ESI): m/z = 440 [M+H]⁺.

Síntesis de ácido ((3-((perfluorofenoxi)carbonil)quinolin-6-il)metil)fosfónico:



PASO 1: Preparación de 6-metilquinolina-3-carboxilato de metilo

A una solución de ácido 6-metilquinolina-3-carboxílico (**1**, 220 mg, 1.17 mmol, 1.0 eq.) y K₂CO₃ (322 mg, 2.34 mmol, 2.0 eq.) en DMF (10 mL) se agregó CH₃I (332 mg, 2.34 mmol, 2.0 eq.), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de la finalización, la reacción se diluyó con H₂O (10 mL) y se extrajo con EtOAc (20 mL x 3). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna flash sobre gel de sílice para proporcionar 6-metilquinolina-3-carboxilato de metilo (**2**, 210 mg, 1.04 mmol, 89%) como un sólido amarillo. LCMS (ESI): m/z = 202.1 [M+H]⁺.

PASO 2: Preparación de 6-(bromometil)quinolina-3-carboxilato de metilo

A una solución de 6-metilquinolina-3-carboxilato de metilo (**2**, 210 mg, 1.04 mmol, 1.0 eq.) y NBS (220 mg, 1.24 mmol, 1.2 eq.) en CCl₄ (10 mL) se agregó BPO (25.1 mg, 0.10 mmol, 0.1 eq.) bajo N₂, y la mezcla resultante se agitó a 70°C durante la noche bajo N₂. Después de la finalización,

la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con H₂O (10 mL) y se extrajo con DCM (20 mL x 2). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna flash sobre gel de sílice para proporcionar 6-(bromometil)quinolina-3-carboxilato de metilo (**3**, 225 mg, 803 µmol, 77%) como un sólido blanco. LCMS (ESI): m/z = 280.0 [M+H]⁺.

PASO 3: Preparación de 6-((dietoxifosforil)metil)quinolina-3-carboxilato de metilo

Una solución de 6-(bromometil)quinolina-3-carboxilato de metilo (**3**, 225 mg, 803 µmol, 1.0 eq.) en fosfito de trietilo (5 mL) se agitó a 100°C durante la noche. Después de la finalización, la reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna C18 Biotage® para dar 6-[(dietoxifosforil)metil]quinolina-3-carboxilato de metilo (**4**, 220 mg, 652 µmol, 81%) como un aceite incoloro. LCMS (ESI): m/z = 338.1 [M+H]⁺.

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 9.45 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 4.11-4.05 (m, 4H), 4.04 (s, 3H), 3.38 (d, J = 21.9 Hz, 2H), 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 6H).

PASO 4: Preparación de ácido 6-((dietoxifosforil)metil)quinolina-3-carboxílico

A una solución de 6-[(dietoxifosforil)metil]quinolina-3-carboxilato de metilo (**4**, 220 mg, 652 µmol, 1 eq.) en THF/H₂O (6mL, v/v = 5:1) se agregó LiOH·H₂O (84.9 mg, 1.95 mmol, 3.0 eq.), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de la finalización, la mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo, entonces se neutralizó cuidadosamente con HCl (2 N, aq.) hasta que el pH se ajustó a un pH = 3. La mezcla resultante se extrajo con DCM (10 mL x 3), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL x 2), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, entonces se concentraron bajo presión reducida para proporcionar ácido 6-((dietoxifosforil)metil)quinolina-3-carboxílico (**5**, 180 mg, 556 µmol, 86%) como un sólido amarillo, que se usó en el siguiente paso directamente sin purificación adicional. LCMS (ESI): m/z = 324.1 [M+H]⁺.

PASO 5: Preparación de 6-((dietoxifosforil)metil)quinolina-3-carboxilato de perfluorofenilo

Cloruro de oxalilo (82.3 mg, 649 µmol, 1.5 eq.) se agregó gota a gota a la solución de ácido 6-((dietoxifosforil)metil)quinolina-3-carboxílico (**5**, 140 mg, 433 µmol, 1.0 eq.) en DCM seco (5 mL) y DMF (2 gotas) a 0°C. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente, entonces se agitó durante 2 horas. La reacción se monitoreó mediante pipeteo de una pequeña cantidad de muestra cruda y al apagarla con MeOH para asegurar que cloruro de acilo se ha formado completamente. Después de la finalización, el exceso de cloruro de oxalilo y solvente se removieron bajo presión reducida. El residuo se volvió a disolver en DCM anhidro (5 mL), entonces se agregó a una mezcla de 2,3,4,5,6-pentafluorofenol (143 mg, 779 µmol, 1.8 eq.) y trietilamina (175 mg, 1.73

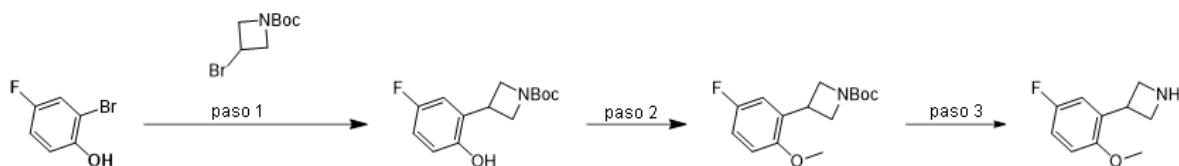
mmol, 4 eq.) en DCM anhidro (2 mL) a 0°C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, y se agitó durante 30 minutos adicionales. El progreso de la reacción se monitoreó mediante LCMS, y después de la finalización, la reacción se apagó al agregar H₂O (10 mL) y se extrajo con DCM (10 mL x 3). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna flash sobre gel de sílice para proporcionar 6-((dietoxifosforil)metil)quinolina-3-carboxilato de perfluorofenilo (**6**, 140 mg, 286 µmol, 66%) como un sólido amarillo. LCMS (ESI): m/z = 490 [M+H]⁺.

PASO 6: Preparación de ácido ((3-((perfluorofenoxi)carbonil)quinolin-6-il)metil)fosfónico

A una solución de 6-((dietoxifosforil)metil)quinolina-3-carboxilato de perfluorofenilo (**6**, 140 mg, 286 µmol, 1.0 eq.) en DCM (5 mL) se agregó TMSBr (1 mL), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después de la finalización, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar ácido ((3-((perfluorofenoxi)carbonil)quinolin-6-il)metil)fosfónico crudo (**7**, 98.0 mg, 226 µmol, 80%) como un sólido amarillo, que se usó en el siguiente paso directamente sin purificación adicional. LCMS (ESI): m/z = 434.1 [M+H]⁺.

Síntesis de bloques de construcción:

Síntesis de 3-(5-fluoro-2-metoxifenil)azetidina



Paso 1: Preparación de 3-(5-fluoro-2-hidroxifenil)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo

Un frasco de reacción que contiene una solución de 3-(5-fluoro-2-hidroxifenil)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (1 g, 0.2 mmol, 1 eq), 3-bromoazetidina-1-carboxilato de terc-butilo (1.24 g, 0.26 mmol, 1.3 eq) Ir[dF(CF₃)ppy]₂(dtbbpy)(PF₆) (1.12 g, 0.002 mmol, 0.01 eq), NiCl₂.dtbbpy (595 mg, 0.003 mmol, 0.015 eq), TTMSS (2.48 g, 0.2 mmol, 1 eq), Na₂CO₃ (2.12 g, 0.4 mmol, 2 eq) en DME (10 mL, 1 M) se selló y se colocó bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó y se irradió con una lámpara LED azul de 30 W (3 cm de distancia), con agua de enfriamiento para mantener la temperatura de reacción a 25°C durante 14 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con EtOAc (100 mL x 2), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (100 mL x 2), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida para dar 3-(5-fluoro-2-hidroxifenil)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (0.7 g, 67% de rendimiento) como un aceite amarillo.

Paso 2: Preparación de 3-(5-fluoro-2-metoxifenil)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo

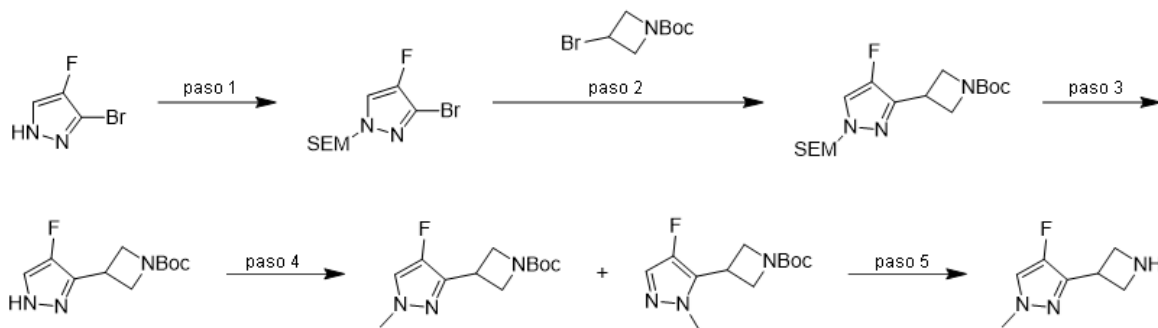
A una solución de 3-(5-fluoro-2-hidroxifenil)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (0.7

g, 2.61 mmol, 1 eq) en acetona (10 mL) se agregó yodometano (0.41 g, 2.87 mmol, 1.1 eq) y carbonato de potasio (0.54 g, 3.9 mmol, 1.5 eq). La mezcla se agitó a 25°C durante 12 horas. La reacción se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con EtOAc (100 mL × 2), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (100 mL × 2), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar 3-(5-fluoro-2-metoxifenil)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (0.3 g, 1.1 mmol, 41% de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS (ESI) m/z = 226.3 [M+H]⁺.

Paso 3: Preparación de 3-(5-fluoro-2-metoxifenil)azetidina

A una solución de 3-(5-fluoro-2-metoxifenil)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (0.3 g, 1.06 mmol, 1 eq) en DCM/TFA=3:1 (2 mL). La mezcla se agitó a 25°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar 3-(5-fluoro-2-metoxifenil)azetidina (0.2 g, crudo) como un sólido blanco. LCMS (ESI) m/z = 182.4 [M+H]⁺.

Síntesis de 3-(azetidin-3-il)-4-fluoro-1-metil-1H-pirazol



Paso 1: Preparación de 3-bromo-4-fluoro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol

A una solución de 3-bromo-4-fluoro-1H-pirazol (1.5 g, 9.1 mmol, 1 eq) en THF (15 mL) se agregó NaH (0.5 g, 13.6 mmol, 1.5 eq) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 0.5 horas, seguido por la adición de SEMCl (2.7 g, 9.9 mmol, 1.1 eq) a 0°C, la mezcla se agitó a 25°C durante 0.5 horas para dar una solución heterogénea con precipitados blancos. La mezcla de reacción se apagó mediante agua (10 mL) a 0°C y se concentró bajo presión reducida para remover el THF. La mezcla se purificó mediante fase inversa (TFA) a liofilizado para dar 3-bromo-4-fluoro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol (2.2 g, 7.5 mmol, 82% de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS (ESI) m/z = 295.2

Paso 2: Preparación de 3-(4-fluoro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-3-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo.

A un frasco de 15 mL equipado con una barra de agitación se agregó 3-bromo-4-fluoro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol (2.0 g, 6.8 mmol, 1 eq), 3-bromoazetidina-1-carboxilato de terc-butilo (1.9 g, 8.1 mmol, 1.2 eq), Ir[dF(CF₃)ppy]₂(dtbpy)(PF₆) (0.8 g, 0.7 mmol, 0.1 eq), NiCl₂·dtbbpy (0.3 g, 0.7 mmol, 0.1 eq), TTMSS (1.7 g, 6.8 mmol, 1 eq), Na₂CO₃ (1.4 g, 13.5 mmol,

2 eq) y DME (20 mL). El frasco se selló y se colocó bajo nitrógeno. La reacción se agitó y se irradió con una lámpara LED azul de 10 W (3 cm de distancia), con agua de enfriamiento para mantener la temperatura de reacción a 25°C durante 14 horas para dar una solución de suspensión marrón. La mezcla de reacción se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante fase inversa (TFA) a liofilizado para dar 3-(4-fluoro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-3-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (0.8 g, 2.2 mmol, 31.8 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS (ESI) m/z = 315.7 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.43 - 7.33 (m, 1H), 5.34 - 5.27 (m, 2H), 4.36 - 4.14 (m, 5H), 3.57 - 3.43 (m, 2H), 1.47 - 1.44 (m, 9H), 0.91 - 0.79 (m, 2H), 0.00 - -0.05 (m, 9H).

Paso 3: Preparación de 3-(4-fluoro-1H-pirazol-3-il)azetidina-1-carboxilato de terc-

10 *butilo*

A una solución de 3-(4-fluoro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-3-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (0.5 g, 1.5 mmol, 1 eq) en THF (1 mL) se agregó una solución de TBAF (7.4 mL, 7.5 mmol, 5 eq) en THF a 25°C, entonces se agitó la mezcla a 50°C durante 12 horas para dar una solución marrón. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante fase inversa (TFA) a liofilizado para dar 3-(4-fluoro-1H-pirazol-3-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (0.3 g, 1.2 mmol, 84% de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS (ESI) m/z = 242.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.41 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 4.34 - 4.24 (m, 2H), 4.20 - 4.12 (m, 2H), 3.92 - 3.77 (m, 1H), 1.45 (s, 9H)

Paso 4: Preparación de 3-(4-fluoro-1-metil-1H-pirazol-3-il)azetidina-1-carboxilato de

20 *terc-butilo y 3-(4-fluoro-1-metil-1H-pirazol-5-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo*

A una solución de 3-(4-fluoro-1H-pirazol-3-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (0.3 g, 1.0 mmol, 1 eq) en THF (3 mL) se agregó Cs_2CO_3 (0.5 g, 1.5 mmol, 1.5 eq), entonces se enfrió a 0°C, entonces yodometano (0.3 g, 2.1 mmol, 2 eq) se agregó a la mezcla a 0°C. Entonces la mezcla se agitó a 25°C durante 2 horas para dar una suspensión blanca. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante prep-HPLC (columna: Welch Xtimate C18 150 X 25 mm X 5 μ m; fase móvil: agua (TFA) - ACN; B%: 32% a 52%, 10 minutos) entonces se liofilizó para dar 3-(4-fluoro-1-metil-1H-pirazol-3-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (80 mg, 0.3 mmol, 30% de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS (ESI) m/z = 200.0 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.26 (s, 1H), 4.30 (m, 2H), 4.22 (m, 2H), 3.91 - 3.87 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 1.51 (s, 9H). Adicionalmente, 3-(4-fluoro-1-metil-1H-pirazol-5-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (40 mg, 0.1 mmol, 15% de rendimiento) se aisló como un aceite amarillo. LCMS (ESI) m/z = 256.0 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.26 (s, 1H), 4.33 - 4.25 (m, 2H), 4.24 - 4.16 (m, 2H), 3.87 - 3.77 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 1.45 (s, 9H)

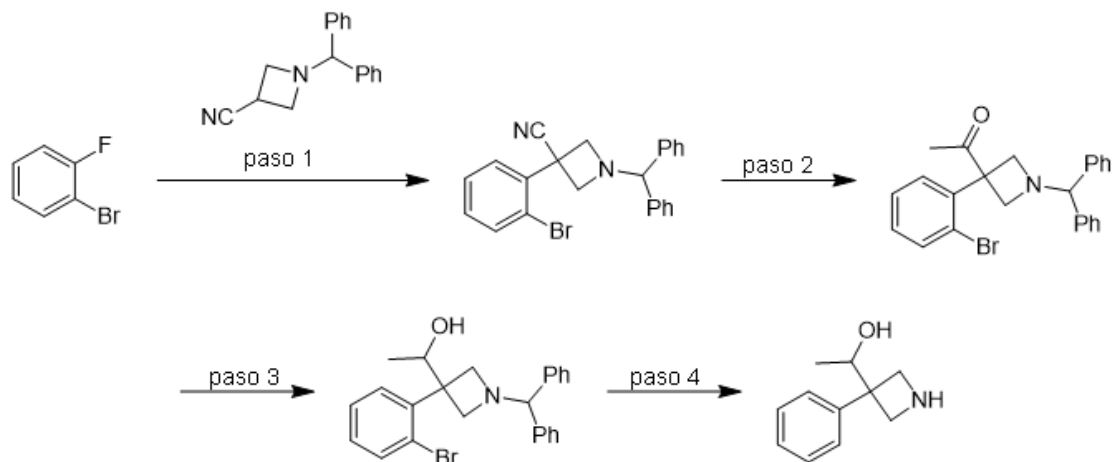
Paso 5: Preparación de 3-(azetidin-3-il)-4-fluoro-1-metil-1H-pirazol

35 A una solución de 3-(4-fluoro-1-metil-1H-pirazol-3-il)azetidina-1-carboxilato de terc-

butilo (60 mg, 0.2 mmol, 1 eq) en DCM (1 mL) se agregó TFA (0.3 mL). Entonces la mezcla se agitó a 25°C durante 1 hora para dar una solución amarilla. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar 3-(azetidin-3-il)-4-fluoro-1-metil-1H-pirazol (60.0 mg) como un aceite amarillo. LCMS (ESI) m/z = 156.1 $[M+H]^+$.

5

Síntesis de 1-(3-fenilazetidin-3-il)etan-1-ol



Paso 1: Preparación de 3-(2-bromofenil)-1-(difenilmetil)azetidina-3-carbonitrilo.

A una solución enfriada (0°C) de 1-bromo-2-fluorobenceno (10 g, 57 mmol, 1.0 eq) y 1-(difenilmetil)azetidina-3-carbonitrilo (14 g, 57 mmol, 1.0 eq) en THF (120 mL) se agregó una solución de KHMDS (85 mL, 85 mmol, 1.5 eq) en THF. La mezcla se agitó y se calentó a 25°C durante 12 horas para dar una solución marrón. La mezcla de reacción se apagó mediante H₂O (50 mL) a 0°C y se extrajo con EtOAc 150 mL (50 mL × 3), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna para dar 3-(2-bromofenil)-1-(difenilmetil)azetidina-3-carbonitrilo (5.0 g, 12.4 mmol, 22% de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3.45 (d, J=8.0 Hz, 2H), 3.98 (d, J=8.0 Hz, 2H), 4.55 (s, 1H), 7.23 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.32 (t, J=8.0 Hz, 5H), 7.40 - 7.49 (m, 6H), 7.69 (d, J=8.0 Hz, 1H).

15

Paso 2: Preparación de 1-[3-(2-bromofenil)-1-(difenilmetil)azetidin-3-il]etan-1-ona

A una solución de 3-(2-bromofenil)-1-(difenilmetil)azetidina-3-carbonitrilo (4.5 g, 11 mmol, 1.0 eq) en THF (30 mL) se agregó una solución de bromuro de metilmagnesio (2.7 g, 22 mmol, 2.0 eq) a 0°C. Entonces la mezcla se agitó y se calentó a 40°C durante 12 horas. La mezcla de reacción se apagó mediante agua (100 mL) a 0°C y se extrajo con EtOAc (100 mL × 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (200 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna para dar 1-[3-(2-bromofenil)-1-(difenilmetil)azetidin-3-il]etan-1-ona (1.8 g, 3.7 mmol, 38% de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.57 (m, 1H), 7.49 (d, J=8.0 Hz, 4H), 7.31 - 7.38 (m, 5H), 7.26 (s, 4H), 4.44 (s, 1H), 4.07 (d, J=8.0 Hz, 2H), 3.48 (d, J=8.0 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H).

20

25

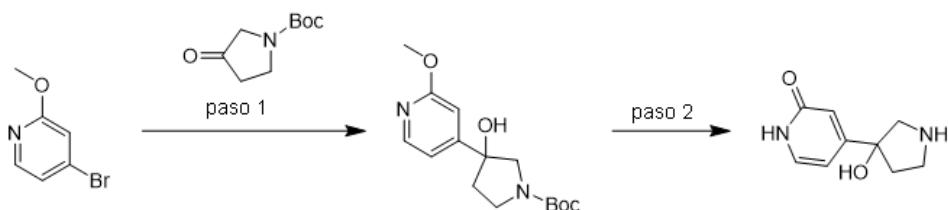
Paso 3: Preparación de 1-[3-(2-bromofenil)-1-(difenilmetil)azetidín-3-il]etan-1-ol

A una solución de 1-[3-(2-bromofenil)-1-(difenilmetil)azetidín-3-il]etan-1-ona (1.8 g, 3.7 mmol, 1.0 eq) en EtOH (20 mL) se agregó NaBH₄ (828 mg, 22 mmol, 6.0 eq) a 0°C. La mezcla se agitó a 25°C durante 4 horas para dar una suspensión. La mezcla de reacción se apagó mediante MeOH (50 mL) a 0°C, después de agitar 2 horas, la mezcla se concentró para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna para dar 1-[3-(2-bromofenil)-1-(difenilmetil)azetidín-3-il]etan-1-ol (1.4 g, 3.3 mmol, 92% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI) m/z = 423.9 [M+H]⁺.

Paso 4: Preparación de 1-(3-fenilazetidín-3-il)etan-1-ol

A una solución de 1-[3-(2-bromofenil)-1-(difenilmetil)azetidín-3-il]etan-1-ol (0.75 g, 1.8 mmol, 1.0 eq) en MeOH (10 mL) se agregó Pd/C (0.4 g) bajo N₂, entonces la mezcla se agitó a 25°C durante 24 horas bajo H₂(103.42 kPa (15 Psi)) para dar una suspensión negra. La mezcla de reacción se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar 1-(3-fenilazetidín-3-il)etan-1-ol (0.35 g, crudo) como un sólido verde. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.37 (d, J=8.0 Hz, 2H) 7.30 (d, J=8.0 Hz, 1H) 7.15 - 7.20 (m, 2H) 4.29 - 4.35 (m, 1H) 4.24 (s, 1H) 4.17 - 4.22 (m, 1H) 3.99 (d, J=12.0 Hz, 1H) 3.86 - 3.94 (m, 1 H) 0.75 (d, J=8.0 Hz, 3H).

Síntesis de 4-(3-hidroxi-3-(2-metoxipiridin-4-il)pirrolidina-1-carboxilato de



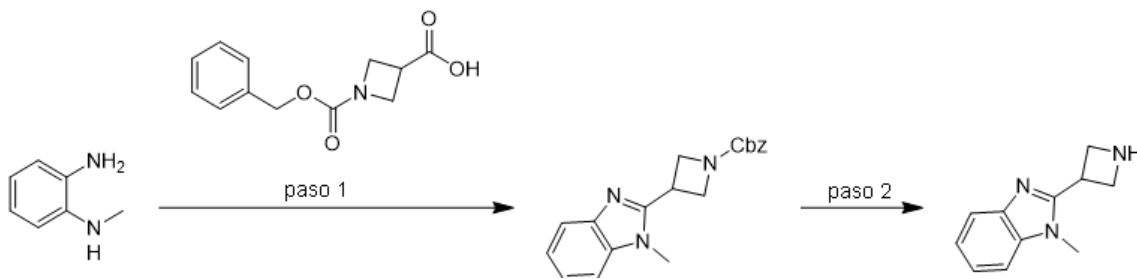
Paso 1: Preparación de 3-hidroxi-3-(2-metoxipiridin-4-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

A una solución enfriada (-40°C) (bajo N₂) de 4-bromo-2-metoxipiridina (1.5 g, 8.0 mmol) en THF (10 mL) se agregó n-BuLi (7.2 mL, 18 mmol). La mezcla se agitó a -40°C durante 2 horas, seguido por la adición de 3-oxopirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (1.5 g, 8.0 mmol). La mezcla se agitó a -40°C durante 30 minutos, se dejó calentar a 20°C durante 12 horas. La mezcla anaranjada resultante se apagó mediante H₂O (50 mL), entonces se extrajo con EtOAc (80 mL × 3), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (80 mL × 3), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna para dar 3-hidroxi-3-(2-metoxipiridin-4-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (0.40 g, 1.36 mmol, 17% de rendimiento) como un aceite amarillo. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.09 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.64 - 3.50 (m, 4H), 2.38 - 2.27 (m, 1H), 2.13 - 2.05 (m, 1H), 1.48 (d, J = 7.6 Hz, 9H).

Paso 2: Preparación de 4-(3-hidroxi-3-(2-metoxipiridin-4-il)pirrolidina-1-carboxilato de

A una solución de 3-hidroxi-3-(2-metoxipiridin-4-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (0.1 g, 0.40 mmol) se agregó HBr/AcOH (3 mL). La mezcla se agitó a 80°C durante 12 horas para dar una solución amarilla. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar 4-(3-hidroxipirrolidin-3-il)piridin-2(1H)-ona (0.10 g, crudo) como un aceite negro. LCMS (ESI) m/z = 181.0 $[M+H]^+$.

Síntesis de 2-(azetidín-3-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol



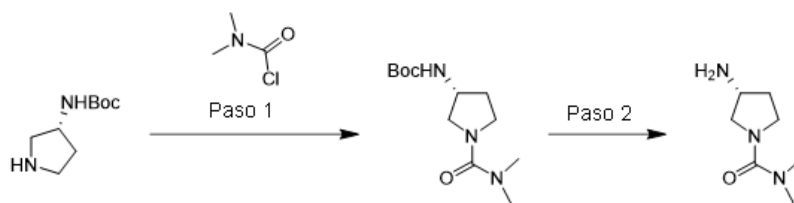
Paso 1: Preparación de 3-(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)azetidina-1-carboxilato de bencilo

A una solución de N1-metilbenceno-1,2-diamina (0.73 g, 6.0 mmol, 1.4 eq) y ácido 1-[(benciloxi)carbonil]azetidina-3-carboxílico (1 g, 4.3 mmol, 1 eq) en THF (20 mL) se agregó secuencialmente EDCI (0.98 g, 5.1 mmol, 1.2 eq) y N,N-diisopropiletilamina (1.6 g, 13 mmol, 3 eq) y 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (0.69 g, 5.1 mmol, 1.2 eq). La mezcla se agitó a 25°C durante 18 horas. la solución de reacción se concentró. El residuo se disolvió en ácido acético (10 mL). Después de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice para dar 3-(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)azetidina-1-carboxilato de bencilo (1.3 g, 4.0 mmol, 70% de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) m/z = 322.1 $[M+H]^+$.

Paso 2: Preparación de 2-(azetidín-3-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol

A una solución de 3-(1-metil-1H-1,3-benzodiazol-2-il)azetidina-1-carboxilato de bencilo (1.30 g, 4.0 mmol, 1 eq) en MeOH (20 mL) se agregó Pd/C (0.40 g) bajo N_2 , la mezcla se agitó a 25°C bajo H_2 (103.42 kPa (15 Psi)) durante 16 horas para dar una mezcla negra. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida para dar 2-(azetidín-3-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol (0.9 g crudo) como un sólido negro. LCMS (ESI) m/z = 188.2 $[M+H]^+$.

Síntesis de (R)-3-amino-N,N-dimetilpirrolidina-1-carboxamida



Paso 1: Preparación de (1-(dimetilcarbamoyl)pirrolidin-3-il)carbamato de (R)-terc-

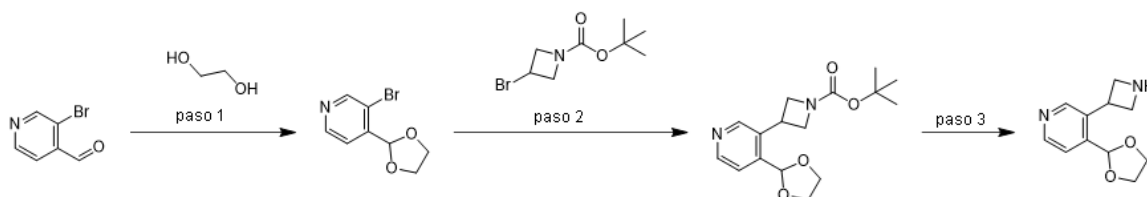
butilo

A una solución de N-[(3R)-pirrolidin-3-il]carbamato de terc-butilo (300 mg, 1.61 mmol, 1 eq) en cloruro de metileno (3 mL) se agregó trietilamina (488 mg, 4.83 mmol, 3 eq) se agitó a 25°C durante 10 minutos. La mezcla se enfrió subsecuentemente a 0°C y cloruro de dimetilcarbámico (207 mg, 1.93 mmol, 1.2 eq) se agregó gota a gota a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 1 hora para dar una suspensión blanca. La mezcla se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con EtOAc (10 mL × 2), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (10 mL × 2), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice para dar (1-(dimetilcarbamoil)pirrolidin-3-il)carbamato de (R)-terc-butilo (0.3 g, 0.99 mmol, 62% de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS (ESI) m/z = 257.9 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.24 - 4.06 (m, 1H), 3.58 (dd, J = 6.0, 10.9 Hz, 1H), 3.46 - 3.46 (m, 1H), 3.53 - 3.46 (m, 1H), 3.46 - 3.37 (m, 1H), 3.24 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 2.84 (s, 6H), 2.08 (dd, J = 5.6, 12.9 Hz, 1H), 1.87 - 1.73 (m, 1H), 1.45 (s, 9H).

Paso 2: Preparación de (R)-3-amino-N,N-dimetilpirrolidina-1-carboxamida (2).

A una solución de (1-(dimetilcarbamoil)pirrolidin-3-il)carbamato de (R)-terc-butilo (150 mg, 0.58 mmol, 1 eq) en cloruro de metileno (3 mL) se agregó TFA (1 mL) y la mezcla se agitó a 25°C durante 1 hora. La suspensión amarilla se concentró bajo presión reducida para dar (R)-3-amino-N,N-dimetilpirrolidina-1-carboxamida (150 mg, crudo) como un aceite amarillo. LCMS (ESI) m/z = 158.0 [M+H]⁺.

Síntesis de 3-(azetidin-3-il)-4-(1,3-dioxolan-2-il)piridina

**Paso 1: Preparación de 3-bromo-4-(1,3-dioxolan-2-il)piridina**

A una solución de 3-bromoisonicotinaldehído (1 g, 5.4 mmol, 1 eq) en tolueno (15 mL) se agregó ácido 4-metilbenceno-1-sulfónico (0.28 g, 1.62 mmol, 0.30 eq) y etano-1,2-diol (0.66 g, 11 mmol, 2 eq). La mezcla se agitó a 110°C durante 12 horas para dar una solución limpia amarilla. La mezcla se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice para dar 3-bromo-4-(1,3-dioxolan-2-il)piridina (0.80 g, 3.48 mmol, 65% de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.71 - 8.68 (m, 1H), 8.51 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.99 (s, 1H), 4.13 - 4.08 (m, 2H), 4.07 - 4.03 (m, 2H).

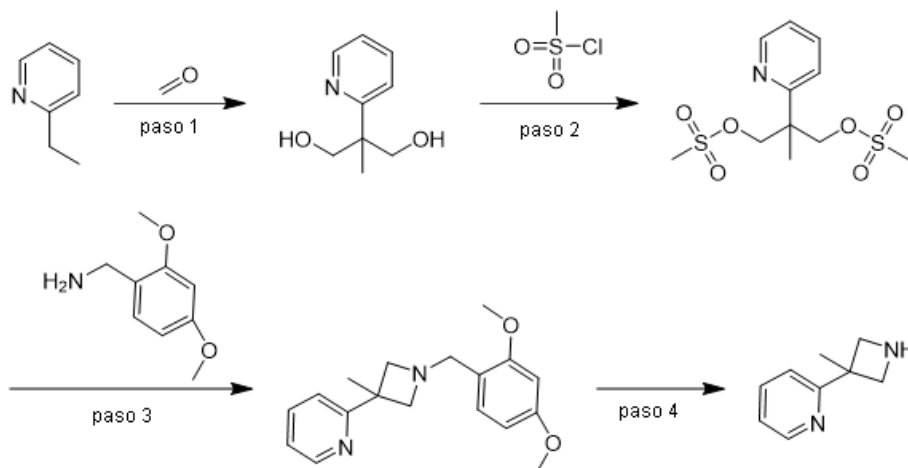
Paso 2: Preparación de 3-(4-(1,3-dioxolan-2-il)piridin-3-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo

A una solución de 3-bromo-4-(1,3-dioxolan-2-il)piridina (0.20 g, 0.87 mmol, 1 eq) en DME (5 mL) se agregó 3-bromoazetidina-1-carboxilato de terc-butilo (0.26 g, 1.1 mmol, 1.3 eq), Ir[dF(CF₃)ppy]₂(dtbbpy)(PF₆) (11 mg, 8.7 μmol, 0.010 eq), NiCl₂·dtbbpy (5.2 mg, 13 μmol, 0.015 eq), TTMSS (0.22 g, 0.87 mmol, 1 eq) y Na₂CO₃ (0.18 g, 1.7 mmol, 2 eq). La mezcla se agitó a 25°C durante 14 horas. La solución roja homogénea resultante se concentró bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con EtOAc (20 mL × 2), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (20 mL × 2), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo, el residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice para dar 3-(4-(1,3-dioxolan-2-il)piridin-3-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 0.33 mmol, 37% de rendimiento) como aceite amarillo. LCMS (ESI) m/z = 307.1 [M+H]⁺.

Paso 3: Preparación de 3-(azetidín-3-il)-4-(1,3-dioxolan-2-il)piridina

A una solución de 3-(4-(1,3-dioxolan-2-il)piridin-3-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (0.10 g, 0.33 mmol, 1 eq) en DCM (1 mL) se agregó TFA (0.30 mL). La mezcla se agitó a 25°C durante 30 minutos para dar una solución limpia amarilla y la mezcla de reacción se concentró subsecuentemente bajo presión reducida para dar 3-(azetidín-3-il)-4-(1,3-dioxolan-2-il)piridina (0.10 g, crudo) como sólido amarillo.

Síntesis de 2-(3-metilazetidín-3-il)piridina



Paso 1: Preparación de 2-metil-2-(piridin-2-il)propano-1,3-diol

Una solución de 2-etilpiridina (25 g, 0.23 mol, 1.0 eq) en formaldehído (188 mL, 2.3 mol, 10 eq, 37% de solución acuosa) se agitó a 140°C durante 68 horas bajo N₂. La mezcla se filtró y el filtrado se purificó mediante fase inversa (sistema básico) a liofilizado para dar 2-metil-2-(piridin-2-il)propano-1,3-diol deseado (0.38 g, 2.3 mmol, 0.98% de rendimiento) como un aceite incoloro. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.59 - 8.45 (m, 1H), 7.78 (dt, J = 2.0, 8.0 Hz, 1H), 7.55 - 7.45 (m, 1H), 7.33 - 7.21 (m, 1H), 3.87 - 3.83 (m, 4H), 1.33 (s, 3H).

Paso 2: Preparación de 3-(metanosulfonilo)-2-metil-2-(piridin-2-il)propilmetanosulfonato

A una solución enfriada (0°C) de 2-metil-2-(piridin-2-il)propano-1,3-diol (0.5 g, 3.0 mmol, 1.0 eq) trietilamina (1.5 g, 15 mmol, 5.0 eq) en DCM (10 mL) se agregó MsCl (1.4 g, 12 mmol, 4.0 eq) en una forma gota a gota. Después de agitación de 1 hora, la suspensión amarilla resultante se apagó mediante agua helada (20 mL) y entonces se extrajo con DCM (30 mL × 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ saturado (30 mL), salmuera saturada (40 mL × 2), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna para dar metanosulfonato de 3-(metanosulfonilo)-2-metil-2-(piridin-2-il)propilo (0.6 g, crudo) como un aceite amarillo. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.67 - 8.46 (m, 1H), 7.73 (dt, J = 1.6, 7.6 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.26 - 7.20 (m, 1H), 4.67 - 4.51 (m, 4H), 2.96 (s, 6H), 1.51 (s, 3H).

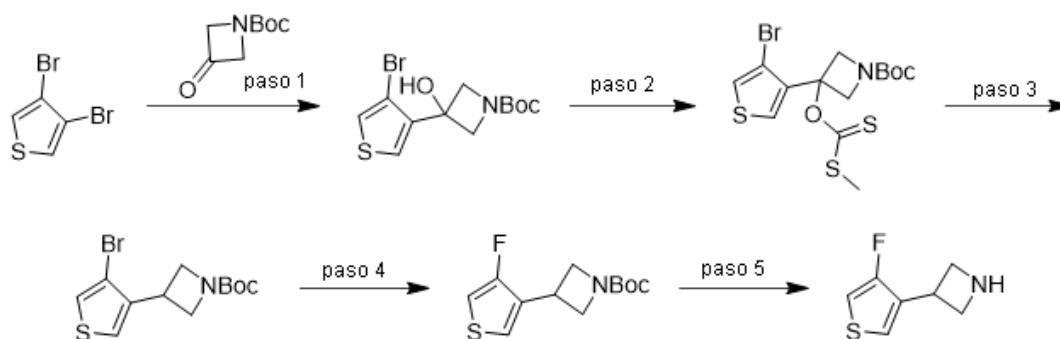
Paso 3: Preparación de 2-(1-(2,4-dimetoxibencil)-3-metilazetidín-3-il)piridina

A una solución de metanosulfonato de 3-(metanosulfonilo)-2-metil-2-(piridin-2-il)propilo (0.42 g, 1.3 mmol, 1 eq) en MeCN (6 mL) se agregó 1-(2,4-dimetoxifenil)metanamina (0.26 g, 1.5 mmol, 1.2 eq) y etilbis(propan-2-il)amina (0.5 g, 3.9 mmol, 3.0 eq). La mezcla se agitó a 80°C durante 12 horas para obtener una solución amarilla. La reacción se concentró al vacío para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice para obtener producto 2-(1-(2,4-dimetoxibencil)-3-metilazetidín-3-il)piridina (0.33 g, 1.1 mmol, 86.1% de rendimiento) como un aceite amarillo. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.62 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.69 (dt, J = 2.0, 7.6 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.24 - 7.16 (m, 2H), 6.50 (dd, J = 2.4, 8.4 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.27 - 4.06 (m, 4H), 3.85 - 3.79 (m, 6H), 2.84 (s, 2H), 1.80 (s, 3H).

Paso 4: Preparación de 2-(3-metilazetidín-3-il)piridina

A una suspensión de 2-(1-(2,4-dimetoxibencil)-3-metilazetidín-3-il)piridina (0.25 g, 0.84 mmol, 1.0 eq) en MeCN/H₂O (20 mL) se agregó tetranitrato de λ⁴-cerio(4+) bis(ácido nítrico) diamina (2.8 g, 5.0 mmol, 6 eq). La mezcla se agitó a 60°C durante 4 horas para dar una solución amarilla. La mezcla se filtró y el filtrado se purificó mediante fase inversa (sistema TFA) a liofilizada para dar 2-(3-metilazetidín-3-il)piridina (0.13 g, 0.84 mmol, 90% de rendimiento) como un sólido amarillo. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.75 - 8.66 (m, 1H), 8.11 (dt, J = 2.0, 8.0 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.62 - 7.50 (m, 1H), 4.64 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 4.21 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 1.82 (s, 3H).

Síntesis de 3-(4-fluorotiofen-3-il)azetidina



Paso 1: Preparación de 3-(4-bromotiofen-3-il)-3-hidroxiazetidina-1-carboxilato de terc-butilo

Una solución de 3,4-dibromotiofeno (10 g, 41.3 mmol, 1 eq) en THF (100 mL) se enfrió a -78°C bajo N₂. A la mezcla se agregó lentamente butilitio (18 mL, 45.4 mmol, 1 eq). La mezcla se agitó a -78°C durante 10 minutos. A la mezcla se agregó solución de 3-oxoazetidina-1-carboxilato de terc-butilo (7.77 g, 45.4 mmol, 1.2 eq) en THF (100 mL) gota a gota durante 30 minutos. La mezcla se agitó a -78°C durante 2 horas y se calentó subsecuentemente a 0°C. La mezcla de reacción se apagó mediante NH₄Cl saturado (50 mL), entonces se diluyó con agua (200 mL) y se extrajo con EtOAc (200 mL × 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (200 mL × 2), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice para dar 3-(4-bromotiofen-3-il)-3-hidroxiazetidina-1-carboxilato de terc-butilo (4.40 g, 13.1 mmol, 31.8% de rendimiento) como amarillo. LCMS (ESI) m/z = 357.8 [M+H]⁺.

Paso 2: Preparación de 3-(4-bromotiofen-3-il)-3-(((metiltio)carbonotioil)oxi)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo

A una solución enfriada (0°C) de 3-(4-bromotiofen-3-il)-3-hidroxiazetidina-1-carboxilato de terc-butilo (5 g, 14.9 mmol, 1 eq) en THF (50 mL) bajo N₂ se agregó NaH (1.78 g, 44.7 mmol, 3 eq). La mezcla se agitó a 25°C durante 1.5 horas, subsecuentemente se enfrió a 0°C y CS₂ (2.04 g, 26.8 mmol, 1.8 eq) se agregó lentamente. La mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora, en seguida se agregó yodometano (4.64 g, 32.7 mmol, 2.2 eq) y se agitó a 25°C. Después de agitar durante 1.5 h, la mezcla de reacción se apagó con NH₄Cl saturado (50 mL). La reacción se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con DCM (100 mL × 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (100 mL × 2), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice para dar 3-(4-bromotiofen-3-il)-3-(((metiltio)carbonotioil)oxi)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (4.50 g, 10.6 mmol, 71.2% de rendimiento) como un sólido blanco.

Paso 3: Preparación de 3-(4-bromotiofen-3-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo

A una solución de 3-(4-bromotiofen-3-il)-3-(((metiltio)carbonotioil)oxi)azetidina-1-

carboxilato de terc-butilo (1 g, 2.35 mmol, 1 eq) en tolueno (10 mL) se agregó 2-[(1E)-2-(1-ciano-1-metiletil)diazén-1-il]-2-metilpropanonitrilo (38.5 mg, 235 μ mol, 0.1 eq) e hidruro de tributilestaño (1.03 g, 3.52 mmol, 1.5 eq). La mezcla se agitó a 25°C durante 12 horas. La reacción se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con EtOAc (100 mL $\times$ 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (100 mL $\times$ 2), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, Éter de petróleo/EtOAc = 10: 1 a 3: 1) para dar 3-(4-bromotiofen-3-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (0.5 g, 1.57 mmol, 66.9% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI) m/z = 263.9 [M+H]⁺.

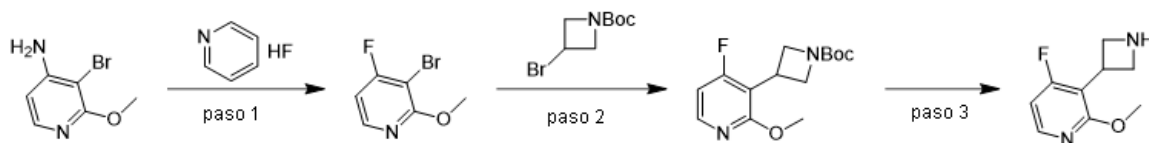
Paso 4: Preparación de 3-(4-fluorotiofen-3-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo

A una solución de 3-(4-bromotiofen-3-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (0.2 g, 628 μ mol, 1 eq) en THF (4 mL) se agregó N-(bencenosulfonil)-N-fluorobencenosulfonamida (472 mg, 1.50 mmol, 2.4 eq) y butilitio (0.5 mL, 1.38 mmol, 2.2 eq). La mezcla se agitó a -78°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se apagó mediante NH₄Cl saturado (50 mL). La reacción se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL $\times$ 2), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (50 mL $\times$ 2), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna para dar 3-(4-fluorotiofen-3-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 388 μ mol, 62.1% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI) m/z = 257.8 [M+H]⁺.

Paso 5: Preparación de 3-(4-fluorotiofen-3-il)azetidina

A una solución de 3-(4-fluorotiofen-3-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 388 μ mol, 1 eq) en DCM/TFA=3:1 (2 mL). La mezcla se agitó a 25°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar 3-(4-fluorotiofen-3-il)azetidina (80 mg, crudo) como un aceite amarillo. LCMS (ESI) m/z = 158.1 [M+H]⁺.

Síntesis de 3-(azetidin-3-il)-4-fluoro-2-metoxipiridina



Paso 1: Preparación de 3-bromo-4-fluoro-2-metoxipiridina

Una mezcla de 3-bromo-2-metoxipiridin-4-amina (500 mg, 2.5 mmol, 1 eq) en sal de hidrófluoruro de piridina (4 mL) se agitó a -10°C. A la mezcla se le agregó nitrito de sodio (253 mg, 3.7 mmol, 1.5 eq) en porciones (10 lotes) a la solución a 0°C. Entonces la mezcla se agitó a 60°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se ajustó a un pH = 7 a 8 por la solución acuosa de Na₂CO₃ 1N a 20°C, entonces se extrajo con EtOAc (40 mL $\times$ 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (40 mL $\times$ 2), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna para

dar el compuesto 3-bromo-4-fluoro-2-metoxipiridina (300 mg, 1.5 mmol, 59% de rendimiento) como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.03 (dd, J = 5.6, 7.6 Hz, 1H), 6.72 (dd, J = 5.6, 7.2 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H).

Paso 2: Preparación de 3-(4-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)azetidina-1-carboxilato de terc-

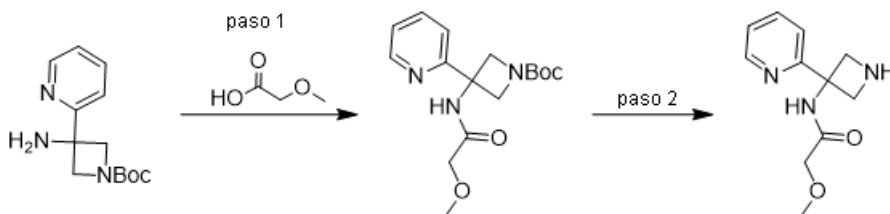
5 *butilo*

A un frasco de 15 mL equipado con una barra de agitación se agregó 3-bromo-4-fluoro-2-metoxipiridina (41 mg, 0.19 mmol, 1 eq), 3-bromoazetidina-1-carboxilato de terc-butilo (61 mg, 0.26 mmol, 1.3 eq), carbonato de sodio (42 mg, 0.39 mmol, 2 eq), 1,1,1,3,3,3-hexametil-2-(trimetilsilil)trisilano (49 mg, 0.19 mmol, 1.0 eq), $\text{Ir}[\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy}]_2(\text{dtbpy})(\text{PF}_6)$ (2.2 mg, 2.0 μmol , 0.01 eq), $\text{NiCl}_2 \cdot \text{dtbbpy}$ (1.2 mg, 3.0 μmol , 0.02 eq) en DME (2 mL). El frasco se selló y se colocó bajo nitrógeno. La reacción se agitó y se irradió con una lámpara LED azul de 10 W (3 cm de distancia), con agua de enfriamiento para mantener la temperatura de reacción a 25°C durante 14 horas. La mezcla se concentró bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante prep-TLC para dar el compuesto 3-(4-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (20 mg, 71 μmol , 36% de rendimiento) como un aceite incoloro. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.95 - 7.91 (m, 1H), 6.60 - 6.57 (m, 1H), 4.14 (d, J = 8.0 Hz, 4H), 3.98 - 3.96 (m, 1H), 3.92 - 3.89 (m, 3H), 1.40 (s, 9H).

Paso 3: Preparación de 3-(azetidín-3-il)-4-fluoro-2-metoxipiridina

A mezcla de 3-(4-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (20 mg, 71 μmol , 1 eq) en cloruro de metileno (0.6 mL) y TFA (0.2 mL) se agitó a 20°C durante 0.5 horas. La mezcla se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto 3-(azetidín-3-il)-4-fluoro-2-metoxipiridina (20 mg, crudo) como un aceite incoloro. LCMS (ESI) m/z = 183.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Síntesis de 2-metoxi-N-(3-(piridin-2-il)azetidín-3-il)acetamida



25 *Paso 1: Preparación de 3-(2-metoxiacetamido)-3-(piridin-2-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo*

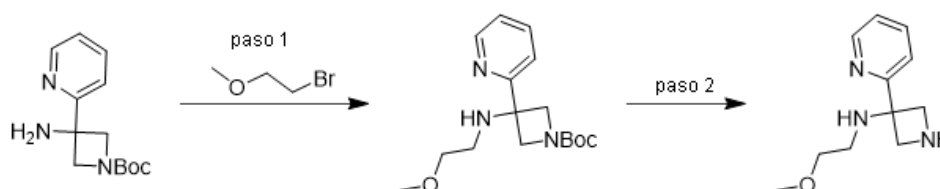
A una solución de 3-amino-3-(2-piridil)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (150 mg, 601 μmol , 1 eq), ácido 2-metoxi acético (108 mg, 1.20 mmol, 92 μL , 2 eq) en DMF (2 mL) se agregó HATU (251 mg, 661 μmol , 1.1 eq) y DIEA (233 mg, 1.80 mmol, 314 μL , 3 eq). La mezcla se agitó a 30 25°C durante 1 hora para dar una solución incolora. La mezcla se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con EtOAc (20 mL $\times$ 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL $\times$ 3), se

secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna para dar 3-[(2-metoxiacetil)amino]-3-(2-piridil)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (150 mg, 457 μmol , 76% de rendimiento) como un sólido blanquecino. LCMS: (ES+) $m/z = 322.3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5 *Paso 2: Preparación de 2-metoxi-N-(3-(piridin-2-il)azetidín-3-il)acetamida*

A una solución de 3-[(2-metoxiacetil)amino]-3-(2-piridil)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (150 mg, 466 μmol , 1 *eq*) en DCM (3 mL) se agregó TFA (1 mL). La mezcla se agitó a 25°C durante 1 hora para dar una solución incolora. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar 2-metoxi-N-[3-(2-piridil)azetidín-3-il]acetamida (180 mg, crudo) como un aceite incoloro.

Síntesis de N-(2-metoxietil)-3-(piridin-2-il)azetidín-3-amina



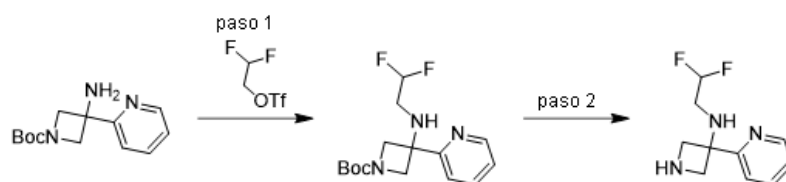
Paso 1: Preparación de 3-((2-metoxietil)amino)-3-(piridin-2-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo

15 A una solución de 3-amino-3-(2-piridil)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (150 mg, 601 μmol , 1 *eq*), 1-bromo-2-metoxi-etano (167 mg, 1.20 mmol, 113 μL , 2 *eq*) en CH_3CN (2 mL) se agregó K_2CO_3 (249 mg, 1.80 mmol, 3 *eq*) y KI (199 mg, 1.20 mmol, 2 *eq*). La mezcla se agitó a 80°C durante 12 horas para dar una solución incolora. La mezcla se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con EtOAc (20 mL $\times$ 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL $\times$ 3), se
20 secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna para dar 3-(2-metoxietilamino)-3-(2-piridil)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 286 μmol , 48% de rendimiento) como un sólido blanquecino. LCMS (ESI) $m/z = 308.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Paso 2: Preparación de N-(2-metoxietil)-3-(piridin-2-il)azetidín-3-amina

25 A una solución de 3-(2-metoxietilamino)-3-(2-piridil)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 286 μmol , 1 *eq*) en DCM (3 mL) se agregó TFA (1 mL). La mezcla se agitó a 25°C durante 2 horas para dar una solución incolora. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar N-(2-metoxietil)-3-(piridin-2-il)azetidín-3-amina (100 mg, crudo) como un aceite incoloro.

30 **Síntesis de N-(2,2-difluoroetil)-3-(piridin-2-il)azetidín-3-amina**



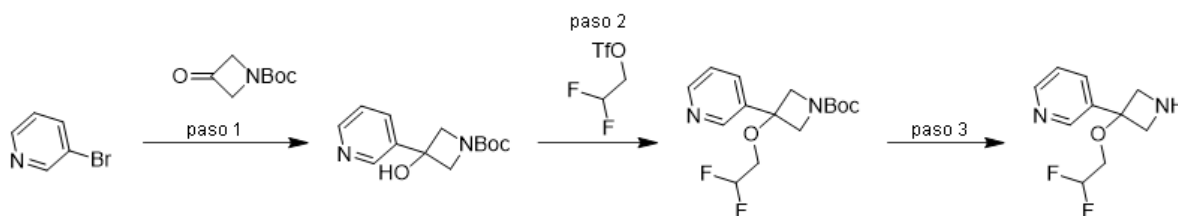
Paso 1: Preparación de 3-((2,2-difluoroetil)amino)-3-(piridin-2-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo

A una solución de 3-amino-3-(piridin-2-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (120 mg, 481 μmol , 1 eq), trifluorometanosulfonato de 2,2-difluoroetil (103 mg, 481 μmol , 1 eq) en CH_3CN (2 mL) se agregó DIEA (124 mg, 962 μmol , 2 eq). La mezcla se agitó a 80°C durante 3 horas para dar una solución incolora. La mezcla se concentró bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna para dar 3-((2,2-difluoroetil)amino)-3-(piridin-2-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (140 mg, 447 μmol , 92% de rendimiento) como un aceite blanquecino. LCMS (ESI) $m/z = 314.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Paso 2: Preparación de N-(2,2-difluoroetil)-3-(piridin-2-il)azetidina-3-amina

A una solución de 3-((2,2-difluoroetil)amino)-3-(piridin-2-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 319 μmol , 1 eq) en DCM (3 mL) se agregó TFA (1 mL). La mezcla se agitó a 25°C durante 2 horas para dar una solución incolora. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar N-(2,2-difluoroetil)-3-(piridin-2-il)azetidina-3-amina (100 mg, crudo) como un aceite incoloro.

Síntesis de 3-(3-(2,2-difluoroetoxi)azetidina-3-il)piridina



Paso 1: Preparación de 3-hidroxi-3-(piridin-3-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo

A una solución enfriada (-25°C) de 3-bromopiridina (0.5 g, 3.16 mmol, 1 eq) en THF (15 mL) se agregó $i\text{PrMgCl}\cdot\text{LiCl}$ (0.5 g, 3.47 mmol, 1.1 eq) lentamente bajo N_2 . La mezcla de reacción se agitó a -25°C durante 0.5 horas. A la mezcla se agregó 3-oxoazetidina-1-carboxilato de terc-butilo (0.54 g, 3.16 mmol, 1 eq) lentamente bajo N_2 . La reacción se agitó durante 40 minutos para dar una solución limpia amarilla. La mezcla de reacción se apagó con NH_4Cl saturado (30 mL) y se extrajo con EtOAc (30 mL $\times$ 3), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (40 mL $\times$ 2), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna para dar 3-hidroxi-3-(piridin-3-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (0.35 g, 1.39 mmol, 44.3% de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS

(ESI) $m/z = 251.21$ $[M+H]^+$.

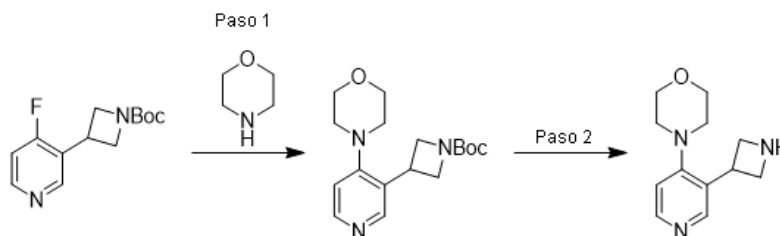
Paso 2: Preparación de 3-(2,2-difluoroetoxi)-3-(piridin-3-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo

A una solución de 3-hidroxi-3-(piridin-3-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (0.35 g, 1.39 mmol, 1 eq) y trifluorometanosulfonato de 2,2-difluoroetilo (0.36 g, 1.66 mmol, 1.2 eq) en THF (8 mL), y la mezcla se enfrió a 0°C, entonces se agregó NaH (0.2 g, 8.34 mmol, 6 eq). La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se apagó con NH₄Cl saturado (30 mL) y se extrajo con EtOAc (30 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (40 mL × 2), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna para dar 3-(2,2-difluoroetoxi)-3-(piridin-3-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (0.31 g, 990 μmol, 71.3% de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) $m/z = 315.2$ $[M+H]^+$.

Paso 3: Preparación de 3-(3-(2,2-difluoroetoxi)azetidín-3-il)piridina

A una solución de 3-(2,2-difluoroetoxi)-3-(piridin-3-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (0.2 g, 636 μmol, 1 eq) en DCM (3 mL) y TFA (1 mL). La mezcla se agitó a 25°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar 3-(3-(2,2-difluoroetoxi)azetidín-3-il)piridina (0.13 g, crudo) como un aceite amarillo. LCMS (ESI) $m/z = 215.0$ $[M+H]^+$.

Síntesis de 4-(3-(azetidín-3-il)piridin-4-il)morfolina



Paso 1: Preparación de 3-(4-morfolinopiridin-3-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo

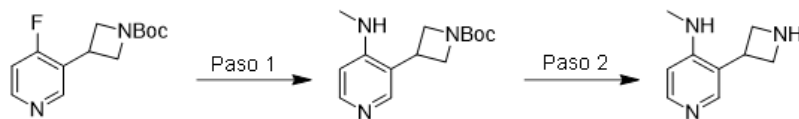
A una solución de 3-(4-fluoropiridin-3-il) azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (0.1 g, 0.4 mmol, 1 eq) en morfolina (1 mL). La mezcla se agitó a 160°C durante 5 horas bajo microondas para dar una solución amarilla. La mezcla se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice para dar 3-(4-morfolinopiridin-3-il) azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (0.1 g, 0.28 mmol, 71% de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS (ESI) $m/z = 320.2$ $[M+H]^+$. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.57 - 8.53 (m, 1H), 8.48 - 8.39 (m, 1H), 6.95 - 6.85 (m, 1H), 4.45 - 4.30 (m, 2H), 4.11 - 4.05 (m, 2H), 3.88 - 3.82 (m, 4H), 3.50 (s, 1H), 2.96 - 2.86 (m, 4H), 1.48 (s, 9H).

Paso 2: Preparación de 4-(3-(azetidín-3-il)piridin-4-il)morfolina.

A una solución de 3-[4-(morfolín-4-il)piridin-3-il] azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (50 mg, 156 μmol, 1 eq) en DCM (1 mL) se agregó TFA (0.5 mL). La mezcla se agitó a 25°C durante

0.5 horas para dar una solución amarilla. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar 4-(3-(azetidin-3-il) piridin-4-il)morfolina (50 mg, crudo) como un aceite amarillo. LCMS (ESI) $m/z = 220.2 [M+H]^+$.

Síntesis de 3-(azetidin-3-il)-N-metilpiridin-4-amina



5

Paso 1: Preparación de 3-(4-(metilamino)piridin-3-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo

A una solución de 3-(4-fluoropiridin-3-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (0.19 g, 0.75 mmol, 1 eq), clorhidrato de metanamina (0.15 g, 2.3 mmol, 3 eq), DIEA (0.29 g, 2.3 mmol, 3 eq) en DMA (2 mL), la mezcla se agitó a 100°C durante 16 horas. La solución de la mezcla se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con EtOAc (10 mL $\times$ 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL $\times$ 3), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice para dar 3-[4-(metilamino)piridin-3-il]azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (0.11 g, 0.42 mmol, 56% de rendimiento) como un aceite amarillo. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.16 - 8.09 (m, 2H), 6.55 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 5.75 (s, 2H), 3.87 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 3.76 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 2.77 (d, $J = 4.6$ Hz, 3H), 1.38 (s, 9H).

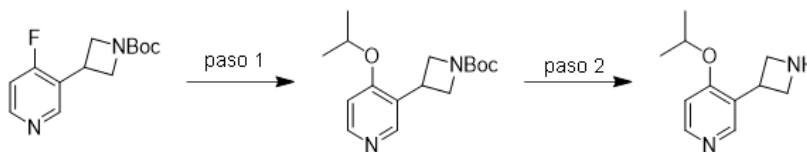
15

Paso 2: Preparación de 3-(azetidin-3-il)-N-metilpiridin-4-amina

A una solución de 3-[4-(metilamino)piridin-3-il]azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (80 mg, 0.30 mmol, 1 eq) en DCM (1.5 mL) se agregó TFA (0.5 mL). Después de agitación a 25°C durante 1 hora, la mezcla se concentró directamente para dar 3-(azetidin-3-il)-N-metilpiridin-4-amina (50 mg, crudo) como un aceite amarillo.

20

Síntesis de 3-(azetidin-3-il)-4-isopropoxipiridina



25

Paso 1: Preparación de 3-(4-isopropoxipiridin-3-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo

A una solución de 3-(4-fluoropiridin-3-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 396 μmol , 1 eq) en alcohol isopropílico (1 mL) se agregó tBuOK (80 mg, 712 μmol , 1.8 eq). La mezcla se agitó a 60°C durante 3 horas. La mezcla se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con EtOAc (20 mL $\times$ 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL $\times$ 3), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar 3-[4-(propan-2-iloxi)piridin-3-il]azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (50 mg, crudo) como un aceite amarillo.

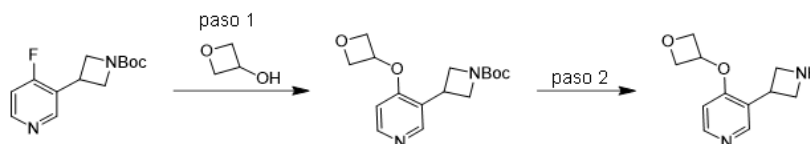
30

il]azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (90 mg, crudo) como un aceite amarillo. LCMS (ESI) m/z = 293.1 $[M+H]^+$.

Paso 2: Preparación de 3-(azetidin-3-il)-4-isopropoxipiridina

A una solución de 3-[4-(propan-2-iloxi)piridin-3-il]azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (90 mg, 307 μmol , 1 *eq*) en cloruro de metileno (1 mL) se agregó TFA (0.3 mL). La mezcla se agitó a 25°C durante 0.5 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar 3-(azetidin-3-il)-4-(propan-2-iloxi)piridina (60.0 mg, crudo) como un aceite amarillo. LCMS (ESI) m/z = 193.1 $[M+H]^+$.

Síntesis de 3-(azetidin-3-il)-4-(oxetan-3-iloxi)piridina



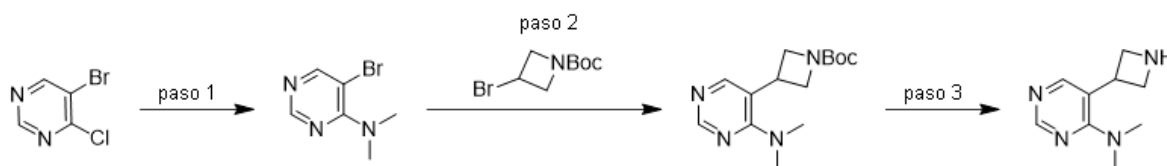
Paso 1: Preparación de 3-(4-(oxetan-3-iloxi)piridin-3-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (1).

A una solución de 3-(4-fluoropiridin-3-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (0.12 g, 0.48 mmol, 1 *eq*) en THF (2 mL) se agregó NaH (36 mg, 1.4 mmol, 3.0 *eq*) en porciones a 0°C, la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos, entonces oxetan-3-ol (35 mg, 0.48 mmol, 1 *eq*) se agregó a la mezcla. La mezcla de reacción se calentó lentamente a 80°C y se agitó durante 1 hora. La reacción se apagó con agua (30 mL) y se extrajo (30 mL $\times$ 3), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar un residuo. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró al vacío para dar producto crudo. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice para dar 3-(4-(oxetan-3-iloxi)piridin-3-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (0.13 g, 0.42 mmol, 90% de rendimiento) se obtuvo como un aceite amarillo. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.40 (s, 1H), 8.39 - 8.35 (m, 1H), 6.33 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.30 - 5.26 (m, 1H), 5.04 - 4.98 (m, 2H), 4.75 - 4.71 (m, 2H), 4.36 - 4.26 (m, 2H), 4.17 - 4.10 (m, 2H), 4.01 - 3.90 (m, 1H), 1.49 - 1.41 (m, 9H)

Paso 2: Preparación de 3-(azetidin-3-il)-4-(oxetan-3-iloxi)piridina

A una solución de 3-(4-(oxetan-3-iloxi)piridin-3-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (0.10 g, 0.33 mmol, 1 *eq*) en DCM (1 mL) se agregó TFA (0.30 mL). La mezcla se agitó a 25°C durante 1 hora para dar una solución amarilla. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar 3-(azetidin-3-il)-4-(oxetan-3-iloxi)piridina (100 mg, crudo) como un aceite amarillo.

Síntesis de 5-(azetidin-3-il)-N,N-dimetilpirimidin-4-amina



Paso 1: Preparación de 5-bromo-N,N-dimetilpirimidin-4-amina

A una solución de 5-bromo-4-cloropirimidina (0.85 g, 4.39 mmol, 1 eq) en THF (4 mL) se agregó dimetilamina (4 mL, 4.39 mmol, 1.0 eq). La mezcla se agitó a 65°C durante 4 horas para dar una mezcla amarilla. La mezcla se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL × 2), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (40 mL × 2), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida para dar 5-bromo-N,N-dimetilpirimidin-4-amina (735 mg, 3.64 mmol, 83% de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS (ESI) m/z = 204.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.38 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 3.24 (s, 6H).

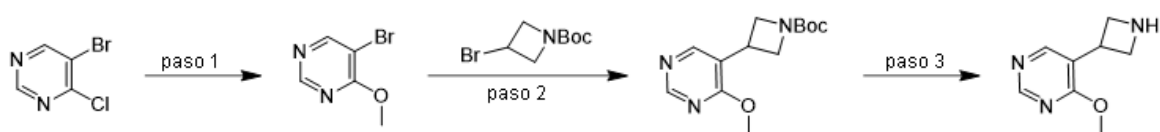
Paso 2: Preparación de 3-(4-(dimetilamino)pirimidin-5-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo

A un frasco de 15 mL equipado con una barra de agitación se agregó 3-bromoazetidina-1-carboxilato de terc-butilo (0.11 g, 0.49 mmol, 1 eq), 5-bromo-N,N-dimetilpirimidin-4-amina (0.10 g, 0.49 mmol, 1 eq), Ir[dF(CF₃)ppy]₂(dtbpy)(PF₆) (2.24 mg, 0.01 eq), NiCl₂·dtbbpy (1.19 mg, 0.015 eq), TTMSS (49.73 mg, 1 eq), Na₂CO₃ (42.40 mg, 2 eq) en DME (2 mL, 0.1 M). El frasco se selló y se colocó bajo nitrógeno. La reacción se agitó y se irradió con una lámpara LED azul de 10 W (3 cm de distancia), con agua de enfriamiento para mantener la temperatura de reacción a 25°C durante 14 horas. La mezcla se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL × 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (40 mL × 2), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante prep-TLC y se concentró bajo presión reducida para dar 3-(4-(dimetilamino)pirimidin-5-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (40 mg, 0.14 mmol, 29% de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS (ESI) m/z = 279.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, ²H₂O) 8.57 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 4.35 - 4.26 (m, 2H), 3.97 - 3.93 (m, 2H), 3.37 - 3.34 (m, 1H), 3.25 (s, 6H), 1.42 (s, 9H).

Paso 3: Preparación de 5-(azetidin-3-il)-N,N-dimetilpirimidin-4-amina

A una solución de 3-(4-(dimetilamino)pirimidin-5-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (40 mg, 0.14 mmol, 1 eq) en cloruro de metileno (0.60 mL) se agregó TFA (0.20 mL). La mezcla se agitó a 25°C durante 1 hora para dar una solución amarilla. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar 5-(azetidin-3-il)-N,N-dimetilpirimidin-4-amina (26 mg, crudo) como un aceite amarillo.

Síntesis de 5-(azetidin-3-il)-4-metoxipirimidina



Paso 1: Preparación de 5-bromo-4-metoxipirimidina

A una solución de 5-bromo-4-cloropirimidina (1 g, 5.16 mmol, 1 eq) en MeOH (10 mL) se agregó tBuOK (694 mg, 6.19 mmol, 1.2 eq), la mezcla se agitó a 25°C durante 2 horas. La mezcla se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con EtOAc (20 mL × 3), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (20 mL × 2), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar un sólido blanco. El residuo se purificó mediante prep-TLC para dar 5-bromo-4-metoxipirimidina (864 mg, 4.57 mmol, 88.6% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI) m/z = 190.1 [M+H]⁺.

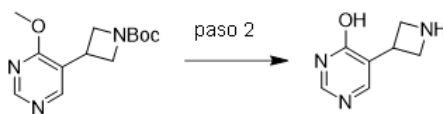
Paso 2: Preparación de 3-(4-metoxipirimidin-5-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo

A un frasco de 60 mL equipado con una barra de agitación se agregó 5-bromo-4-metoxipirimidina (450 mg, 2.38 mmol, 1 eq), 3-bromoazetidina-1-carboxilato de terc-butilo (561 mg, 2.38 mmol, eq), TTMSS (49.8 mg, 200 μmol, 1.0 eq), Na₂CO₃ (504 mg, 4.76 mmol, 2 eq), Ir[dF(CF₃)ppy]₂(dtbpy)(PF₆) (29.5 mg, 23.8 μmol, 0.01 eq), TTMSS (592 mg, 2.38 mmol, 1 eq) en DME (20 mL). El frasco se selló y se colocó bajo nitrógeno. La reacción se agitó y se irradió con una lámpara LED azul de 10 W (3 cm de distancia), con agua de enfriamiento para mantener la temperatura de reacción a 25°C durante 14 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna para dar 3-(4-metoxipirimidin-5-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (350 mg, 1.31 mmol, 55.4% de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS (ESI) m/z = 266.2 [M+H]⁺.

Paso 3: Preparación de 5-(azetidin-3-il)-4-metoxipirimidina

A una solución de 3-(4-metoxipirimidin-5-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (350 mg, 1.31 mmol, 1 eq) en DCM (0.3 mL) y TFA (0.1 mL), la mezcla se agitó a 25°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar 5-(azetidin-3-il)-4-metoxipirimidina (216 mg, crudo) como un aceite amarillo. LCMS (ESI) m/z = 166.2 [M+H]⁺.

Síntesis de 5-(azetidin-3-il)pirimidin-4-ol



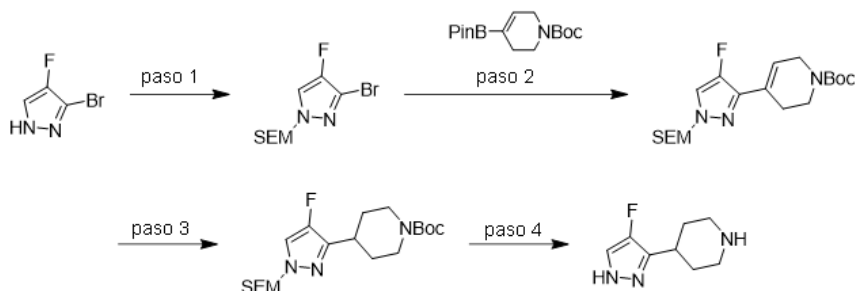
Paso 1: Preparación de 5-(azetidin-3-il)pirimidin-4-ol

A una solución de 3-(4-metoxipirimidin-5-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (0.14 g, 0.53 mmol, 1 eq) en ACN (3 mL) se agregó 40% de HBr/AcOH (1 mL, 0.53 mmol, 1.0 eq) a la mezcla a 25°C, la mezcla se agitó a 70°C durante 12 horas para dar una suspensión amarilla. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida para dar producto crudo como sólidos blancos.

El sólido se trituró por DCM (10 mL× 3), entonces la mezcla se filtró para dar un sólido blanco. El sólido se concentró bajo presión reducida para dar 5-(azetidin-3-il)pirimidin-4-ol (30 mg, crudo) como un sólido blanco. ¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.95 - 8.58 (m, 1H), 8.05 - 7.98 (m, 1H), 8.54 - 7.96 (m, 1H), 4.27 - 4.07 (m, 4H), 3.98 - 3.81 (m, 1H), 2.50 (s, 1H).

5

Síntesis de 4-(4-fluoro-1H-pirazol-3-il)piperidina



Paso 1: Preparación de 3-bromo-4-fluoro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol

A una solución de 3-bromo-4-fluoro-1H-pirazol (1.80 g, 11 mmol, 1 eq) en DMF (18 mL) se agregó NaH (0.34 g, 14 mmol, 1.3 eq) y SEMCl (2.4 g, 14 mmol, 1.3 eq) a 0°C. La mezcla se agitó a 25°C durante 12 horas. La mezcla de reacción se apagó mediante agua helada. La mezcla se diluyó con agua (0 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL × 3), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice para dar 3-bromo-4-fluoro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol (406 mg, 1.4 mmol, 13% de rendimiento) como un aceite incoloro. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.45 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 5.41 (d, J = 1.2 Hz, 2H), 3.57 (dd, J = 7.6, 8.8 Hz, 2H), 0.92 - 0.88 (m, 2H), -0.03 (s, 9H).

Paso 2: Preparación de 4-(4-fluoro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-3-il)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo

A mezcla de 3-bromo-4-fluoro-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirazol (350 mg, 1.18 mmol, 1 eq), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (435 mg, 1.41 mmol, 1.2 eq), paladio(2+) dicloruro de hierro de diclorometano de bis((ciclopenta-1,3-dien-1-il)difenilfosfano) (193 mg, 236 μmol, 0.2 eq) y K₂CO₃ (489 mg, 3.54 mmol, 3.0 eq) en dioxano (3.5 mL) y agua (0.9 mL) se desgasificó y se purgó con N₂ (3 veces). La mezcla se agitó a 60°C durante 2 horas bajo atmósfera de N₂. La mezcla se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con EtOAc (20 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL × 3), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice para dar 4-(4-fluoro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-3-il)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (305 mg, 767 μmol, 65% de rendimiento) como un aceite amarillo. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.35 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.18 (s, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.12 - 4.10 (m, 2H), 3.66 - 3.61 (m, 4H), 2.50 (s, 2H), 1.49

(s, 9H), 0.91 - 0.87 (m, 2H), -0.02 (s, 9H).

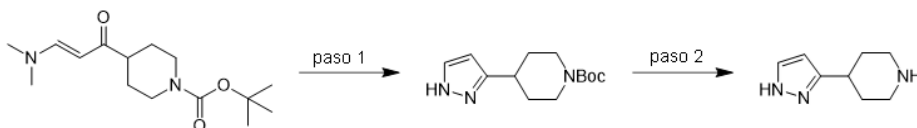
Paso 3: Preparación de 4-(4-fluoro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-3-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

A una solución de 4-(4-fluoro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-3-il)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (300 mg, 754 μ mol, 1.0 eq) en metanol (3 mL) se agregó Pd/C húmedo (10%, 30 mg) bajo atmósfera de N₂. La suspensión se desgasificó y se purgó con H₂ (3 veces). La mezcla se agitó bajo H₂ (103.42 kPa (15 Psi)) a 25°C durante 2 horas. La solución de reacción se filtró y filtrado se concentró bajo presión para dar 4-(4-fluoro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-3-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (230 mg, crudo) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.36 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.85 (s, 2H), 4.19 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 3.55 - 3.50 (m, 1H), 3.34 - 3.28 (m, 2H), 3.13 - 3.05 (m, 1H), 2.91 - 2.79 (m, 2H), 1.77 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 1.48 (s, 9H), 0.89 - 0.85 (m, 2H), -0.02 (s, 9H).

Paso 4: Preparación de 4-(4-fluoro-1H-pirazol-3-il)piperidina

A una solución de 4-(4-fluoro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-3-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 250 μ mol, 1.0 eq) en DCM (1 mL) se agregó TFA (0.3 mL). La mezcla se agitó a 25°C durante 0.5 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar 4-(4-fluoro-1H-pirazol-3-il)piperidina (60 mg, crudo) como un aceite amarillo.

Síntesis de 4-(1H-pirazol-3-il)piperidina



Paso 1: Preparación de 4-(1H-pirazol-3-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

A una solución de 4-[(2E)-3-(dimetilamino)prop-2-enoil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (0.5 g, 1.8 mmol, 1 eq) en EtOH (10 mL) se agregó hidrato de hidrazina (0.13 g, 2.7 mmol, 1.5 eq) a 0°C, la mezcla se agitó a 80°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL $\times$ 2), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (50 mL $\times$ 2), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice para dar 4-(1H-pirazol-3-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (0.4 g, 1.6 mmol, 90 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS (ESI) m/z = 196.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.52 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.13 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 2.86 (ddd, J = 3.7, 8.0, 15.4 Hz, 4H), 2.05 (s, 1H), 2.00 - 1.92 (m, 2H), 1.70 - 1.58 (m, 2H), 1.48 (s, 9H)

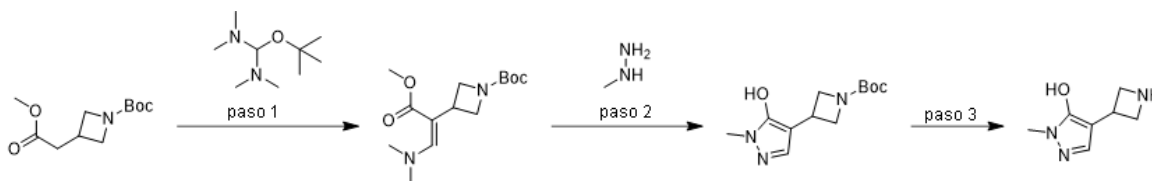
Paso 2: Preparación de 4-(1H-pirazol-3-il)piperidina

A una solución de 4-(1H-pirazol-3-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (50 mg,

0.20 mmol, 1 *eq*) en DCM (0.6 mL) se agregó TFA (0.2 mL), la mezcla se agitó a 25°C durante 10 minutos para dar una solución limpia incolora. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar 4-(1H-pirazol-3-il)piperidina (30 mg, crudo) como un aceite blanco. LCMS (ESI) m/z = 152.0 $[M+H]^+$.

5

Síntesis de 4-(azetidin-3-il)-1-metil-1H-pirazol-5-ol



Paso 1: Preparación de (Z)-3-(1-(dimetilamino)-3-metoxi-3-oxoprop-1-en-2-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo

A una solución de 3-(2-metoxi-2-oxoetil)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (2.5 g, 11 mmol, 1 *eq*), 1-terc-butoxi-N,N,N',N'-tetrametilmetanodiamina (1.9 g, 11 mmol, 1 *eq*) en DMF (20 mL). La mezcla se agitó a 100°C durante 12 horas. La mezcla se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con EtOAc (100 mL $\times$ 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL $\times$ 3), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna para dar 3-[(1Z)-1-(dimetilamino)-3-metoxi-3-oxoprop-1-en-2-il]azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (1.30 g, 4.6 mmol, 42% de rendimiento) como un sólido amarillo. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.64 (s, 1H), 3.92 (s, 4H), 3.62 - 3.57 (m, 3H), 3.33 (s, 7H), 31 - 1.17 (m, 9H)

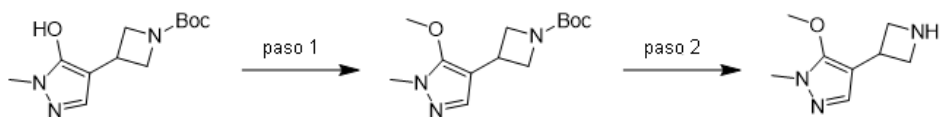
Paso 2: Preparación de 3-(5-hidroxi-1-metil-1H-pirazol-4-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo

A una solución de 3-[(1Z)-1-(dimetilamino)-3-metoxi-3-oxoprop-1-en-2-il]azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (1.5 g, 5.28 mmol, 1 *eq*), metilhidrazina (530 mg, 11.6 mmol, 2.2 *eq*) en EtOH (12 mL). La mezcla se agitó a 80°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante fase inversa (TFA) entonces se liofilizó para dar 3-(5-hidroxi-1-metil-1H-pirazol-4-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (0.75 g, 3.0 mmol, 56% de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) m/z = 254.2 $[M+H]^+$.

Paso 3: Preparación de 4-(azetidin-3-il)-1-metil-1H-pirazol-5-ol

A una solución de 3-(5-hidroxi-1-metil-1H-pirazol-4-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (750 mg, 2.96 mmol, 1 *eq*) en cloruro de metileno (1 mL) se agregó TFA (0.3 mL). La mezcla se agitó a 25°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar 4-(azetidin-3-il)-1-metil-1H-pirazol-5-ol (450 mg, crudo) como un aceite amarillo. LCMS (ESI) m/z = 154.2 $[M+H]^+$.

Síntesis de 4-(azetidin-3-il)-5-metoxi-1-metil-1H-pirazol



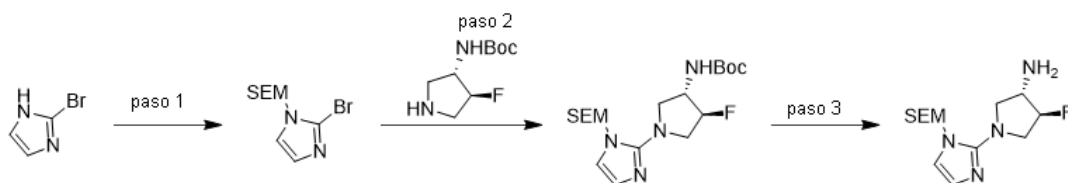
Paso 1: Preparación de 3-(5-metoxi-1-metil-1H-pirazol-4-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo

A una solución de 3-(5-hidroxi-1-metil-1H-pirazol-4-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (1.1 g, 4.2 mmol, 1 eq) en ACN (10 mL) se agregó K₂CO₃ (1.2 g, 8. mmol, 2.0 eq) y yodometano (0.60 g, 4.2 mmol, 1 eq). La mezcla se agitó a 25°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró para dar un residuo. El residuo se purificó mediante fase inversa (TFA) entonces se liofilizó para dar 3-(5-metoxi-1-metil-1H-pirazol-4-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (60 mg, 0.22 mmol, 5.4% de rendimiento) como un aceite amarillo. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.38 (s, 1H), 4.25 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 3.94 (dd, J = 6.5, 8.4 Hz, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 1.46 (s, 9H).

Paso 2: Preparación de 4-(azetidin-3-il)-5-metoxi-1-metil-1H-pirazol

A una solución de 3-(5-metoxi-1-metil-1H-pirazol-4-il) azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (60 mg, 224 μmol, 1 eq) en cloruro de metileno (1 mL) se agregó TFA (0.3 mL). La mezcla se agitó a 25°C durante 1 hora y subsecuentemente se concentró bajo presión reducida para dar 4-(azetidin-3-il)-5-metoxi-1-metil-1H-pirazol (30 mg, crudo) como un aceite amarillo.

Síntesis de ((3S,4S)-4-fluoro-1-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-3-amina



Paso 1: Preparación de 2-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol

Una solución de 2-bromo-1H-imidazol (4 g, 27.2 mmol, 1 eq) en THF (50 mL) se agregó NaH (1.3 g, 33 mmol, 1.20 eq) a 0°C. A la mezcla se agregó SEMCl (5.9 g, 35 mmol, 1.3 eq) y se agitó a 25°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se apagó con H₂O (20 mL) a 0°C y se extrajo con EtOAc (20 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL × 3), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice para dar 2-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol (1.3 g, 4.7 mmol, 17% de rendimiento) como un aceite amarillo. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.27 - 7.21 (m, 2H), 5.43 (s, 2H), 3.72 - 3.67 (m, 2H), 1.09 - 1.06 (m, 2H), 0.15 (s, 9H).

Paso 2: Preparación de ((3S,4S)-4-fluoro-1-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-

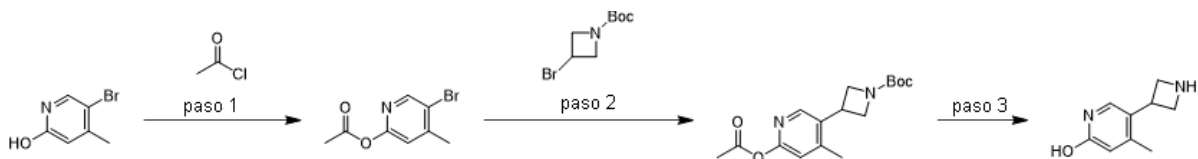
imidazol-2-il)pirrolidin-3-il)carbamato de terc-butilo

Una solución de 2-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol (800 mg, 2.88 mmol, 1 eq), N-[(3S,4S)-4-fluoropirrolidin-3-il]carbamato de terc-butilo (1.17 g, 5.76 mmol, 2 eq), tBuONa (690 mg, 7.19 mmol, 2.5 eq) en tolueno (10 mL) se agregó {1,3-bis[2,6-bis(pentan-3-il)fenil]-4,5-dicloro-2,3-dihidro-1H-imidazol-2-ilidene}dicloro(3-cloropiridin-1-ilo-1-il)paladio (123 mg, 144 μ mol, 0.05 eq). La mezcla se agitó a 85°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice para dar N-[(3S,4S)-4-fluoro-1-(1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-3-il]carbamato de terc-butilo (918 mg, 2.29 mmol, 79.8% de rendimiento) como un aceite amarillo.

LCMS (ESI) m/z = 401.1 [M+H]⁺.

Paso 3: Preparación de (3S,4S)-4-fluoro-1-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-3-amina

Una solución de N-[(3S, 4S)-4-fluoro-1-(1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-3-il]carbamato de terc-butilo (900 mg, 2.24 mmol, 1 eq) en DCM (9 mL) se agregó TFA (3 mL). La mezcla se agitó a 25°C durante 0.5 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar (3S,4S)-4-fluoro-1-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-3-amina (918 mg, crudo) como un aceite amarillo. LCMS (ESI) m/z = 301.1 [M+H]⁺.

Síntesis de 5-(azetidín-3-il)-4-metilpiridin-2-ol*Paso 1: Preparación de acetato de 5-bromo-4-metilpiridin-2-ilo*

A una solución de 5-bromo-4-metilpiridin-2-ol (1.0 g, 5.3 mmol, 1.0 eq) en DCM (10 mL) se agregó trietilamina (1.3 g, 13 mmol, 2.5 eq), entonces una solución de cloruro de acetilo (2.1 g, 26 mmol, 5.0 eq) en DCM (10 mL) se agregó a 0°C, la mezcla se agitó a 25°C durante 12 horas para dar una suspensión marrón. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice para dar acetato de 5-bromo-4-metilpiridin-2-ilo (0.69 g, 3 mmol, 57% de rendimiento) como un aceite blanco. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.42 (s, 1H) 6.98 (s, 1H) 2.42 (s, 3H) 2.33 (s, 3H).

Paso 2: Preparación de 3-(6-acetoxi-4-metilpiridin-3-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo

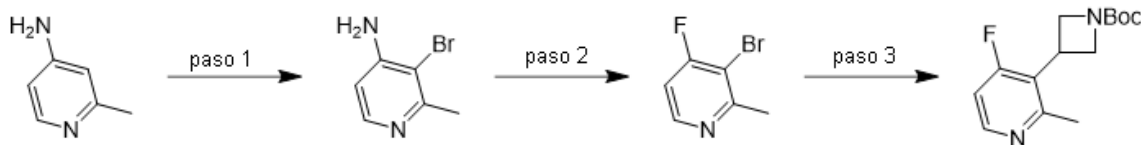
A un frasco de 15 mL equipado con una barra de agitación se agregó acetato de 5-bromo-4-metilpiridin-2-ilo (0.50 g, 2.2 mmol, 1.0 eq), 3-bromoazetidina-1-carboxilato de terc-butilo (0.67 g, 2.8 mmol, 1.3 eq), Ir[dF(CF₃)ppy]₂(dtbbpy)(PF₆) (0.27 g, 0.22 mmol, 0.10 eq), NiCl₂·dtbbpy (13 mg, 33 μ mol, 0.015 eq), TTMSS (0.54 g, 2.2 mmol, 1.0 eq), Na₂CO₃ (0.46 g, 4.3 mmol, 2.0 eq)

en DME (22 mL). El frasco se selló y se colocó bajo nitrógeno. La reacción se agitó y se irradió con una lámpara LED azul de 10 W (3 cm de distancia), con agua de enfriamiento para mantener la temperatura de reacción a 25°C durante 14 horas para dar una solución de suspensión marrón. La mezcla de reacción se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice para dar 3-(6-acetoxi-4-metilpiridin-3-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (0.40 g, 1.3 mmol, 60% de rendimiento) como un aceite amarillo. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.22 - 7.26 (m, 1H) 6.40 (s, 1H) 4.23 (t, J=8.00 Hz, 2H) 3.84 - 3.88 (m, 2H) 3.68 (m, 1H) 2.18 - 2.32 (m, 3H) 2.10 (s, 3H) 1.44 (s, 9H).

Paso 3: Preparación de 5-(azetidin-3-il)-4-metilpiridin-2-ol

A una solución de 3-[6-(acetiloxi)-4-metilpiridin-3-il]azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (0.20 g, 0.65 mmol, 1.0 eq) en ACN (5.0 mL) se agregó HCl 1 M (5.0 mL). Entonces la mezcla se agitó a 80°C durante 12 horas para dar una solución amarilla. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar 5-(azetidin-3-il)-4-metilpiridin-2-ol (0.20 g, crudo) como un aceite amarillo. LCMS (ESI) m/z = 165.1 [M+H]⁺.

Síntesis de 3-(4-fluoro-2-metilpiridin-3-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo



Paso 1: Preparación de 3-bromo-2-metilpiridin-4-amina

A una solución de 2-metilpiridin-4-amina (10 g, 92 mmol, 1 eq) en bromuro de hidrógeno (100 mL, 40% en agua) se agregó gota a gota peroxol (21 g, 0.18 mol, 2 eq, 30% en peso) a 40°C, entonces la solución de la mezcla se agitó a 60°C durante 1 hora para dar una suspensión roja. A la mezcla se agregó suficiente NaHCO₃ saturado (300 mL) para ajustar pH~8. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (400 mL × 2), las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna para dar a 3-bromo-2-metilpiridin-4-amina (10 g, 53 mmol, 58% de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.98 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.71 (s, 2H), 2.59 (s, 3H)

Paso 2: Preparación de 3-bromo-4-fluoro-2-metilpiridina

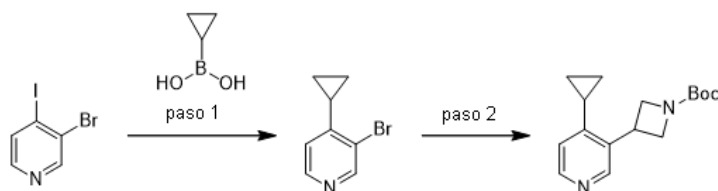
A piridina·HF (2 mL) enfriada (0°) se agregó 3-bromo-2-metilpiridin-4-amina (0.22 g, 1.2 mmol, 1 eq) lentamente, seguido por adición por porciones lenta de nitrito de sodio (0.11 g, 1.6 mmol, 1.4 eq). La solución de la mezcla se agitó a 60°C durante 2 horas para dar una suspensión amarilla. La mezcla de reacción se diluyó con NaHCO₃ (20 mL) y se extrajo con EtOAc (20 mL × 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron bajo presión

reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna para dar 3-bromo-4-fluoro-2-metilpiridina (0.11 g, 0.63 mmol, 54% de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS (ESI) $m/z = 191.9$ $[M+H]^+$.

5 *Paso 3: Preparación de 3-(4-fluoro-2-metilpiridin-3-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo*

A una solución de 5-bromo-4-fluoro-2-metilpiridina (0.10 g, 0.53 mmol, 1 eq), 3-bromoazetidina-1-carboxilato de terc-butilo (0.16 g, 0.68 mmol, 1.3 eq) en DME (10 mL) se agregó Ir[dF(CF₃)ppy]2(dtbpy)(PF₆) (27 mg, 24 μ mol, 0.05 eq), iridio(1+) bis(2-fenilpiridina) 4,4 (33 mg, 36 μ mol, 0.068 eq), K₂CO₃ (86 mg, 1.06 mmol, 2 eq) y TTMSS (0.60 g, 0.53 mmol, 1.0 eq). La solución
10 resultante se agitó y se irradió con una lámpara LED azul de 10 W ((3 cm de distancia), con agua de enfriamiento para mantener la temperatura de reacción a 25°C. Después de agitar durante 14 horas, la mezcla de reacción produjo suspensión marrón. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con EtOAc (10 mL $\times$ 2), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (10 mL $\times$ 2), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida para dar
15 un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna para dar 3-(4-fluoro-2-metilpiridin-3-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (50 mg, 0.19 mmol, 36% de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS (ESI) $m/z = 267.2$ $[M+H]^+$.

Síntesis de 3-(4-ciclopropilpiridin-3-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo



20

Paso 1: Preparación de 3-bromo-4-ciclopropilpiridina

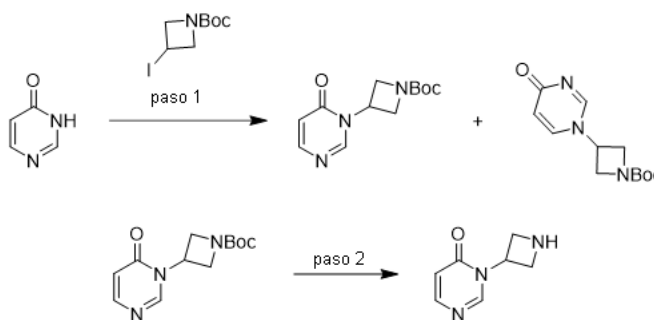
A una solución de 3-bromo-4-yodopiridina (2.0 g, 7.0 mmol, 1 eq) y ácido ciclopropilborónico (0.6 g, 7.0 mmol, 1 eq) en mezcla de 1,4-dioxano (40 mL) y agua (10 mL) se agregó Na₂CO₃ (2.22 g, 21 mmol, 3 eq) y paladio(4+) dicloruro de bis((ciclopenta-2,4-dien-1-iliden)difenilfosfanida) de hierro (0.5 g, 0.7 mmol, 0.1 eq) bajo atmósfera de N₂. La solución de la
25 mezcla se agitó a 100°C durante 12 horas para dar una suspensión verde. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL $\times$ 2), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (60 mL $\times$ 2), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo.
30 El residuo se purificó mediante cromatografía de columna para dar 3-bromo-4-ciclopropilpiridina (480 mg, 2.4 mmol, 34% de rendimiento) como un aceite amarillo. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.63 (s,

1H), 8.40 - 8.28 (m, 1H), 6.73 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 2.23 (dd, J = 5.2, 8.4 Hz, 1H), 1.19 - 1.12 (m, 2H), 0.82 - 0.76 (m, 2H).

Paso 2: Preparación de 3-(4-ciclopropilpiridin-3-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo

A una solución de 3-bromo-4-ciclopropilpiridina (0.48 g, 2.4 mmol, 1 eq), 3-bromoazetidina-1-carboxilato de terc-butilo (0.73 g, 3.1 mmol, 1.3 eq) en DME (20 mL) se agregó Ir[dF(CF₃)ppy]2(dtbbpy)(PF₆) (27 mg, 24 μmol, 0.01 eq), iridio(1+) bis(2-fenilpiridina) 4,4 (33 mg, 36 μmol, 0.015 eq), Na₂CO₃ (0.51 g, 4.8 mmol, 2 eq) y TTMSS (0.60 g, 2.4 mmol, 1.0 eq). La solución resultante se agitó y se irradió con una lámpara LED azul de 10 W (3 cm de distancia), con agua de enfriamiento para mantener la temperatura de reacción a 25°C. Después de agitar durante 14 horas, se observó la formación de suspensión marrón. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se diluyó con agua (60 mL) y se extrajo con EtOAc (60 mL × 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (80 mL × 2), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna para dar 3-(4-ciclopropilpiridin-3-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (0.32 g, 1.2 mmol, 49% de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS (ESI) m/z = 275.1 [M+H]⁺.

Síntesis de 3-(azetidín-3-il)pirimidin-4(3H)-ona



Paso 1: Preparación de 3-(6-oxopirimidin-1(6H)-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo

A una solución de pirimidin-4(3H)-ona (0.5 g, 5.2 mmol, 1 eq) en DMF (10 mL) se agregó 3-yodoazetidina-1-carboxilato de terc-butilo (1.5 g, 5.2 mmol, 1 eq) y K₂CO₃ (1.1 g, 7.8 mmol, 1.5 eq). La mezcla se agitó a 80°C durante 12 horas para dar una solución amarilla bajo N₂. La mezcla se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con EtOAc (30 mL × 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (30 mL × 2), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice para dar 3-(6-oxopirimidin-1(6H)-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (0.25 g, 0.85 mmol, 16% de rendimiento) como sólido amarillo y 3-(4-oxopirimidin-1(4H)-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (0.7 g, 2.6 mmol, 49% de rendimiento) como sólido amarillo.

3-(6-oxopirimidin-1(6H)-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo: LCMS (ESI) m/z =252.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.41 (s, 1H), 7.94 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 6.45 - 6.48 (m, 1H), 5.09 - 5.12 (m, 1H), 4.49 - 4.21 (m, 4H), 1.47 (s, 9H).

3-(4-oxopirimidin-1(4H)-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo: LCMS (ESI) m/z =252.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.77 (s, 1H), 8.50 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.42 - 5.39 (m, 1H), 4.38 - 4.33 (m, 2H), 4.06 - 3.95 (m, 2H), 1.46 (s, 9H).

Los siguientes intermedios en el Cuadro **83** se prepararon usando el método descrito anteriormente en el paso 1 para la preparación de 3-(6-oxopirimidin-1(6H)-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo y utilizando los materiales de partida y modificaciones apropiados.

10

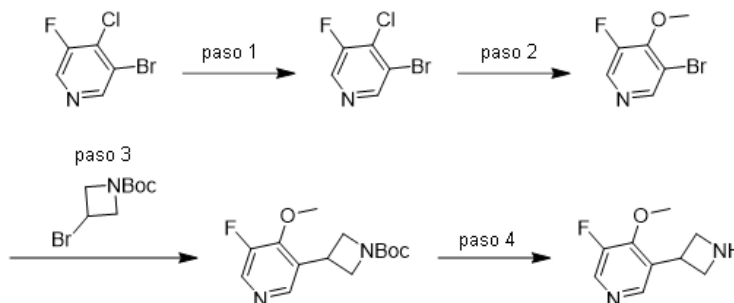
CUADRO 83

Nombre	Estructura	LCMS
1-(azetidin-3-il)-1H-pirazol		124.2 $[M+H]^+$
1-(azetidin-3-il)-4-fluoro-1H-pirazol		142.3 $[M+H]^+$

Paso 2: Preparación de 3-(azetidin-3-il)pirimidin-4(3H)-ona

A una solución de 3-(6-oxopirimidin-1(6H)-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 0.40 mmol, 1 eq) en DCM (1.5 mL) se agregó TFA (0.5 mL). La mezcla se agitó a 25°C durante 1 hora para dar una solución amarilla. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar 3-(azetidin-3-il)pirimidin-4(3H)-ona (100 mg, crudo) como un aceite amarillo. LCMS (ESI) m/z =152.1 $[M+H]^+$.

Síntesis de 3-(azetidin-3-il)-5-fluoro-4-metoxipiridina



20

Paso 1: Preparación de 3-bromo-4-cloro-5-fluoropiridina

A una solución enfriada (-78°C) de 3-bromo-5-fluoropiridina (10 g, 57 mmol, 1 eq) en THF (100 mL) se agregó lentamente LiHMDS (25 mL, 62 mmol, 1.1 eq) durante 0.5 horas. La mezcla se agitó a -78°C durante otras 0.5 horas, seguido por adición lenta de una solución de hexafluoroetano

(15 g, 62 mmol, 1.1 eq) en THF (100 mL). La mezcla se agitó a -78°C durante 1 hora y se dejó calentar a 25°C. La mezcla se agitó a 25°C durante 0.5 horas y se apagó por NH₄Cl saturado (50 mL) y se extrajo con EtOAc 90 mL (30 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (100 mL × 2), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice para dar 3-bromo-4-cloro-5-fluoropiridina (5.4 g, 26 mmol, 45% de rendimiento) como aceite incoloro se obtuvo. LCMS (ESI) m/z = 210.1 [M+H]⁺.

Paso 2: Preparación de 3-bromo-5-fluoro-4-metoxipiridina

A una solución de 3-bromo-4-cloro-5-fluoropiridina (2.0 g, 9.5 mmol, 1.0 eq) en THF (10 mL) y MeOH (10 mL) se agregó NaOMe (0.5 g, 9.5 mmol, 1.0 eq). La mezcla se agitó a 25°C durante 12 horas. La reacción se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna para dar 3-bromo-5-fluoro-4-metoxipiridina (900 mg, 4.4 mmol, 46% de rendimiento) se obtuvo como un sólido amarillo. LCMS (ESI) m/z = 207.8 [M+H]⁺.

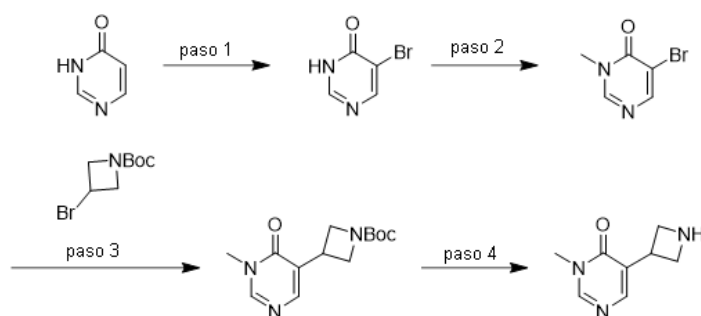
Paso 3: Preparación de 3-(5-fluoro-4-metoxipiridin-3-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo

A una solución de 3-bromo-5-fluoro-4-metoxipiridina (0.7 g, 3.4 mmol, 1.0 eq) en DME (10 mL) se agregó 3-bromoazetidina-1-carboxilato de terc-butilo (1.0 g, 4.4 mmol, 1.3 eq), Ir[dF(CF₃)ppy]2(dtbbpy)(PF₆) (38 mg, 0.034 mmol, 0.01 eq), NiCl₂·dtbbpy (11.1 mg, 0.051 mmol, 0.015 eq), TTMSS (842 mg, 3.4 mmol, 1.00 eq), Na₂CO₃ (718 mg, 6.8 mmol, 2 eq). El frasco se selló y se colocó bajo nitrógeno. La reacción se agitó y se irradió con una lámpara LED azul de 10 W (3 cm de distancia), con agua de enfriamiento para mantener la temperatura de reacción a 25°C durante 14 horas. La reacción se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con EtOAc (30 mL × 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (50 mL × 2), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna para dar 3-(5-fluoro-4-metoxipiridin-3-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (0.6 g, 2.1 mmol, 63% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI) m/z = 183.0 [M+H]⁺.

Paso 4: Preparación de 3-(azetidin-3-il)-5-fluoro-4-metoxipiridina

A una solución de 3-(5-fluoro-4-metoxipiridin-3-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (50 mg, 177 µmol, 1 eq) en DCM (0.3 mL) y TFA (0.1 mL). La mezcla se agitó a 25°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar un residuo 3-(azetidin-3-il)-5-fluoro-4-metoxipiridina (32 mg, crudo) como un aceite amarillo. LCMS (ESI) m/z = 183.1 [M+H]⁺.

Síntesis de 5-(azetidin-3-il)-3-metilpirimidin-4(3H)-ona



Paso 1: Preparación de 5-bromopirimidin-4(3H)-ona

A una solución de pirimidin-4(3H)-ona (3 g, 31 mmol, 1.0 eq) en cloroformo (15 mL) se agregó bromo (1.6 mL, 31 mmol, 1 eq). La mezcla se agitó a 20°C durante 12 horas. La reacción se diluyó con agua (60 mL) y se extrajo con EtOAc (60 mL × 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (60 mL × 2), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar 5-bromopirimidin-4(3H)-ona (4.2 g, crudo) como un sólido amarillo.

Paso 2: Preparación de 5-bromo-3-metilpirimidin-4(3H)-ona

A una solución de 5-bromopirimidin-4(3H)-ona (0.5 g, 2.9 mmol, 1.0 eq) en acetona (10 mL) se agregó K₂CO₃ (0.59 g, 4.3 mmol, 1.5 eq) y yodometano (0.45 g, 3.1 mmol, 1.1 eq). La mezcla se agitó a 25°C durante 12 horas. La reacción se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL × 2), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (50 mL × 2), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna para dar 5-bromo-3-metilpirimidin-4(3H)-ona (100 mg, 529 μmol, 19% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI) m/z = 189.1 [M+H]⁺.

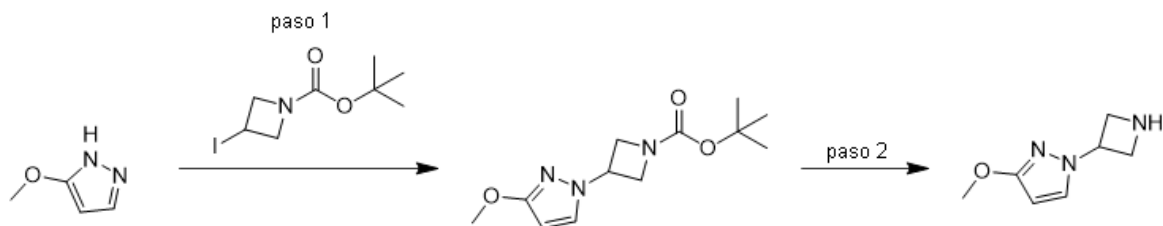
Paso 3: Preparación de 3-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo

A una solución de 5-bromo-3-metilpirimidin-4(3H)-ona (100 mg, 264 μmol, 1 eq) en DME (2 mL) se agregó 3-bromoazetidina-1-carboxilato de terc-butilo (162 mg, 343 μmol, 1.3 eq), Ir[dF(CF₃)ppy]₂(dtbpy)(PF₆) (5.9 mg, 2.6 μmol, 0.01 eq), NiCl₂·dtbbpy (1.7 mg, 3.7 μmol, 0.015 eq), TTMSS (131 mg, 264 μmol, 1.00 eq), Na₂CO₃ (112 mg, 264 μmol, 2 eq). El frasco se selló y se colocó bajo nitrógeno. La reacción se agitó y se irradió con una lámpara LED azul de 10 W (3 cm de distancia), con agua de enfriamiento para mantener la temperatura de reacción a 25°C durante 14 horas. La reacción se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con EtOAc (10 mL × 2), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (10 mL × 2), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna para dar 3-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (106 mg, 199 μmol, 76% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI) m/z = 266.3 [M+H]⁺.

Paso 4: Preparación de 5-(azetidin-3-il)-3-metilpirimidin-4(3H)-ona

A una solución de 3-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (106 mg, 199 μ mol, 1 eq) en DCM (0.3 mL) y TFA (0.1 mL). La mezcla se agitó a 25°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar 5-(azetidin-3-il)-3-metilpirimidin-4(3H)-ona (100 mg, crudo) se obtuvo como un aceite amarillo.

Síntesis de 1-(azetidin-3-il)-3-metoxi-1H-pirazol



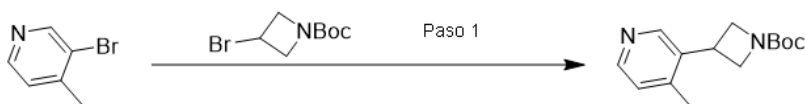
Paso 1: Preparación de 3-(3-metoxi-1H-pirazol-1-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo

A una solución de 5-metoxi-1H-pirazol (0.10 mg, 1.0 mmol, 1 eq) en dimetilformamida (1 mL) se agregó Cs₂CO₃ (0.49 g, 1.5 mmol, 1.50 eq), la mezcla se agitó a 25°C durante 10 min, entonces 3-yodoazetidina-1-carboxilato de terc-butilo (0.28 g, 1.01 mmol, 1 eq) se agregó. Después de agitar durante 1 hora, la mezcla de reacción amarilla se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con EtOAc (10 mL $\times$ 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (10 mL $\times$ 2), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante prep-TLC para dar 3-(3-metoxi-1H-pirazol-1-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (20 mg, 79 μ mol, 25% de rendimiento). LCMS (ESI) m/z = 254.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.69 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.90 - 4.79 (m, 1H), 4.31 (s, 2H), 4.29 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 1.46 (s, 9H).

Paso 2: Preparación de 1-(azetidin-3-il)-3-metoxi-1H-pirazol

A una solución de 3-(3-metoxi-1H-pirazol-1-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (20 mg, 79 μ mol, 1.0 eq) en DCM (0.3 mL) y TFA (0.1 mL). La mezcla se agitó a 25°C durante 1 hora. La solución amarilla resultante se concentró bajo presión reducida para dar 1-(azetidin-3-il)-3-metoxi-1H-pirazol (12 mg, crudo) como un aceite amarillo.

Síntesis de 3-(4-metilpiridin-3-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo



Paso 1: Preparación de 3-(4-metilpiridin-3-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo:

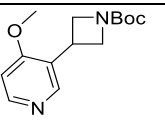
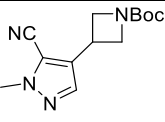
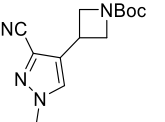
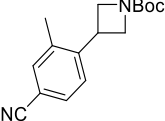
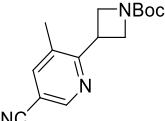
A un frasco de 15 mL equipado con una barra de agitación se agregó 3-bromo-4-metilpiridina (3.0 g, 1.0 eq), 3-bromoazetidina-1-carboxilato de terc-butilo (8.2 g, 2.0 eq), Ir[dF(CF₃)ppy]₂(dtbpy)(PF₆) (0.22 g, 0.010 eq), NiCl₂.dtbbpy (0.10 g, 0.015 eq), TTMSS (4.3 g, 1.0

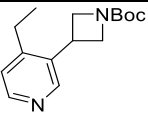
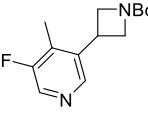
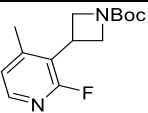
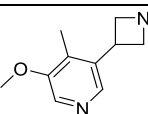
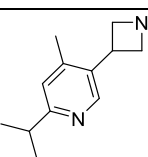
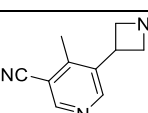
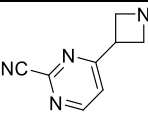
eq), Na_2CO_3 (3.7 g, 2.0 eq) se agregó en DME (0.17 L). El frasco se selló y se colocó bajo nitrógeno. La reacción se agitó y se irradió con una lámpara LED azul de 10 W, con agua de enfriamiento para mantener la temperatura de reacción a 25°C durante 14 horas para dar una solución amarilla. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice para dar 3-(4-metilpiridin-3-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (2.9 g, 69% de rendimiento) como un aceite amarillo.

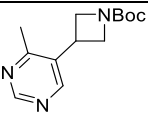
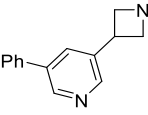
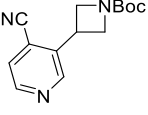
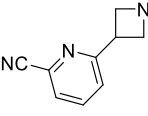
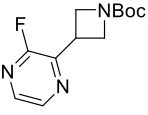
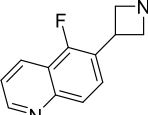
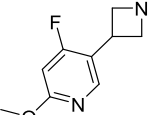
Los siguientes intermedios en el Cuadro **84** se prepararon usando el método descrito anteriormente en el paso 1 para la preparación de 3-(4-metilpiridin-3-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo y utilizando los materiales de partida y modificaciones apropiados.

10

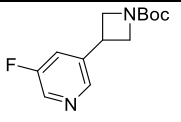
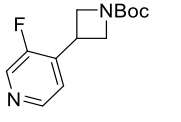
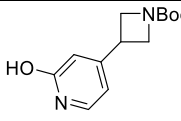
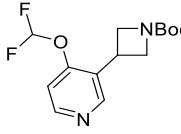
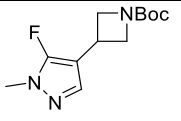
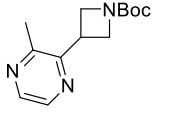
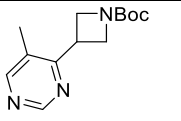
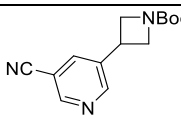
CUADRO 84

Nombre	Estructura	LCMS	H-NMR data
3-(4-metoxipiridin-3-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo		265.0 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.40 - 8.30 (m, 2 H), 7.08 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 4.32 - 4.23 (m, 2 H), 4.09 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 3.94 (s, 3 H), 3.89 (s, 1 H), 1.46 (s, 9 H)
3-(5-ciano-1-metil-1H-pirazol-4-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo		285.1 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) 7.66 (s, 1H), 4.34 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 4.01 (s, 3H), 4.00 - 3.94 (m, 2H), 3.90 - 3.82 (m, 1H), 1.46 (s, 9H)
3-(3-ciano-1-metil-1H-pirazol-4-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo		263.1 [M+H] ⁺	
3-(4-ciano-2-metilfenil)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo		273.1 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.61 - 7.51 (m, 1H), 7.49 - 7.36 (m, 2H), 4.39 - 4.28 (m, 2H), 4.03 - 3.91 (m, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.45 (s, 9H)
3-(5-ciano-3-metilpiridin-2-il)azetidina-1-carboxilato de terc-		218.0 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.76 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 4.23 - 4.18 (m, 2H), 4.13 - 3.99 (m, 2H), 3.63 - 3.54 (m, 1H), 2.31 (s, 3H),

butilo			1.45 (s, 9H)
3-(4-etilpiridin-3-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo		263.2 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.43 (s, 1H), 8.25 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 6.94 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 4.20 - 4.13 (m, 2H), 3.92 - 3.87 (m, 2H), 3.85 - 3.76 (m, 1H), 2.41 - 2.34 (m, 2H), 1.28 (s, 9H), 1.03 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H)
3-(5-fluoro-4-metilpiridin-3-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo		267.2 [M+H] ⁺	
3-(2-fluoro-4-metilpiridin-3-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo		267.1 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.93 - 7.99 (m, 1 H) 6.94 - 6.99 (m, 1 H) 4.18 - 4.32 (m, 5 H) 2.34 (s, 3 H) 1.44 (d, <i>J</i> =4.0 Hz, 9 H)
3-(5-metoxi-4-metilpiridin-3-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo		279.0 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.21 - 8.12 (m, 2H), 4.38 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 4.13 - 4.08 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.64 - 3.55 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.47 - 1.43 (m, 9H)
3-(6-isopropil-4-metilpiridin-3-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo		292.1 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.18 (s, 1H), 8.15 - 8.07 (m, 1H), 5.51 - 5.30 (m, 2H), 5.08 - 4.95 (m, 1H), 4.87 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 4.14 (s, 3H), 3.91 - 3.76 (m, 1H), 1.29 - 1.23 (m, 15H)
3-(5-ciano-4-metilpiridin-3-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo		273.3 [M+H] ⁺	
3-(2-cianopirimidin-4-il)azetidina-1-carboxilato de terc-		282.9 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.72 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.34 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 4.94 - 4.65 (m, 1H), 4.59 - 4.26 (m, 2H),

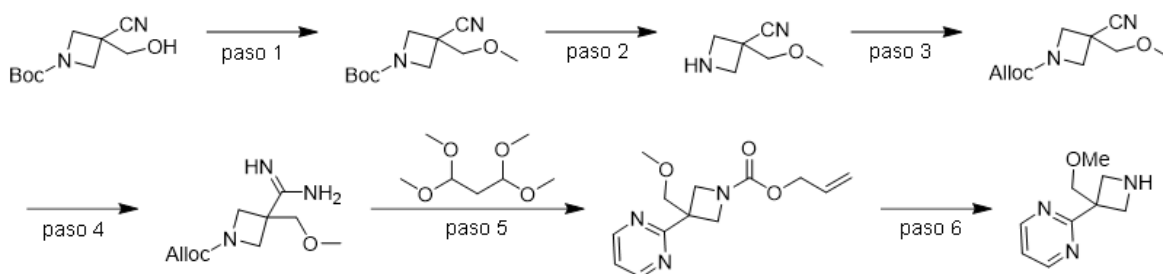
butilo			4.23 - 4.14 (m, 1H), 4.00 - 3.88 (m, 1H), 1.42 (s, 9H).
3-(4-metilpirimidin-5-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo		250.1 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.90 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 4.42 - 4.34 (m, 2H), 4.12 - 4.05 (m, 3H), 2.47 (s, 3H), 1.46 (s, 9H)
3-(5-fenilpiridin-3-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo		311.2 [M+H] ⁺	
3-(4-cianopiridin-3-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo		260.1 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.88 - 8.98 (m, 1H) 8.69 - 8.76 (m, 1H) 7.51 (d, J=4.88 Hz, 1H) 4.44 - 4.53 (m, 2H) 4.09 - 4.18 (m, 2H) 3.40 (s, 1H) 1.40 - 1.57 (m, 9H)
3-(6-cianopiridin-2-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo		282.2 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.97 - 7.91 (m, 1H), 7.77 - 7.74 (m, 1H), 7.60 - 7.58 (m, 1H), 4.36 - 4.25 (m, 2H), 4.13 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.05 - 3.99 (m, 1H), 1.49 - 1.46 (m, 9H)
3-(3-fluoropirazin-2-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo		254.3 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.53 - 8.49 (m, 1H), 8.12 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 4.35 - 4.30 (m, 2H), 4.29 - 4.25 (m, 2H), 4.16 - 4.08 (m, 1H), 1.47 (s, 9H)
3-(5-fluoroquinolin-6-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo		303.3 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.94 - 8.87 (m, 1H), 8.61 - 8.54 (m, 1H), 7.95 - 7.85 (m, 2H), 7.59 (m, 1H), 4.48 - 4.41 (m, 2H), 4.34 - 4.25 (m, 1H), 4.17 - 4.10 (m, 2H), 1.49 (s, 9H)
3-(4-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo		283.2 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.18 - 8.05 (m, 1H), 6.65 - 6.51 (m, 1H), 4.35 - 4.28 (m, 2H), 4.05 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.97 - 3.92 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 1.46 (s, 9H).

3-(7-fluoroquinolin-6-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo		303.2 [M+H] ⁺	
3-(2-(difluorometil)piridin-3-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo		285.1 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.53 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 4.8, 7.8 Hz, 1H), 6.68 (t, J = 54.4 Hz, 1H), 4.43 - 4.29 (m, 3H), 3.96 (s, 2H), 1.47 (s, 9H)
3-(2-fluorofenil)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo		196.0 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.40 (dt, J = 1.8, 7.8 Hz, 1H), 7.32 - 7.25 (m, 1H), 7.22 - 7.16 (m, 1H), 7.09 (ddd, J = 1.2, 8.2, 10.8 Hz, 1H), 4.38 - 4.26 (m, 2H), 4.08 - 3.98 (m, 3H), 1.46 (s, 9H)
3-(6-fluoro-4-metoxipiridin-3-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo		283.1 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.92 (s, 1H), 6.40 (d, J=3.6 Hz, 1H), 4.09 - 4.01 (m, 4H), 3.90 (s, 3H), 3.62 - 3.59 (m, 1H), 1.47 (s, 9H).
3-(2-fluoro-4-metoxipiridin-3-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo		283.1 [M+H] ⁺	
3-(5-fluoropirimidin-4-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo		254.3 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 9.02 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.74 - 8.61 (m, 1H), 4.31 - 4.23 (m, 5H), 1.46 (s, 9H).
3-(1-metil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo		265.2 [M+H] ⁺	

3-(5-fluoropiridin-3-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo		253.1 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.61 - 8.43 (m, 2H), 7.82 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 4.45 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 3.96 (dd, <i>J</i> = 5.6, 8.8 Hz, 2H), 3.92 - 3.81 (m, 1H), 1.49 (s, 9H)
3-(3-fluoropiridin-4-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo		253.4 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.43 - 8.42 (m, 2H), 7.35 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 4.38 - 4.32 (m, 2H), 4.04 - 3.98 (m, 3H), 1.46 (s, 9H)
3-(2-hidroxipiridin-4-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo		251.1 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.39 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.33 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 4.29 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 4.12 (s, 1H), 3.76 (s, 1H), 3.58 (s, 1H), 1.47 (s, 9H)
3-(4-(difluorometoxi)piridin-3-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo		301.4 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) 8.77 (s, 1H), 8.71 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 7.41 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 6.84 - 6.63 (m, 1H), 5.31 (s, 1H), 4.47 - 4.35 (m, 2H), 4.11 - 4.06 (m, 2H), 1.47 (s, 9H)
3-(5-fluoro-1-metil-1H-pirazol-4-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo		256.3 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.35 (s, 1H), 4.25 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 3.92 (dd, <i>J</i> = 6.5, 8.1 Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.64 - 3.54 (m, 1H), 1.46 (s, 9H)
3-(3-metilpirazin-2-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo		250.2 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.29 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.15 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 4.11 - 4.01 (m, 5H), 2.31 (s, 3H), 1.27 (s, 9H)
3-(5-metilpirimidin-4-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo		250.1 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.02 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 4.10 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 5H), 2.17 (s, 3H), 1.39 (s, 9H)
3-(5-cianopiridin-3-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo		259.8 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.06 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.87 - 8.83 (m, 1H), 3.74 - 3.69 (m, 1H), 3.65 - 3.59 (m,

butilo			2H), 3.55 - 3.46 (m, 2H), 1.26 (s, 9H)
3-(4-etoxipiridin-3-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo			¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.52 - 8.30 (m, 2H), 6.97 - 6.80 (m, 1H), 4.35 - 4.24 (m, 2H), 4.22 - 4.06 (m, 4H), 4.02 - 3.85 (m, 1H), 1.55 - 1.40 (m, 12H).
4-(pirimidin-4-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo		264.1 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.20 - 9.13 (m, 1H), 8.66 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.19 (dd, <i>J</i> = 1.2, 5.2 Hz, 1H), 3.80 - 3.61 (m, 1H), 3.50 - 3.34 (m, 2H), 2.88 - 2.80 (m, 2H), 1.96 - 1.90 (m, 2H), 1.71 (dq, <i>J</i> = 4.4, 12.4 Hz, 2H), 1.48 (s, 9H)
4-(5-fluoropirimidin-4-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo		282.3 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.96 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 8.49 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 3.41 (d, <i>J</i> = 11.2 Hz, 1H), 3.26 - 3.14 (m, 1H), 2.87 (t, <i>J</i> = 11.6 Hz, 2H), 2.69 - 2.60 (m, 1H), 1.94 - 1.85 (m, 2H), 1.83 (s, 2H), 1.49 (s, 9H).

Síntesis de 2-(3-(metoximetil)azetidina-3-il)pirimidina



Paso 1: Preparación de 3-ciano-3-(metoximetil)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo

- A una solución enfriada (0°C) de 3-ciano-3-(hidroximetil)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (2.5 g, 12 mmol, 1 eq) en THF (200 mL) se agregó NaH (0.36 g, 15 mmol, 1.3 eq). La mezcla se agitó a 25°C durante 30 minutos, seguido por la adición de yodometano (3.3 g, 24 mmol, 2 eq). La mezcla se agitó a 25°C durante 1 hora para dar una suspensión gris. La mezcla de reacción se apagó mediante H₂O (10 mL) a 0°C, se diluyó subsecuentemente con agua (20 mL) y se extrajo con EtOAc (100 mL × 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (100 mL × 2), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna para dar 3-ciano-3-(metoximetil)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (1 g, 4.4 mmol, 38% de rendimiento) como un aceite blanco. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.14 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.88 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.60 (s,

2H), 3.40 (s, 3H), 1.38 (s, 9H).

Paso 2: Preparación de 3-(metoximetil)azetidina-3-carbonitrilo

Una solución de 3-ciano-3-(metoximetil)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (1 g, 1.7 mmol, 1.0 eq) en cloruro de metileno (6 mL) y TFA (3 mL) se agitó a 25°C durante 30 minutos para dar una solución amarilla. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar 3-(metoximetil)azetidina-3-carbonitrilo (1 g, crudo) como un aceite claro.

Paso 3: Preparación de 3-ciano-3-(metoximetil)azetidina-1-carboxilato de alilo

A una solución de 3-(metoximetil)azetidina-3-carbonitrilo (1 g, 7.9 mmol, 1.0 eq) en cloruro de metileno (1 mL) se agregó trietilamina (3.2 g, 32 mmol, 4 eq), seguido por adición gota a gota de AllocCl (0.95 g, 7.9 mmol, 1 eq) a 0°C. La mezcla se agitó a 25°C durante 3 horas para dar una solución amarilla. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna para proporcionar 3-ciano-3-(metoximetil)azetidina-1-carboxilato de alilo (0.85 g, 4.0 mmol, 51% de rendimiento) como un aceite amarillo. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.97 - 5.85 (m, 1H), 5.35 - 5.28 (m, 1H), 5.28 - 5.24 (m, 1H), 4.60 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.31 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 4.08 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.48 (s, 3H).

Paso 4: Preparación de 3-carbamimidoil-3-(metoximetil)azetidina-1-carboxilato de alilo

Cloruro de acetilo (9.0 g, 0.14 mol, 30 eq) se agregó lentamente a una mezcla enfriada (0°C) de EtOH (6 mL) y CH₃Cl (8 mL). La mezcla se agitó durante 2 horas, seguido por adición lenta de una solución de 3-ciano-3-(metoximetil)azetidina-1-carboxilato de alilo (0.80 g, 3.8 mmol, 1 eq) en CH₃Cl (8 mL). La mezcla resultante se agitó a 25°C durante 12 horas y subsecuentemente se concentró *in vacuo* para dar un residuo. El residuo se volvió a disolver por EtOH (6 mL), seguido por adición de NH₃/MeOH (1.9 g, 0.14 mol, 30 eq, 7 M). La mezcla se agitó a 25°C durante 12 horas para dar una suspensión blanca. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar 3-carbamimidoil-3-(metoximetil)azetidina-1-carboxilato de alilo (0.8 g, crudo) como un aceite blanco. LCMS (ESI) m/z = 228.1 [M+H]⁺.

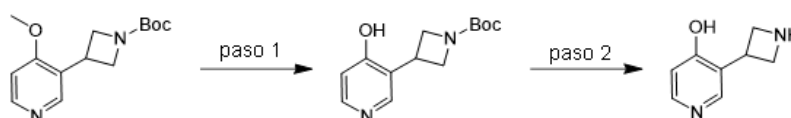
Paso 5: Preparación de 3-(metoximetil)-3-(pirimidin-2-il)azetidina-1-carboxilato de alilo

A una solución de 3-carbamimidoil-3-(metoximetil)azetidina-1-carboxilato de alilo (0.8 g, 3.5 mmol, 1 eq) en piridina (10 mL) se agregó 1,1,3,3-tetrametoxipropano (1.2 g, 7.0 mmol, 2 eq). La mezcla se calentó a 170°C bajo MW durante 1 hora para dar a solución negra. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar 3-(metoximetil)-3-(pirimidin-2-il)azetidina-1-carboxilato de alilo (0.4 g, 1.52 mmol, 43% de rendimiento) como un aceite negro. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.76 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 7.22 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 6.00 - 5.89 (m, 1H), 5.37 - 5.29 (m, 1H), 5.25 - 5.19 (m, 1H), 4.59 - 4.57 (m, 2H), 4.20 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.37 (s, 3H).

Paso 6: Preparación de 2-(3-(metoximetil)azetidina-3-il)pirimidina

A una solución de 3-(metoximetil)-3-(pirimidin-2-il)azetidina-1-carboxilato de alilo (0.4 g, 1.5 mmol, 1 eq) en cloruro de metileno (5 mL) se agregó pirrolidina (0.21 g, 3.0 mmol, 2 eq) y $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (0.17 g, 0.15 mmol, 0.1 eq) bajo N_2 , la mezcla se agitó a 25°C durante 1 hora para dar una solución amarilla. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se disolvió en H_2O (3 mL) y se purificó mediante fase inversa (TFA) a liofilizada para dar un residuo. El residuo fue re-purificado por prep-HPLC (columna: Fenomenex Luna C18 150 $\times$ 25 mm $\times$ 10 μm , fase móvil: agua (TFA) - ACN; B%: 13% a 43%, 11.5 min) a liofilizado para dar 2-(3-(metoximetil)azetidina-3-il)pirimidina (70 mg, 0.39 mmol, 26% de rendimiento) como un aceite amarillo. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.78 - 8.71 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.33 (s, 2H), 3.86 (s, 2H), 3.47 (s, 3H).

Síntesis de 3-(azetidina-3-il)piridin-4-ol



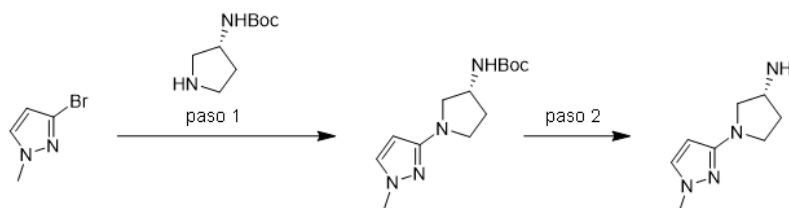
Paso 1: Preparación de 3-(4-hidroxipiridin-3-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo

A una solución de 3-(4-metoxipiridin-3-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (0.3 g, 1.1 mmol, 1 eq) en dimetilformamida (3.0 mL) se agregó NaOEt (0.19 g, 2.3 mmol, 2 eq). La mezcla se agitó a 100°C durante 2 horas. La solución amarilla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL $\times$ 2). A la fase acuosa se agregó NaHCO_3 saturado (para ajustar el pH = 7~8) y se extrajo con EtOAc (50 mL $\times$ 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (40 mL $\times$ 2), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar 3-(4-hidroxipiridin-3-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (0.1 g, crudo) como un sólido blanco. LCMS (ESI) m/z = 251.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Paso 2: Preparación de 3-(azetidina-3-il)piridin-4-ol

A una solución de 3-(4-hidroxipiridin-3-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (90 mg, 0.36 mmol, 1 eq) en cloruro de metileno (1.0 mL) se agregó TFA (0.3 mL). La mezcla se agitó a 25°C durante 15 minutos para dar solución amarilla. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar 3-(azetidina-3-il)piridin-4-ol (90 mg, crudo) como un aceite amarillo que se usó para el siguiente paso sin purificación. LCMS (ESI) m/z = 151.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Síntesis de (R)-1-(1-metil-1H-pirazol-3-il)pirrolidin-3-amina

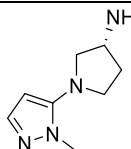
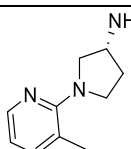
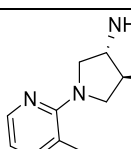


Paso 1: Preparación de (R)-(1-(1-metil-1H-pirazol-3-il)pirrolidin-3-il)carbamato de terc-butilo

A mezcla de N-[(3R)-pirrolidin-3-il]carbamato de terc-butilo de pirrolidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-butilo (0.80 mg, 4.3 mmol, 2 eq), 3-bromo-1-metil-1H-pirazol (0.35 g, 2.16 mmol, 1 eq),
 5 CuI (0.13 g, 0.65 mmol, 0.3 eq), L-prolina (74.6 mg, 648 μ mol, 0.3 eq) y K₂CO₃ (0.89 g, 6.5 mmol, 3 eq) en DMSO (4 mL) se desgasificó y se purgó con N₂ (3 veces). La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 12 horas bajo atmósfera de N₂. La mezcla se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con EtOAc (20 mL $\times$ 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL $\times$ 3), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron, y se concentraron *in vacuo* para dar un residuo. El residuo se
 10 purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice para dar (R)-(1-(1-metil-1H-pirazol-3-il)pirrolidin-3-il)carbamato de terc-butilo (0.67 g, 2.5 mmol, 50% de rendimiento) como un aceite amarillo. 1H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.28 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.49 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.21 - 4.12 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.52 - 3.45 (m, 1H), 3.40 - 3.33 (m, 2H), 3.29 - 3.20 (m, 1H), 3.10 - 3.03 (m, 1H), 2.25 - 2.17 (m, 1H), 1.45 (s, 9H).

15 Los siguientes intermedios en el Cuadro **85** se prepararon usando el método descrito anteriormente en el paso 1 para la preparación de (R)-(1-(1-metil-1H-pirazol-3-il)pirrolidin-3-il)carbamato de terc-butilo y utilizando los materiales de partida y modificaciones apropiados.

CUADRO 85

Nombre	Estructura	LCMS
(R)-(1-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirrolidin-3-il)carbamato de terc-butilo		267.1 [M+H] ⁺
(R)-(1-(3-metilpiridin-2-il)pirrolidin-3-il)carbamato de terc-butilo		278.0 [M+H] ⁺
((3S,4S)-4-fluoro-1-(3-metilpiridin-2-il)pirrolidin-3-il)carbamato de terc-butilo		296.0 [M+H] ⁺

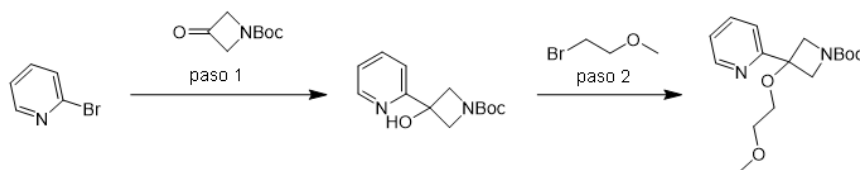
20 *Paso 2: Preparación de (R)-1-(1-metil-1H-pirazol-3-il)pirrolidin-3-amina*

A una solución de (R)-(1-(1-metil-1H-pirazol-3-il)pirrolidin-3-il)carbamato de terc-butilo (300 mg, 1.12 mmol, 1 eq) en DCM (3 mL) se agregó TFA (1 mL). La mezcla se agitó a 25°C durante 0.5 horas. La mezcla de reacción se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice para dar (R)-1-(1-metil-1H-pirazol-3-il)pirrolidin-

3-amina (0.13 g, 0.79 mmol, 70% de rendimiento) como un aceite amarillo. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.35 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 5.60 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 3.99 - 3.91 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.57 - 3.45 (m, 2H), 3.42 - 3.36 (m, 1H), 3.28 - 3.21 (m, 1H), 2.48 - 2.38 (m, 1H), 2.11 - 2.02 (m, 1H).

Síntesis de 3-(2-metoxietoxi)-3-(piridin-2-il)azetidina-1-carboxilato de

5 terc-butilo



Paso 1: Preparación de 3-hidroxi-3-(piridin-2-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo

A una solución enfriada (-78°C) de 2-bromopiridina (5 g, 31.6 mmol, 1 eq) y 3-oxoazetidina-1-carboxilato de terc-butilo (5.40 g, 31.6 mmol, 1 eq) en THF (50 mL) se agregó n-BuLi (14 mL, 34.81 mmol, 1.1 eq). Después de agitar durante 2 horas, la mezcla de reacción se apagó por H_2O (50 mL), entonces se extrajo con EtOAc (50 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL x 3), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna para dar 3-hidroxi-3-(piridin-2-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (2.90 g, 11.5 mmol, 36.7% de rendimiento) como un sólido amarillo. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.73 - 8.51 (m, 1H), 7.81 (dt, $J = 1.8, 7.7$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.31 (ddd, $J = 1.1, 4.8, 7.5$ Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.35 - 4.10 (m, 2H), 3.92 (s, 2H), 1.41 (s, 9H).

Paso 2: Preparación de 3-(2-metoxietoxi)-3-(piridin-2-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo

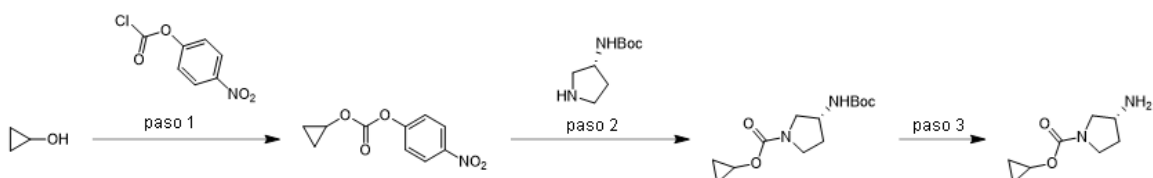
A una solución de 3-hidroxi-3-(piridin-2-il) azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (500 mg, 1.99 mmol, 1 eq), 1-bromo-2-metoxietano (414 mg, 2.98 mmol, 1.5 eq), TBAI (735 mg, 1.99 mmol, 1 eq) en DMF (5 mL) se agregó NaH (119 mg, 4.97 mmol, 2.5 eq) a 0°C . La mezcla se agitó a 25°C durante 12 horas. La mezcla de reacción se apagó con NH_4Cl aq (50 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL x 2), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (40 mL x 2), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna para dar 3-(2-metoxietoxi)-3-(piridin-2-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (426 mg, 1.38 mmol, 69.4% de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) $m/z = 308.8$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Los siguientes intermedios en el **Cuadro 86** se prepararon usando el método descrito anteriormente en el paso 2 para la preparación de 3-(2-metoxietoxi)-3-(piridin-2-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo y utilizando los materiales de partida y modificaciones apropiados.

CUADRO 86

Nombre	Estructura	LCMS
3-(2-metoxietoxi)-3-(piridin-3-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo		309.5 [M+H] ⁺
3-metoxi-3-(piridin-3-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo		265.1 [M+H] ⁺
3-metoxi-3-(4-metilpiridin-3-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo		279.1 [M+H] ⁺
3-metoxi-3-(pirimidin-5-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo		266.2 [M+H] ⁺
3-metoxi-3-(4-metilpirimidin-5-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo		279.8 [M+H] ⁺

Síntesis de (R)-3-aminopirrolidina-1-carboxilato de ciclopropilo



Paso 1: Preparación de (4-nitrofenil) carbonato de ciclopropilo

5 A una solución de ciclopropanol (0.33 g, 5.8 mmol, 1.2 eq) en DCM (10 mL) se agregó cloridato de 4-nitrofenilo carbono (1 g, 4.9 mmol, 1 eq). Después de agitar durante 2 horas, la solución amarilla se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice para dar (4-nitrofenil) carbonato de ciclopropilo (1 g, 4.48 mmol, 91% de rendimiento) como sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.31 - 8.24 (m, 2H), 7.42 - 7.36 (m, 2H), 4.28 (tt, J = 3.2, 6.4 Hz, 1H), 0.93 - 0.87 (m, 2H), 0.86 - 0.80 (m, 2H).

10

Paso 2: Preparación de (R)-3-((terc-butoxicarbonil)amino)pirrolidina-1-carboxilato de ciclopropilo

A una solución de (4-nitrofenil) carbonato de ciclopropilo (0.10 g, 0.45 mmol, 1.3 eq) en DCM (2 mL) se agregó N-[(3R)-pirrolidin-3-il]carbamato de terc-butilo (64 mg, 0.34 mmol, 1 eq) y N,N-diisopropiletilamina (44 mg, 0.34 mmol, 1 eq), la mezcla se agitó a 25°C durante 30 minutos para dar una solución limpia amarilla. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo* para dar (R)-3-((terc-

15

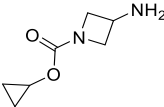
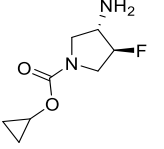
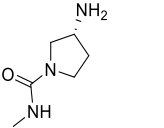
butoxicarbonil)amino)pirrolidina-1-carboxilato de ciclopropilo (0.10 g, crudo) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) $m/z = 271.5$ $[M+H]^+$.

Paso 3: Preparación de (R)-3-aminopirrolidina-1-carboxilato de ciclopropilo

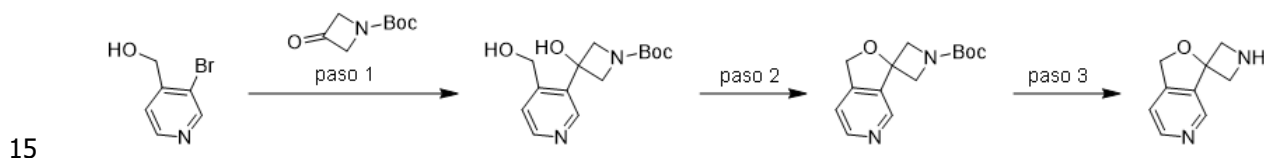
A una solución de (R)-3-((terc-butoxicarbonil)amino)pirrolidina-1-carboxilato de ciclopropilo (80 mg, 0.29 mmol, 1 eq) en DCM (1 mL) se agregó TFA (0.10 g, 0.88 mmol, 3 eq), la mezcla se agitó a 25°C durante 30 minutos para dar una solución limpia amarilla, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar (R)-3-aminopirrolidina-1-carboxilato de ciclopropilo (50 mg, crudo) como un sólido blanco. LCMS (ESI) $m/z = 171.4$ $[M+H]^+$.

Los siguientes intermedios en el Cuadro **87** se prepararon usando el método descrito anteriormente para la síntesis de (R)-3-aminopirrolidina-1-carboxilato de ciclopropilo y utilizando los materiales de partida y modificaciones apropiados.

CUADRO 87

Nombre	Estructura	LCMS
3-aminoazetidina-1-carboxilato de ciclopropilo		157.2 $[M+H]^+$
(3S,4S)-3-amino-4-fluoropirrolidina-1-carboxilato de ciclopropilo		189.2 $[M+H]^+$
(R)-3-amino-N-metilpirrolidina-1-carboxamida		144.1 $[M+H]^+$

Síntesis de 1'H-espiro[azetidina-3,3'-furo[3,4-c]piridina]



Paso 1: Preparación de 3-hidroxi-3-(4-(hidroximetil)piridin-3-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo

A una solución enfriada (-40°C) de (3-bromopiridin-4-il)metanol (1 g, 5.3 mmol, 1 eq) en THF (10 mL) se agregó lentamente i-PrMgCl·LiCl (13 mL, 13 mmol, 2.4 eq, 1.0 M en THF). La mezcla se agitó a -40°C durante 0.5 horas, seguido por la adición de una solución de 3-oxoazetidina-1-carboxilato de terc-butilo (1.1 g, 6.4 mmol, 1.2 eq) en THF (10 mL). La mezcla se dejó calentar a temperaturas ambiente. Después de 16 horas, la mezcla de reacción se apagó mediante agua (20 mL)

y se extrajo con EtOAc 90 mL (30 mL $\times$ 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera 90 mL (30 mL $\times$ 3), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna para dar 3-hidroxi-3-(4-(hidroximetil)piridin-3-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (0.12 g, 0.43 mmol, 8.1% de rendimiento) como un sólido amarillo. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.56 - 8.44 (m, 2H), 7.55 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 5.38 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.40 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 4.05 - 3.92 (m, 2H), 3.31 - 3.28 (m, 1H), 1.38 (s, 9H).

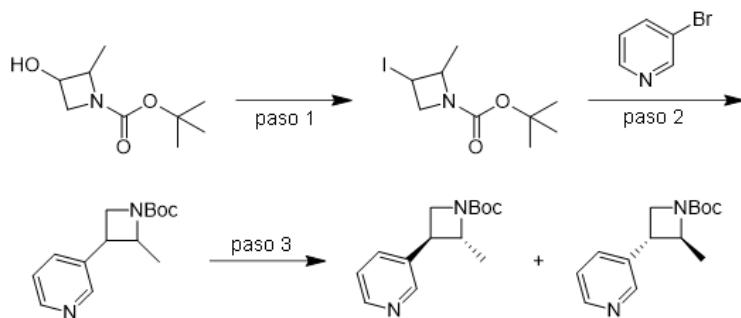
Paso 2: Preparación de 1'H-espiro[azetidina-3,3'-furo[3,4-c]piridina]-1-carboxilato de terc-butilo

A una solución enfriada (0°C) de 3-hidroxi-3-(4-(hidroximetil)piridin-3-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (70 mg, 0.25 mmol, 1 eq) en THF (1 mL) se agregó secuencialmente DIAD (60 mg, 0.30 mmol, 1.2 eq) y PPh₃ (78 mg, 0.30 mmol, 1.2 eq). la mezcla se agitó a 40°C durante 16 horas y subsecuentemente se apagó por agua (30 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc 90 mL (30 mL $\times$ 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera 30 mL (30 mL $\times$ 3), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante prep-TLC para dar 1'H-espiro[azetidina-3,3'-furo[3,4-c]piridina]-1-carboxilato de terc-butilo (50 mg, 0.19 mmol, 77% de rendimiento) como un aceite amarillo. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.80 (d, J = 0.4 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.26 - 4.09 (m, 4H), 1.42 (s, 9H).

Paso 3: Preparación de 1'H-espiro[azetidina-3,3'-furo[3,4-c]piridina]

A una solución de 1'H-espiro[azetidina-3,3'-furo[3,4-c]piridina]-1-carboxilato de terc-butilo (50 mg, 0.19 mmol, 1 eq) en DCM (0.6 mL) se agregó TFA (0.2 mL). La mezcla se agitó a 25°C durante 1 hora. La mezcla se concentró directamente para dar 1'H-espiro[azetidina-3,3'-furo[3,4-c]piridina] (30 mg, crudo) como un aceite amarillo.

Síntesis de (2R,3S)-2-metil-3-(piridin-3-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo y (2S,3R)-2-metil-3-(piridin-3-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo



Paso 1: Preparación de 3-yodo-2-metilazetidina-1-carboxilato de terc-butilo

A una solución de 3-hidroxi-2-metilazetidina-1-carboxilato de terc-butilo (5.0 g, 26.7

mmol, 1.0 eq) en DCE (80 mL) se agregó imidazol (3.6 g, 53.4 mmol, 2.0 eq), PPh₃ (10.5 g, 40.0 mmol, 1.5 eq) y yodo (10.2 g, 40.0 mmol, 1.5 eq). La mezcla se agitó a 80°C durante 3 horas para obtener solución negra. La mezcla se agregó agua (100 mL), se extrajo con EtOAc (150 mL x 2), y la capa orgánica se lavó con salmuera (100 mL). La capa orgánica se combinó y se secó con sulfato de sodio anhidro. El sólido se filtró, el solvente se secó bajo vacío. La reacción se concentró al vacío para obtener producto crudo. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice para dar 3-yodo-2-metilazetidina-1-carboxilato de terc-butilo (3.5 g, 26.7 mmol, 44% de rendimiento) como un aceite incoloro. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.56 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.50 - 4.45 (m, 1H), 4.24 - 4.14 (m, 1H), 3.99 - 3.95 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.38 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

10 *Paso 2: Preparación de 2-metil-3-(piridin-3-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo.*

A un frasco de 100 mL se agregó 3-bromopiridina (1.0 g, 6.3 mmol, 1 eq), 3-yodo-2-metilazetidina-1-carboxilato de terc-butilo (3.8 g, 13 mmol, 2 eq), Ir[dF(CF₃)ppy]₂(dtbpy)(PF₆) (70 mg, 0.063 mmol, 0.01 eq), NiCl₂·dtbbpy (56 mg, 0.095 mmol, 0.015 eq), TTMSS (1.5 g, 6.3 mmol, 1.0 eq), Na₂CO₃ (1.3 g, 13 mmol, 2 eq) en DME (60 mL). El frasco se selló bajo nitrógeno. La reacción se agitó y se irradió con una lámpara LED azul de 10 W (3 cm de distancia), con agua de enfriamiento para mantener la temperatura de reacción a 25°C durante 14 horas. La mezcla se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice para dar 2-metil-3-(piridin-3-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (550 mg, 2.2 mmol, 35% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI) m/z = 249.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.78 (s, 1H), 8.75 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 5.6, 8.0 Hz, 1H), 4.40 - 4.25 (m, 2H), 3.92 (dd, J = 6.8, 8.8 Hz, 1H), 3.50 - 3.40 (m, 1H), 1.57 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.48 (s, 9H).

Paso 3: Preparación de (2R,3S)-2-metil-3-(piridin-3-il)azetidina-1-carboxilato de y (2S,3R)-2-metil-3-(piridin-3-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo

2-metil-3-(piridin-3-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (550 mg, 2.2 mmol, 1.0 eq) se separó mediante SFC (Columna: Chiralpak IC-3 50×4.6mm I.D., 3μm, Fase móvil: Fase A para CO₂, y Fase B para MeOH (0.05% de DEA); Elución de gradiente: B en A de 5% a 40%, caudal: 3mL/min; Detector: PDA; Temperatura de Columna: 35°C; Contrapresión: 10,000 kPa (100 Bar).

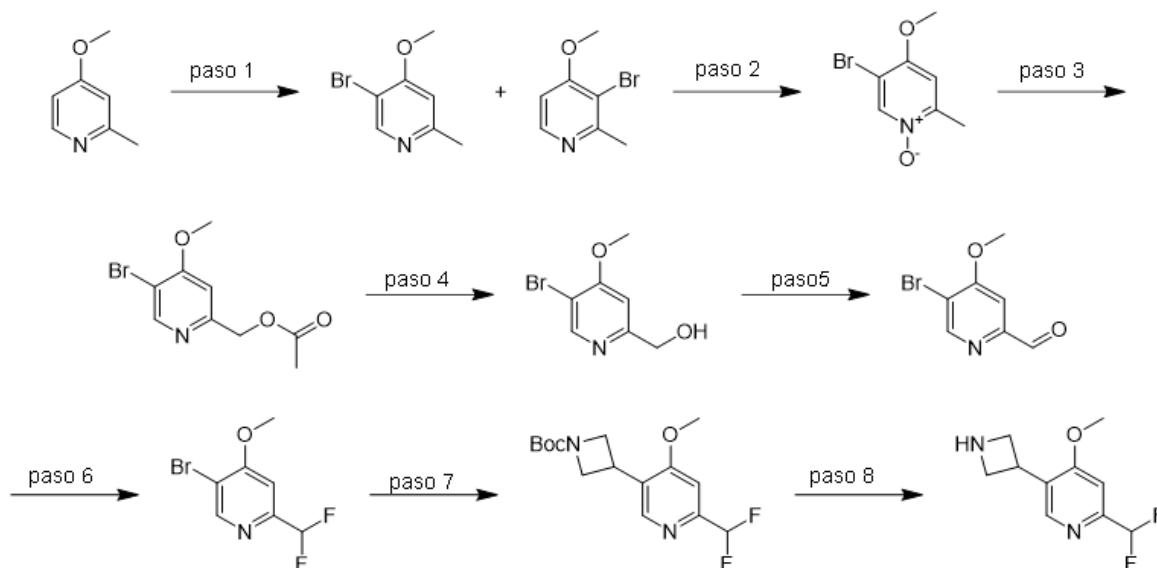
Pico 1 (RT = 1.178 min): (2R,3S)-2-metil-3-(piridin-3-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo o (2S,3R)-2-metil-3-(piridin-3-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (170 mg, 0.68 mmol, 31% de rendimiento) como un aceite incoloro. LCMS (ESI) m/z = 249.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.64 (s, 1H), 8.58 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 5.2, 8.0 Hz, 1H), 4.21 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 4.12 (s, 1H), 3.84 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.51 - 3.41 (m, 1H), 1.44 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.41 (s, 9H).

Pico 2 (RT = 1.407 min) como un aceite incoloro: (2S,3R)-2-metil-3-(piridin-3-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo o (2R,3S)-2-metil-3-(piridin-3-il)azetidina-1-carboxilato de terc-

butilo (120 mg, 0.48 mmol, 22% de rendimiento) como un aceite incoloro. LCMS (ESI) m/z = 249.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.64 (s, 1H), 8.58 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 5.2, 8.0 Hz, 1H), 4.21 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.12 (s, 1H), 3.84 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.51 - 3.41 (m, 1H), 1.44 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.41 (s, 9H).

5

Síntesis de 5-(azetidin-3-il)-2-(difluorometil)-4-metoxipiridina



Paso 1: Preparación de 5-bromo-4-metoxi-2-metilpiridina

A una solución enfriada (0°C) de 4-metoxi-2-metilpiridina (10 g, 81 mmol, 1 eq) en AcOH (100 mL) se agregó bromo (32 g, 0.20 mmol, 2.5 eq). La mezcla se calentó subsecuentemente a 70°C durante 3 horas. A la mezcla se agregó agua fría (300 mL), la mezcla de reacción se diluyó con agua (200 mL) y se extrajo con EtOAc (500 mL $\times$ 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron *in vacuo*. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna para dar 5-bromo-4-metoxi-2-metilpiridina (4 g, 20 mmol, 25% de rendimiento) como un sólido amarillo y 3-bromo-4-metoxi-2-metilpiridina (2 g, 9.9 mmol, 12% de rendimiento) como un sólido amarillo. 5-bromo-4-metoxi-2-metilpiridina: 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.44 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.52 (s, 3H). 3-bromo-4-metoxi-2-metilpiridina: 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.29 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.66 (s, 3H)

Paso 2: Preparación de 1-óxido de 5-bromo-4-metoxi-2-metilpiridina

A una solución enfriada (0°C) de 5-bromo-4-metoxi-2-metilpiridina (4.0 g, 20 mmol, 1.0 eq) en DCM (40 mL) se agregó mCPBA (5.1 g, 30 mmol, 1.5 eq) y la mezcla se agitó subsecuentemente a 20°C. Después de 3 horas, la mezcla de reacción se apagó mediante sulfito de sodio de adición sat. (100 mL), se diluyó con agua (100 mL), y se extrajo con DCM/MeOH = 10 / 1 (200 mL $\times$ 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera sat. (100 mL $\times$ 3), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar el compuesto 1-

óxido de 5-bromo-4-metoxi-2-metilpiridina (4.0 g, crudo) como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.48 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 4.00 (s, 3H), 2.50 (s, 3H).

Paso 3: Preparación de (5-bromo-4-metoxipiridin-2-il)acetato de metilo

A mezcla de 1-óxido de 5-bromo-4-metoxi-2-metilpiridina (2 g, 9.17 mmol, 1 eq), acetato de acetilo (5.4 g, 53 mmol, 2.0 eq) en AcOH (15 mL) se agitó a 120°C durante 3 horas. La mezcla se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto (5-bromo-4-metoxipiridin-2-il)acetato de metilo (1.50 g, crudo) como un aceite amarillo. LCMS (ESI) m/z = 261.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Paso 4: Preparación de (5-bromo-4-metoxipiridin-2-il)metanol

Una mezcla de (5-bromo-4-metoxipiridin-2-il)acetato de metilo (2 g, 7.68 mmol, 1 eq), NaOH (10 mL, 2N en agua) en MeOH (20 mL) se agitó durante 1 hora. La mezcla se concentró bajo presión reducida para remover MeOH, se diluyó con agua (30 mL), y se extrajo con EtOAc/ MeOH (50 mL $\times$ 4). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna para dar el compuesto (5-bromo-4-metoxipiridin-2-il)metanol (1 g, 4.58 mmol, 59.8% de rendimiento) como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.47 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.69 (s, 2H), 3.95 (s, 3H).

Paso 5: Preparación de 5-bromo-4-metoxipicolinaldehído

A mezcla de (5-bromo-4-metoxipiridin-2-il)metanol (0.5 g, 2.3 mmol, 1.0 eq), óxido de manganeso (IV) (4.2 g, 46 mmol, 20 eq) en DCM (5 mL) se agitó durante 1 hora. La mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna para dar el compuesto 5-bromo-4-metoxipicolinaldehído (0.25 g, 1.2 mmol, 51% de rendimiento) como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.93 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 4.03 (s, 3H).

Paso 6: Preparación de 5-bromo-2-(difluorometil)-4-metoxipiridina

A una solución enfriada (0°C) de 5-bromo-4-metoxipicolinaldehído (0.22 g, 1.0 mmol, 1.0 eq) en DCM (0.5 mL) se agregó una solución de DAST (0.33 g, 2.0 mmol, 2.0 eq) en DCM (5 mL), Después de 0.5 horas, la mezcla de reacción se vertió en NaHCO_3 saturado (5 mL), se diluyó con agua (5 mL) y se extrajo con DCM (5 mL $\times$ 2). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna para dar el compuesto 5-bromo-2-(difluorometil)-4-metoxipiridina (150 mg, 0.63 mmol, 63% de rendimiento) como un aceite incoloro. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.60 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.71 - 6.43 (m, 1H), 4.02 (s, 3H).

Paso 7: Preparación de 3-(6-(difluorometil)-4-metoxipiridin-3-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo

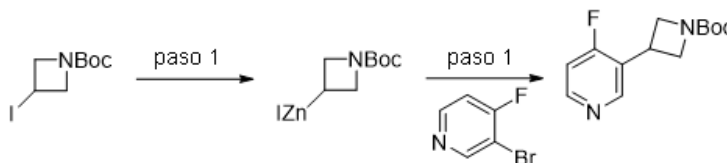
A un frasco de 15 mL equipado con una barra de agitación se agregó, 5-bromo-2-(difluorometil)-4-metoxipiridina (40 mg, 0.17 mmol, 1 eq), 3-bromoazetidina-1-carboxilato de terc-butilo (51 mg, 0.22 mmol, 1.3 eq), $\text{Ir}[\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy}]_2(\text{dtbpy})(\text{PF}_6)$ (1.9 mg, 1.7 μmol , 0.01 eq), Na_2CO_3

(36 mg, 0.34 mmol, 2 eq), $\text{NiCl}_2 \cdot \text{dtbbpy}$ (1 mg, 2.5 μmol , 0.02 eq), 1,1,1,3,3,3-hexametil-2-(trimetilsilil)trisilano (42 mg, 0.17 mmol, 1.0 eq) en DME (2 mL). El frasco se selló y se colocó bajo nitrógeno. La reacción se agitó y se irradió con una lámpara LED azul de 10 W (3 cm de distancia), con agua de enfriamiento para mantener la temperatura de reacción a 25°C durante 14 horas. La mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante prep-TLC para dar 3-(6-(difluorometil)-4-metoxipiridin-3-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (30 mg, 95 μmol , 57% de rendimiento) como un aceite amarillo. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.36 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.73 - 6.45 (m, 1H), 4.32 - 4.26 (m, 2H), 4.02 - 4.00 (m, 1H), 3.95 - 3.90 (m, 4H), 3.61 - 3.57 (m, 1H), 1.46 (s, 9H).

Paso 8: Preparación de 5-(azetidin-3-il)-2-(difluorometil)-4-metoxipiridina

A mezcla de 3-(6-(difluorometil)-4-metoxipiridin-3-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (30 mg, 95 μmol , 1 eq) en DCM (0.6 mL) y TFA (0.2 mL) se agitó a 20°C durante 0.5 horas. La mezcla se concentró bajo presión reducida para dar 5-(azetidin-3-il)-2-(difluorometil)-4-metoxipiridina (25 mg, crudo) como aceite amarillo. LCMS (ESI) m/z = 215.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Síntesis de 3-(4-fluoropiridin-3-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo



Paso 1: Preparación de yoduro de (1-(terc-butoxicarbonil)azetidin-3-il)cinc(II)

Una suspensión de Zn (50 g, 764 mmol, 1.3 eq) en HCl 1M acuoso (40 mL) se agitó a 25°C durante 12 horas. La suspensión se filtró y la torta de filtrado se lavó secuencialmente con H_2O (40 mL $\times$ 3), EtOH (40 mL $\times$ 3), y acetona (40 mL $\times$ 3). El sólido se secó para dar un cinc preactivado recientemente.

Una suspensión de Zn calentada (65°C) (40 g, 611 mmol, 5 eq) en DMF (50 mL) bajo N_2 se agitó a durante 0.5 horas, seguido por adición gota a gota de TMSCl (22 g, 196 mmol, 0.32 eq) y 1,2-dibromoetano (17 g, 92 mmol, 0.15 eq). La mezcla resultante se agitó a 60°C durante 0.5 horas. Una solución de 3-yodoazetidina-1-carboxilato de terc-butilo (173 g, 612 mmol, 1 eq) en DMF (300 mL) se agregó a la mezcla y se agitó a 60°C durante 0.5 horas. La solución amarilla clara resultante se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se usó para el siguiente paso sin manipulación adicional.

Paso 2: Preparación de 3-(4-fluoropiridin-3-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo

A una solución enfriada (0°C) de 3-bromo-4-fluoropiridina (20 g, 114 mmol, 1 eq) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)\text{Cl}_2$ (8.0 g, 11 mmol, 0.1 eq) en DMF (200 mL) se agregó una solución de yoduro de (1-(terc-butoxicarbonil)azetidin-3-il)cinc(II) (350 mL, 570 mmol, 5 eq) en una forma gota a gota. La mezcla se calentó y se agitó a 50°C durante 12 horas. La mezcla de reacción se apagó con agua (2 L) y se extrajo

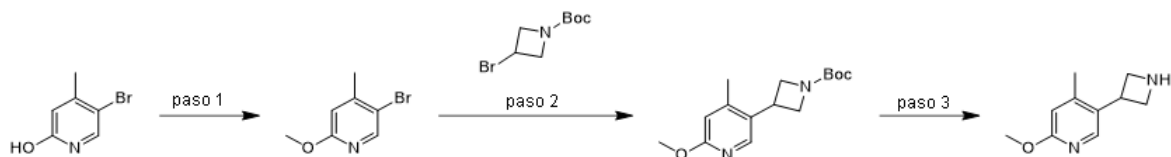
con EtOAc (2 L × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (1 L × 2), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice y se recolectó y se concentró *in vacuo* para dar 3-(4-fluoropiridin-3-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (20 g, 79 mmol, 70 % de rendimiento) como aceite amarillo. LCMS (ESI) *m/z* =252.9 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.60 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 8.52 (dd, J = 5.6, 8.0 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 5.6, 10.0 Hz, 1H), 4.41 - 4.33 (m, 2H), 4.17 - 4.08 (m, 3H), 1.47 (s, 9H).

Los siguientes intermedios en el Cuadro **88** se prepararon usando el método descrito anteriormente para la síntesis de 3-(4-fluoropiridin-3-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo utilizando los materiales de partida y modificaciones apropiados.

CUADRO 88

Nombre	Estructura	LCMS	NMR data
3-(4-fluoropiridin-2-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo		197 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.54 (s, 1 H) 8.38 - 8.40 (m, 1 H) 7.08 - 7.11 (m, 1 H) 4.32 - 4.37 (m, 2 H) 4.09 (dd, J=8.0, 6.8 Hz, 2 H) 3.56 - 3.63 (m, 1 H), 1.46 (s, 9 H)
3-(3-fluoropiridin-2-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo		252.2 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.46 - 8.38 (m, 1H), 7.60 - 7.50 (m, 1H), 7.36 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.30 - 4.19 (m, 4H), 3.31 (s, 1H), 1.46 (s, 9H)
3-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo		209.1 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.32 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.22 - 7.25 (m, 1H), 6.20 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 4.64 - 4.54 (m, 1H), 4.33 - 4.25 (m, 2H), 4.20 - 4.12 (m, 2H), 3.56 (s, 3H), 1.45 (s, 9H).
3-(4-cianopirimidin-2-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo		205.1 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.97 (d, J=4.0 Hz, 1H) 7.54 (d, J=4.0 Hz, 1H) 4.33 (m, 2H) 4.22 - 4.29 (m, 2H) 4.04 - 4.14 (m, 1H) 1.47 (s, 9H)

Síntesis de 5-(azetidin-3-il)-2-metoxi-4-metilpiridina



Paso 1: Preparación de acetato de 5-bromo-4-metilpiridin-2-ilo

A una solución de 5-bromo-4-metilpiridin-2-ol (1.0 g, 5.3 mmol, 1.0 eq) en THF (3.0 mL) se agregó NaH (0.66 g, 27 mmol, 5.0 eq) a 0°C, la mezcla se agitó a 0°C durante 0.5 horas, entonces se agregó yodometano (7.7 g, 53 mmol, 10 eq). La mezcla se agitó a 25°C durante 4 horas para dar una suspensión blanca. La mezcla de reacción se apagó mediante agua 4 mL a 0°C, entonces la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante fase inversa a liofilizada para dar 5-bromo-2-metoxi-4-metilpiridina (0.70 g, 3.46 mmol, 65% de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.90 (s, 1 H) 6.50 (s, 1 H) 3.52 (s, 3 H) 2.27 (s, 3 H).

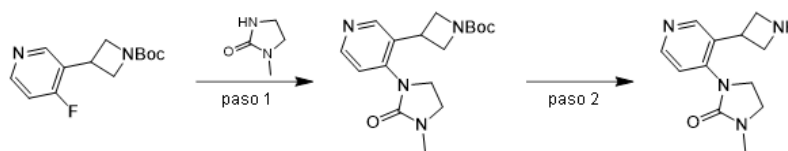
Paso 2: Preparación de 3-(6-metoxi-4-metilpiridin-3-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo

A un frasco de 15 mL equipado con una barra de agitación se agregó 5-bromo-2-metoxi-4-metilpiridina (0.50 g, 2.5 mmol, 1.0 eq), 3-bromoazetidina-1-carboxilato de terc-butilo (0.76 g, 3.2 mmol, 1.3 eq), Ir[dF(CF₃)ppy]₂(dtbpy)(PF₆) (5.8 mg, 24 μmol, 0.010 eq), NiCl₂·dtbbpy (15 mg, 37 μmol, 0.015 eq), TTMSS (0.62 g, 2.5 mmol, 1.0 eq), Na₂CO₃ (0.52 g, 4.9 mmol, 2.0 eq) en DME (25 mL). El frasco se selló y se colocó bajo nitrógeno. La reacción se agitó y se irradió con una lámpara LED azul de 10 W (3 cm de distancia), con agua de enfriamiento para mantener la temperatura de reacción a 25°C durante 14 horas para dar una suspensión marrón. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice a 3-(6-metoxi-4-metilpiridin-3-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (0.17 g, 0.61 mmol, 25% de rendimiento) como un aceite amarillo. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.58 (s, 1H) 6.41 (s, 1H) 4.26 (s, 2H) 3.90 - 4.02 (m, 2H) 3.80 - 3.89 (m, 1H) 3.56 (s, 3H) 2.12 (s, 3H) 1.45 (s, 9H).

Paso 3: Preparación de 5-(azetidin-3-il)-4-metilpiridin-2-ol

El 3-(6-metoxi-4-metilpiridin-3-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (0.10 g, 0.36 mmol, 1.0 eq) se disolvió en DCM (1 mL) y TFA (0.5 mL) y se agitó a 25°C durante 1 hora para dar una solución amarilla. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar 5-(azetidin-3-il)-2-metoxi-4-metilpiridina (0.10 g, crudo) como un aceite amarillo. LCMS (ESI) m/z = 179.1 [M+H]⁺.

Síntesis de 1-(3-(azetidin-3-il)piridin-4-il)-3-metilimidazolidin-2-ona



Paso 1: Preparación de 3-(4-(3-metil-2-oxoimidazolidin-1-il)piridin-3-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo

A una solución de 1-metilimidazolidin-2-ona (0.36 g, 3.6 mmol, 3.0 eq) en DMF (5.0 mL) a 0°C se agregó NaH (0.14 mg, 3.6 mmol, 60% de pureza, 3.0 eq) bajo atmósfera de N₂, la mezcla se agitó durante 1 hora, y entonces 3-(4-fluoro-3-piridinil)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (0.30 mg, 1.2 mmol, 1.0 eq) se agregó. La mezcla se agitó a 50°C durante 6 horas.

La mezcla de reacción se apagó mediante H₂O de adición (10 mL) y se extrajo con EtOAc (10 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso (10 mL × 3), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo. El producto crudo se purificó mediante HPLC de fase inversa (0.1% de FA), entonces se liofilizó para dar 3-[4-(3-metil-2-oxoimidazolidin-1-il)piridin-3-il]azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (0.18 g, 0.54 mmol, 68% de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) m/z = 333.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.52 (s, 1H) 8.35 (d, J = 5.6 Hz, 1H) 6.87 (d, J = 5.6 Hz, 1H) 4.35 - 4.38 (m, 2H) 4.04 - 4.06 (m, 2H) 3.53 (m, 1H) 3.34 (m, 2H) 3.14 (t, J = 5.6 Hz, 2H) 2.81 (s, 3H) 1.48 (s, 9H).

Los siguientes intermedios en el Cuadro 89 se prepararon usando el método descrito anteriormente en el Paso 1 para la preparación de 3-(4-(3-metil-2-oxoimidazolidin-1-il)piridin-3-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo utilizando los materiales de partida y modificaciones apropiados.

CUADRO 89

Nombre	Estructura	LCMS	NMR data
3-(4-(2-oxopirrolidin-1-il)piridin-3-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo		318.1 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.64 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 6.98 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.24 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.95 - 3.89 (m, 2H), 3.88 - 3.83 (m, 1H), 3.80 - 3.65 (m, 2H), 2.54 - 2.45 (m, 2H), 2.23 - 2.13 (m, 2H), 1.36 (s, 9H)

Paso 2: Preparación de 1-(3-(azetidina-3-il)piridin-4-il)-3-metilimidazolidin-2-ona

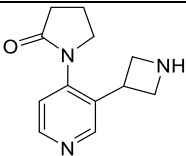
A una solución de 3-[4-(3-metil-2-oxoimidazolidin-1-il)piridin-3-il]azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (0.18 g, 0.54 mmol, 1.0 eq) en cloruro de metileno (3.0 mL) se agregó TFA (1.0 mL). La mezcla se agitó a 25°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar 1-[3-(azetidina-3-il)piridin-4-il]-3-metilimidazolidin-2-ona (0.12 g, crudo, sal de TFA)

como un líquido amarillo. LCMS (ESI) $m/z = 233.2$ $[M+H]^+$.

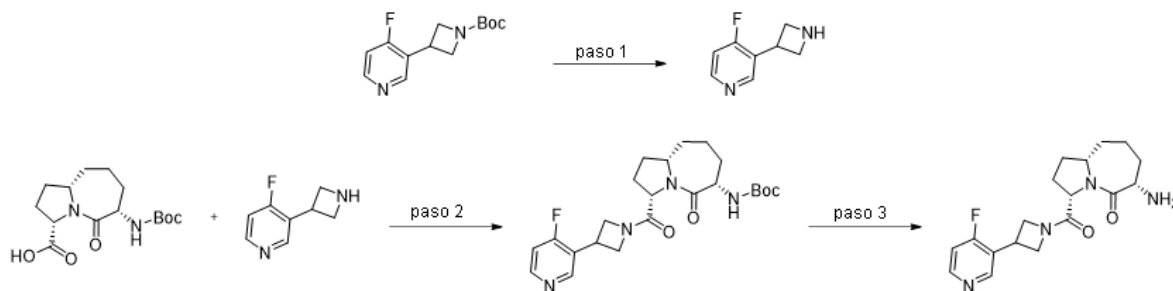
Los siguientes intermedios en el Cuadro 90 se prepararon usando el método descrito anteriormente en el Paso 2 para la preparación de 1-(3-(azetidin-3-il)piridin-4-il)-3-metilimidazolidin-2-ona utilizando los materiales de partida y modificaciones apropiados.

5

CUADRO 90

Nombre	Estructura	LCMS
1-(3-(azetidin-3-il)piridin-4-il)pirrolidin-2-ona (sal de TFA)		218.0 $[M+H]^+$

Síntesis de (3*S*,6*S*,9*aS*)-6-amino-3-(3-(4-fluoropiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)hexahidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]azepin-5(6*H*)-ona



10

Paso 1: Preparación de 3-(azetidin-3-il)-4-fluoropiridina

A una solución agitada de 3-(4-fluoropiridin-3-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (1.6 g, 6.34 mmol, 1 *eq*) en CH_2Cl_2 (20 mL) se agregó TFA (3 mL). La solución amarilla resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Más TFA (0.5 mL) se agregó y la mezcla de reacción se agitó durante 0.5 horas a temperatura ambiente. La reacción se concentró a sequedad para dar la sal de TFA de 3-(azetidin-3-il)-4-fluoropiridina (964 mg, 100%) que fue directamente en el siguiente paso.

15

Paso 2: Preparación de ((3*S*,6*S*,9*aS*)-3-(3-(4-fluoropiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]azepin-6-il)carbamato de terc-butilo

A una solución de sal de TFA de 3-(azetidin-3-il)-4-fluoropiridina (964 mg, 6.34 mmol, 1.15 *eq*) en *N,N*-dimetilformamida (15 mL) se agregaron respectivamente DIPEA (9 mL, 51.6 mmol, 9.3 *eq*), ácido (3*S*,6*S*,9*aS*)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-oxooctahidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]azepina-3-carboxílico (1.73 g, 5.53 mmol, 1 *eq*) y HATU (2.31 g, 6.08 mmol, 1.1 *eq*). La reacción se agitó a temperatura ambiente 16 horas. La mezcla de reacción se concentró y se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa en un cartucho C18 de 100 g que eluye con 5 a 60 % de MeCN en agua para proporcionar ((3*S*,6*S*,9*aS*)-3-(3-(4-fluoropiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-

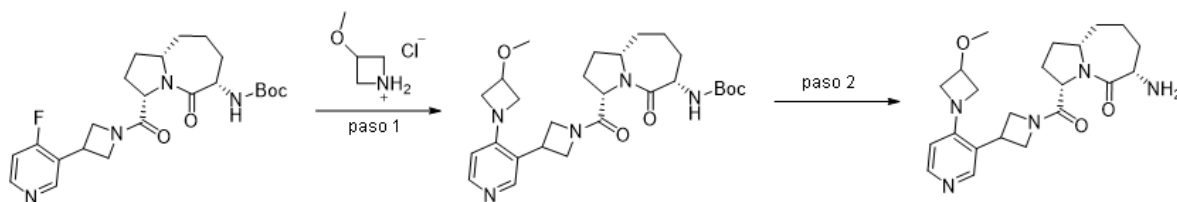
20

oxooctahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamato de terc-butilo (1.75 g, 71.1% de rendimiento). LCMS (ESI) $m/z = 447.4$ $[M+H]^+$.

PASO 3: Preparación de ((3S,6S,9aS)-6-amino-3-(3-(4-fluoropiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)hexahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-5(6H)-ona

- 5 A una solución agitada de ((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-fluoropiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamato de terc-butilo (1.3 g, 2.91 mmol, 1 eq) en CH_2Cl_2 (20 mL) se agregó TFA (5 mL). La solución amarilla resultante se agitó durante 1.5 horas a temperatura ambiente. La reacción se concentró a sequedad para dar la sal de TFA de ((3S,6S,9aS)-6-amino-3-(3-(4-fluoropiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)hexahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-5(6H)-ona
- 10 (1.00 g, 100% de rendimiento) que se usó directamente en el siguiente paso.

Síntesis de ((3S,6S,9aS)-6-amino-3-(3-(4-(3-metoxiazetidín-1-il)piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)octahidro-5H-pirrol[1,2-a]azepin-5-ona

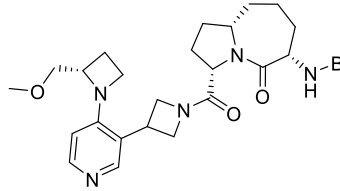


- Paso 1: Preparación de ((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-(3-metoxiazetidín-1-il)piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamato de terc-butilo
- 15

- A una solución de N-[(3S,6S,9aS)-3-[3-(4-fluoropiridin-3-il)azetidina-1-carbonil]-5-oxo-octahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamato de terc-butilo (20 mg, 44.7 μ mol, 1 eq) y clorhidrato de 3-metoxiazetidina (11.0 mg, 89.4 μ mol, 2 eq) en sulfóxido de dimetilo (2 mL) se agregó DIPEA (100 μ L, 573 μ mol, 13 eq). La solución resultante se calentó a 95°C bajo nitrógeno durante 20
- 20 horas. La mezcla cruda se purificó mediante cromatografía de fase inversa en un cartucho C18 de 50 g que eluye con 5 a 60% de MeCN en agua. Las fracciones puras se concentraron bajo presión reducida para dar ((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-(3-metoxiazetidín-1-il)piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamato de terc-butilo (19 mg, 82%) se obtuvo como un sólido amarillo. LCMS (ESI) $m/z = 514.4$ $[M+H]^+$.

- 25 Los siguientes intermedios en el Cuadro **91** se prepararon usando el método descrito anteriormente en el Paso 1 para la preparación de ((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-(3-metoxiazetidín-1-il)piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamato de terc-butilo utilizando los materiales de partida y modificaciones apropiados.

CUADRO 91

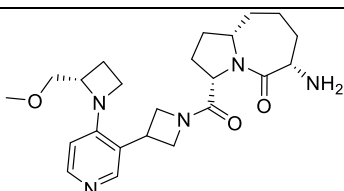
Nombre	Estructura	LCMS
((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-((S)-2-(metoximetil)azetidina-1-il)piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamato de terc-butilo		528.4 [M+H] ⁺

Paso 2: Preparación de (3S,6S,9aS)-6-amino-3-(3-(4-(3-metoxiazetidina-1-il)piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)octahidro-5H-pirrol[1,2-a]azepin-5-ona

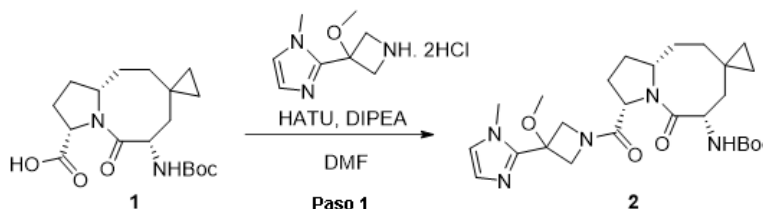
A una solución agitada de ((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-(3-metoxiazetidina-1-il)piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamato de terc-butilo (50 mg, 97.3 μ mol, 1 *eq*) en CH₂Cl₂ (2.5 mL) se agregó TFA (800 μ L). La solución amarilla resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La reacción se concentró a sequedad para dar la sal de TFA de (3S,6S,9aS)-6-amino-3-(3-(4-(3-metoxiazetidina-1-il)piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)octahidro-5H-pirrol[1,2-a]azepin-5-ona. LCMS (ESI) m/z = 207.8 (M+2H)²⁺.

Los siguientes intermedios en el Cuadro **92** se prepararon usando el método descrito anteriormente en el Paso 2 para la preparación de (3S,6S,9aS)-6-amino-3-(3-(4-(3-metoxiazetidina-1-il)piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)octahidro-5H-pirrol[1,2-a]azepin-5-ona utilizando los materiales de partida y modificaciones apropiados.

CUADRO 92

Nombre	Estructura	LCMS
(3S,6S,9aS)-6-amino-3-(3-(4-((S)-2-(metoximetil)azetidina-1-il)piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)octahidro-5H-pirrol[1,2-a]azepin-5-ona (sal de TFA)		218.4 (M+2H) ²⁺

Síntesis de ((3'S,6'S,10a'S)-3'-(3-metoxi-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)azetidina-1-carbonil)-5'-oxooctahidro-5'H-espiro[ciclopropano-1,8'-pirrol[1,2-a]azocin]-6'-il)carbamato de *terc*-butilo

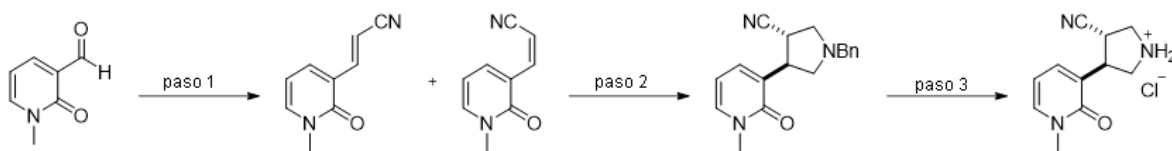


*Paso 1: ((3'S,6'S,10a'S)-3'-(3-metoxi-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)azetidina-1-carbonil)-5'-oxooctahidro-5'H-espiro[ciclopropano-1,8'-pirrol[1,2-a]azocin]-6'-il)carbamato de *terc*-butilo*

butilo

A una solución de ácido (3'S,6'S,10a'S)-6'-((terc-butoxicarbonil)amino)-5'-oxooctahidro-5'H-espiro[ciclopropano-1,8'-pirrolo[1,2-a]azocina]-3'-carboxílico (20 mg, 56.7 μ mol, 1 eq), diclorhidrato de 2-(3-metoxiazetidín-3-il)-1-metil-1H-imidazol (14.2 mg, 59.5 μ mol, 1.05 eq) y HATU (25.8 mg, 68.0 μ mol, 1.2 eq) en DMF (3 mL) se agregó DIPEA (68.8 μ L, 396 μ mol, 7 eq). La reacción se agitó a temperatura ambiente 1 hora. El producto se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa en un cartucho C18 de 50 g que eluye con un gradiente de 5 a 60% de acetonitrilo en agua para proporcionar después de liofilización ((3'S,6'S,10a'S)-3'-(3-metoxi-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)azetidina-1-carbonil)-5'-oxooctahidro-5'H-espiro[ciclopropano-1,8'-pirrolo[1,2-a]azocin]-6'-il)carbamato de terc-butilo (26.0 mg, 91.5%) como un sólido blanco. LCMS (ESI) m/z = 502.4 [M+H]⁺.

Síntesis de racémico-(3S,4R)-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)pirrolidina-3-carbonitrilo



Paso 1: Preparación de Cis- y Trans-3-(2-metoxipiridin-3-il)prop-2-enenitrilo

A una solución de (cianometil)fosfonato de dietilo (676 mg, 3.82 mmol, 1.05 eq) en THF (20 mL) se agregó KOtBu (448 mg, 4.0 mmol, 1.1 eq) a 0°C. La solución se agitó durante 10 minutos a 0°C, seguido por la adición de 2-metoxipiridina-3-carbaldeído (500 mg, 3.64 mmol, 1 eq). La reacción se agitó 1 hora. Se agregó agua (100 mL) y el producto se extrajo con EtOAc (2 x 70 mL). Las capas orgánicas se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar una mezcla de cis- y trans-3-(2-metoxipiridin-3-il)prop-2-enenitrilo (560 mg, 96.0% de rendimiento) como un aceite. LCMS (ESI) m/z = 161.2 [M+H]⁺.

Paso 2: Preparación de racémico-(3S,4R)-1-bencil-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)pirrolidina-3-carbonitrilo

A una solución de cis- y trans-3-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)prop-2-enenitrilo (0.56 g, 3.49 mmol, 1 eq) y bencil(metoximetil)[(trimetilsilil)metil]amina (1.33 mL, 5.23 mmol, 1.5 eq) en DCM (15 mL) se agregó TFA (4 mL, 52.2 mmol, 10 eq) gota a gota a temperatura ambiente. Después de la adición, la solución se agitó 15 minutos a temperatura ambiente. La reacción se apagó con solución acuosa de NaHCO₃ saturado con agitación vigorosa y el producto se extrajo con DCM (2 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se concentraron a sequedad y el producto se purificó dos veces mediante cromatografía de fase inversa en un cartucho C18 de 150 g que eluye con 5 a 70% de acetonitrilo en agua (tampón de NH₄HCO₃ 10 mM (pH = 10)) para proporcionar racémico-(3S,4R)-

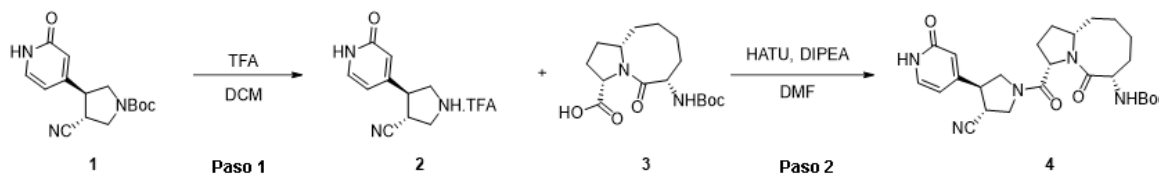
1-bencil-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)pirrolidina-3-carbonitrilo (238 mg, 23.3%) como un sólido blanquecino. ¹H NMR (400 MHz, acetona-d₆) δ 7.57 (dd, J = 6.8, 2.0 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 7.0, 1.8 Hz, 1H), 7.40 - 7.35 (m, 2H), 7.35 - 7.29 (m, 2H), 7.28 - 7.20 (m, 1H), 6.18 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 3.70 (s, 2H), 3.66 - 3.57 (m, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.49 - 3.44 (m, 1H), 3.09 - 3.03 (m, 1H), 3.02 - 2.96 (m, 2H), 2.70 - 2.62 (m, 1H). LCMS (ESI) m/z = 294.2 [M+H]⁺.

racémico-(3S,4S)-1-bencil-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)pirrolidina-3-carbonitrilo (88 mg, 8.6%) también se aisló como un aceite. LCMS (ESI) m/z = 294.2 [M+H]⁺.

Paso 3: Preparación de (3S,4R)-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)pirrolidina-3-carbonitrilo

A una solución de (3S,4R)-1-bencil-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)pirrolidina-3-carbonitrilo (75 mg, 0.2556 mmol, 1 eq) en 1,1-dicloroetano (3 mL) a 0°C se agregó lentamente cloroformato de 1-cloroetilo (35.7 µL, 0.3322 mmol, 1.3 eq). La mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos a 0°C y se calentó subsecuentemente a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. Cloroformato de 1-cloroetilo adicional (35.7 µL, 0.3322 mmol, 1.3 eq) se agregó y la reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La reacción se calentó a reflujo durante 30 minutos y entonces se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante 20 horas. La reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo crudo se disolvió en metanol (3 mL) y se calentó a reflujo durante 1.5 horas. La reacción se concentró bajo presión reducida para dar (3S,4R)-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)pirrolidina-3-carbonitrilo crudo (61 mg, 99%, HCl) como un aceite espeso. LCMS (ESI) m/z = 204.2 [M+H]⁺.

Síntesis de *N*-[(3S,6S,10aS)-3-[(*rel-trans*)-3-ciano-4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)pirrolidina-1-carbonil]-5-oxo-decahidropirrolo[1,2-*a*]azocin-6-il]carbamato de *terc*-butilo



Paso 1: Preparación de (rel-trans)-4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)pirrolidina-3-carbonitrilo

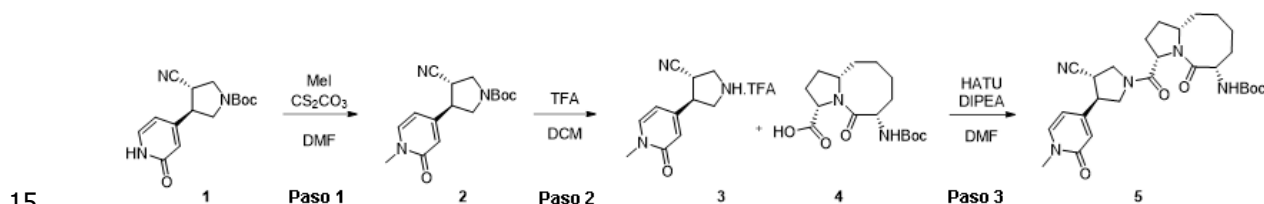
A una solución de (rel-trans)-3-ciano-4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (635 mg, 2.19 mmol, 1 eq) en DCM (7 mL) se agregó TFA (3.34 mL, 43.8 mmol, 20 eq). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se concentró a sequedad para dar la sal de TFA cruda de (rel-trans)-4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)pirrolidina-3-carbonitrilo (665 mg, 100%). LCMS (ESI): m/z = 190.2 [M+H]⁺.

Paso 2: Preparación de N-[(3S,6S,10aS)-3-[(3R,4S)-3-ciano-4-(2-oxo-1,2-

dihidropiridin-4-il)pirrolidina-1-carbonil]-5-oxo-decahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il]carbamato de terc-butilo.

A una solución de sal de TFA de (rel-trans)-4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)pirrolidina-3-carbonitrilo (665 mg, 3.36 mmol, 1.1 eq) en DMF (30 mL) se agregaron ácido (3S,6S,10aS)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocina-3-carboxílico (1 g, 3.06 mmol, 1 eq), DIPEA (3.15 g, 24.4 mmol, 8 eq) y HATU (1.16 g, 3.06 mmol, 1 eq). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0.5 horas. La mezcla cruda se concentró y se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa en un cartucho C18 de 100 g usando un gradiente de 5 a 80% de MeCN en agua (con 0.1% de ácido fórmico) para dar *N*-[(3S,6S,10aS)-3-[(rel-trans)-3-ciano-4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)pirrolidina-1-carbonil]-5-oxo-decahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il]carbamato de terc-butilo (500 mg, 32.8%) como un sólido beige. LCMS (ESI): $m/z = 498.4$ $[M+H]^+$.

Síntesis de *N*-[(3S,6S,10aS)-3-[(rel-trans)-3-ciano-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)pirrolidina-1-carbonil]-5-oxo-decahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il]carbamato de terc-butilo



Paso 1: *(rel-trans)-3-ciano-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo*

A una solución de (rel-trans)-3-ciano-4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (500 mg, 1.72 mmol, 1 eq) y carbonato de cesio (781 mg, 2.40 mmol, 1.4 eq) en N,N-dimetilformamida (8 mL) a 0°C se agregó gota a gota yoduro de metilo (159 μ L, 2.57 mmol, 1.5 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. El material crudo se filtró y se purificó mediante cromatografía de fase inversa en un cartucho C18 de 100 g que eluye con 5 a 100% de MeCN en agua (con 0.1% de ácido fórmico). Las fracciones combinadas se concentraron bajo presión reducida para dar (rel-trans)-3-ciano-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (405 mg, 77.7%) como un sólido blanco. LCMS (ESI): $m/z = 304.3$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.71 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 6.29 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 3.83 (br. s., 1H), 3.69 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 3.57 - 3.45 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.18 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 2.50 (s., 1H), 1.40 (s, 9H).

Paso 2: *(rel-trans)-4-(1-Metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)pirrolidina-3-carbonitrilo*

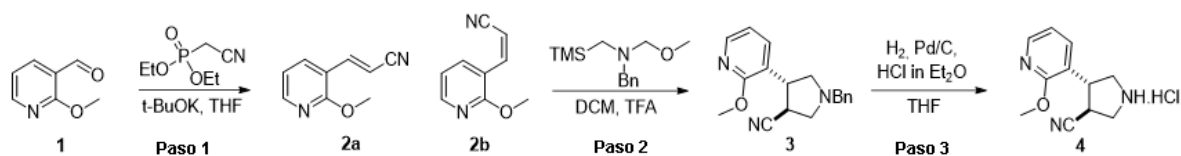
A una solución de (rel-trans)-3-ciano-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (400 mg, 1.31 mmol, 1 eq) en cloruro de metileno (3 mL) se agregó TFA (1 mL, 13.1 mmol, 10 eq). La solución amarilla resultante se agitó durante 30 minutos a

temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. Sal de TFA curda (418 mg, 100%) se usó directamente en el siguiente paso. LCMS (ESI): $m/z = 204.2 [M+H]^+$.

Paso 3: N-[(3S,6S,10aS)-3-[(rel-trans)-3-ciano-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)pirrolidina-1-carbonil]-5-oxo-decahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il]carbamato de terc-Butilo

- 5 HATU (577 mg, 1.52 mmol, 1.2 eq) se agregó a una solución de sal de TFA de (rel-trans)-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)pirrolidina-3-carbonitrilo (260 mg, 1.27 mmol, 1 eq), ácido (3S,6S,10aS)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocina-3-carboxílico (453 mg, 1.39 mmol, 1.1 eq) y N,N-diisopropiletilamina (1.32 mL, 7.62 mmol, 6 eq) en N,N-dimetilformamida (10 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas.
- 10 El producto crudo se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa con un cartucho C18 de 100 g usando un gradiente de MeCN en agua. Las fracciones combinadas se concentraron bajo presión reducida y se liofilizaron para proporcionar N-[(3S,6S,10aS)-3-[(rel-trans)-3-ciano-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)pirrolidina-1-carbonil]-5-oxo-decahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il]carbamato de terc-butilo (595 mg, 91.6%) como un sólido blanco. LCMS (ESI): $m/z = 512.4 [M+H]^+$.

15 **Síntesis de clorhidrato de (rel-trans)-4-(2-metoxipiridin-3-il)pirrolidina-3-carbonitrilo**



Paso 1: 3-(2-metoxipiridin-3-il)acrilonitrilo

- A una solución de (cianometil)fosfonato de dietilo (3.38 g, 19.1 mmol, 1.05 eq) en THF (100 mL) se agregó t-butoxido de potasio (2.24 g, 20.0 mmol, 1.1 eq) a 0°C. La solución se agitó durante 10 minutos a 0°C y entonces 2-metoxinicotinaldehído (2.5 g, 18.2 mmol, 1 eq) se agregó a la solución. La reacción se agitó 3.5 horas. Se agregó agua (250 mL) y el producto se extrajo con EtOAc (2 x 150 mL). Las capas orgánicas se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar una mezcla de cis- y trans-3-(2-metoxipiridin-3-il)acrilonitrilo (3.20 g, 109%) como un aceite. LCMS (ESI) $m/z = 161.2$
- 20
- 25

Paso 2: trans-1-bencil-4-(2-metoxipiridin-3-il)pirrolidina-3-carbonitrilo

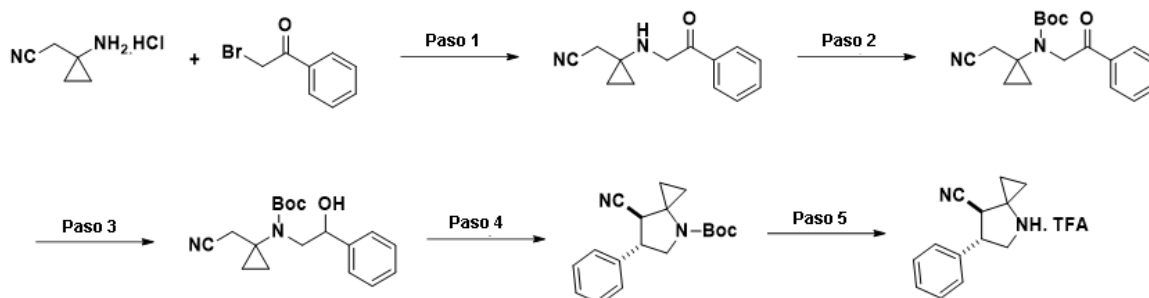
- A una solución de cis- y trans-3-(2-metoxipiridin-3-il)acrilonitrilo (4.84 g, 30.2 mmol, 1 eq) y bencil(metoximetil)[(trimetilsilil)metil]amina (9.3 g, 39.2 mmol, 1.3 eq) en DCM (50 mL) se agregó TFA (4 mL, 52.2 mmol, eq) gota a gota a temperatura ambiente. Después de la adición, la solución se agitó 15 minutos a temperatura ambiente. La reacción se apagó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio con agitación vigorosa y el producto se extrajo con DCM (3 x 75 mL). Las capas orgánicas combinadas se concentraron a sequedad y el producto se purificó dos veces mediante cromatografía de fase inversa en un cartucho C18 de 275 g que eluye con un gradiente de
- 30

5 a 70% de acetonitrilo en agua básica (tampón de NH_4HCO_3 10 mM (pH = 10)) para proporcionar *trans*-1-bencil-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)pirrolidina-3-carbonitrilo (2.37 g, 26.7%) como un sólido blanquecino (producto racémico *trans*). ^1H NMR (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) δ ppm 8.07 (dd, J = 5.0, 1.6 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 7.3, 1.2 Hz, 1H), 7.43 - 7.30 (m, 4H), 7.29 - 7.23 (m, 1H), 6.94 (dd, J = 7.2, 5.0 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.82 - 3.69 (m, 3H), 3.34 - 3.26 (m, 1H), 3.08 (dt, J = 12.5, 8.7 Hz, 2H), 2.95 (dd, J = 9.3, 5.4 Hz, 1H), 2.72 (dd, J = 9.2, 7.2 Hz, 1H).

Paso 3: clorhidrato de trans-4-(2-metoxipiridin-3-il)pirrolidina-3-carbonitrilo

A una solución de *trans*-1-bencil-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)pirrolidina-3-carbonitrilo (100 mg, 340 μmol , 1 eq) en THF (5 mL) bajo atmósfera de nitrógeno se agregaron HCl 2 M en éter de dietilo (170 μL , 340 μmol , 1.0 eq) y 10% de paladio sobre carbono (50% húmedo) (75 mg, 35 μmol , 0.1 eq). La suspensión se agitó 16 horas bajo atmósfera de hidrógeno (1 atm). La mezcla de reacción se filtró a través de Celite. La torta de filtro se lavó con THF y el filtrado se concentró a sequedad para proporcionar clorhidrato de *trans*-4-(2-metoxipiridin-3-il)pirrolidina-3-carbonitrilo crudo que se usó directamente en el siguiente paso.

Síntesis de sal de TFA de(*rel-trans*)-6-fenil-4-azaespiro[2.4]heptano-7-carbonitrilo



Paso 1: 2-{1-[(2-oxo-2-feniletíl)amino]ciclopropil}acetonitrilo

A una solución de clorhidrato de 2-(1-aminociclopropil)acetonitrilo (10.7 g, 81.0 mmol, 1 eq) en *N,N*-dimetilformamida (250 mL) se agregaron 2-bromo-1-feniletan-1-ona (16.1 g, 81.0 mmol, 1 eq) seguido por fosfato de potasio tribásico (42.8 g, 202 mmol, 2.5 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se observó una solución amarillenta con el tiempo. La reacción se apagó con la adición de HCl 1 N (600 mL, pH = 1) a temperatura ambiente. La solución acuosa se lavó con EtOAc (2 x 500 mL) entonces se basificó con solución acuosa de NaOH 1 N (hasta pH = 9, 600 mL) entonces se extrajo con EtOAc (2 x 600 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 x 300 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar 2-{1-[(2-oxo-2-feniletíl)amino]ciclopropil}acetonitrilo crudo (12.5 g, 72%) como un líquido anaranjado pálido claro. **LCMS** (ESI) m/z = 215.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.97 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.66 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 4.25 (s, 2H), 2.79 (s, 2H), 0.76 - 0.70 (m, 2H), 0.61 - 0.56 (m, 1H).

Paso 2: N-[1-(cianometil)ciclopropil]-N-(2-oxo-2-feniletíl)carbamato de terc-butilo

A una solución de 2-{1-[(2-oxo-2-feniletíl)amino]ciclopropil}acetonitrilo (12.5 g, 58.3 mmol, 1 eq) en THF (150 mL) se agregaron agua (150 mL) y bicarbonato de sodio (4.89 g, 58.3 mmol, 1.0 eq) seguido por dicarbonato de di-terc-butilo (25.3 g, 116 mmol, 2 eq). La reacción se agitó durante 48 horas a temperatura ambiente. La reacción se concentró bajo presión reducida (para remover THF) entonces se diluyó con EtOAc (250 mL) y agua (50 mL). Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc (2 x 250 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice que eluye con 1 a 25% de EtOAc en heptano para dar *N*-[1-(cianometil)ciclopropil]-*N*-(2-oxo-2-feniletíl)carbamato de *terc*-butilo (14.3 g, 78%) como un sólido blanco. **LCMS** (ESI) *m/z* = 215.2 (M-Boc+2H), 259.2 (M-*t*-Bu+2H). **¹H NMR** (400 MHz, DMSO-*d*₆ at 80°C) δ 7.97 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.67 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.55 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.73 (s, 2H), 2.87 (s, 2H), 1.54 - 1.24 (m, 9H), 1.04 - 0.99 (m, 2H), 0.94 - 0.90 (m, 2H).

Paso 3: N-[1-(cianometil)ciclopropil]-N-(2-hidroxi-2-feniletíl)carbamato de terc-butilo

A una solución de *N*-[1-(cianometil)ciclopropil]-*N*-(2-oxo-2-feniletíl)carbamato de *terc*-butilo (14.33 g, 45.4 mmol, 1 eq) en metanol (260 mL) a 0°C se agregó borohidruro de sodio (1.71 g, 45.4 mmol, 1.0 eq) por porciones de durante 10 minutos. La reacción se agitó durante 20 minutos a temperatura ambiente. La reacción se apagó con HCl 1 N (100 mL) y se concentró bajo presión reducida (para remover MeOH). El residuo crudo se extrajo con EtOAc (3 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar *N*-[1-(cianometil)ciclopropil]-*N*-(2-hidroxi-2-feniletíl)carbamato de *terc*-butilo (14.7 g, 100%) como un aceite rosa pálido claro. **¹H NMR** (400 MHz, DMSO-*d*₆ at 80°C) δ 7.38 - 7.23 (m, 5H), 5.51 (br. s, 1H), 4.89 - 4.72 (m, 1H), 3.39 - 3.27 (m, 1H), 3.21 - 3.13 (m, 1H), 3.04 - 2.90 (m, 1H), 2.68 - 2.60 (m, 1H), 1.48 (s, 9H), 0.83 - 0.65 (m, 4H).

Paso 4: (rel-trans)-7-ciano-6-fenil-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carboxilato de terc-butilo

A una solución de *N*-[1-(cianometil)ciclopropil]-*N*-(2-hidroxi-2-feniletíl)carbamato de *terc*-butilo (12 g, 37.9 mmol, 1 eq) en THF (650 mL) a -15°C se agregaron fosforoclorhidrato de dietilo (5.74 mL, 39.7 mmol, 1.05 eq) seguido por adición gota a gota de LiHMDS 1 M en THF (94.7 mL, 94.7 mmol, 2.5 eq) durante 30 minutos. La reacción se agitó a -15°C durante 30 minutos. La reacción se apagó con HCl 1N (200 mL) y se concentró bajo presión reducida (para remover THF). El residuo crudo se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice que eluye con 1 a 8% de EtOAc en heptano para dar (*rel-trans*)-7-ciano-6-fenil-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carboxilato de *rac-terc*-butilo (3.7 g, 33%) como un aceite claro. **LCMS** (ESI) *m/z* = 243.2 (M-*t*-Bu+2H)⁺. **¹H NMR** (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.59 - 7.21 (m, 5H), 4.01 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 3.90 (dd, *J* = 10.5, 7.8 Hz, 1H), 3.69 (q, *J* = 10.2 Hz, 1H),

3.45 (t, $J = 10.0$ Hz, 1H), 1.96 - 1.83 (m, 1H), 1.48 - 1.41 (m, 1H), 1.40 - 1.32 (m, 9H), 0.92 - 0.77 (m, 1H), 0.74 - 0.61 (m, 1H).

(6*R*,7*S*)-7-ciano-6-fenil-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carboxilato de rac-*tert*-butilo se envió a separación SFC quiral (Condiciones de SFC: Columna Lux Amilosa 1, 30 x 250 mm columna 5 μ m, 9.25 mg/inj, concentración 18.5 mg/mL, Columna T = 40°C, caudal 100 mL/min, 10% de MeOH, tiempo de ciclo: 2 min) para dar (6*R*,7*S*)-7-ciano-6-fenil-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carboxilato de *tert*-butilo (1.57 g, 5.26 mmol, 42% de recuperación, 99.9% de ee) como un sólido blanco y (6*S*,7*R*)-7-ciano-6-fenil-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carboxilato de *tert*-butilo (1.57 g, 0.70 mmol, 42% de recuperación, 99.9% de ee) como un sólido blanco.

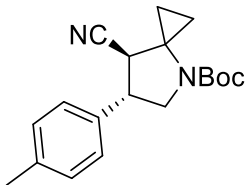
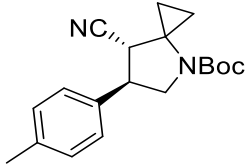
Se hizo la asignación de la configuración estereoquímica absoluta al comprar espectros de dicroísmo circular vibracional (VCD) experimental con espectros VCD teóricos obtenidos de cálculos de DFT.

Paso 5: sal de TFA de (rel-*trans*)-6-fenil-4-azaespiro[2.4]heptano-7-carbonitrilo

A una solución de un (rel-*trans*)-7-ciano-6-fenil-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carboxilato de *tert*-butilo (32 mg, 0.1072 mmol, 1 *eq*) en cloruro de metileno (4 mL) se agregó TFA (1 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se concentró bajo presión reducida para dar sal de TFA de (rel-*trans*)-6-fenil-4-azaespiro[2.4]heptano-7-carbonitrilo cruda (21.2 mg, 99%) como un aceite espeso. LCMS (ESI) $m/z = 229.2$ $[M+H]^+$.

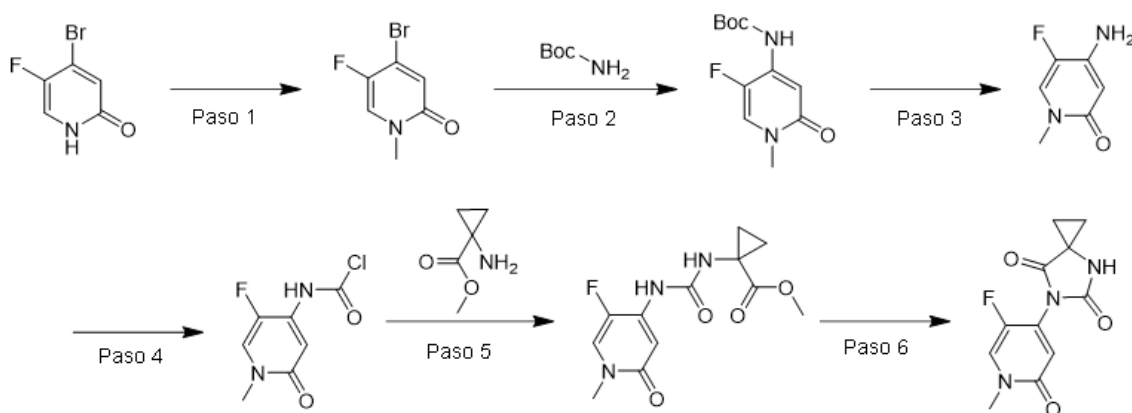
Los compuestos en el Cuadro 93 se prepararon con los procedimientos descritos para (rel-*trans*)-7-ciano-6-fenil-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carboxilato de *tert*-butilo utilizando los materiales de partida apropiados.

CUADRO 93

Nombre	Estructura	LCMS
(6 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-7-ciano-6-(<i>p</i> -tolil)-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carboxilato de <i>tert</i> -butilo	 Pico de SFC 1 (configuración absoluta arbitrariamente asignada)	313 $[M+H]^+$
(6 <i>R</i> ,7 <i>S</i>)-7-ciano-6-(<i>p</i> -tolil)-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carboxilato de <i>tert</i> -butilo		313 $[M+H]^+$

	Pico de SFC 2 (configuración absoluta arbitrariamente asignada)	
--	---	--

Síntesis de 6-(5-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-4,6-diazaespiro[2.4]heptano-5,7-diona



Paso 1: Preparación de 4-bromo-5-fluoro-1-metilpiridin-2(1H)-ona

5 A una solución de 4-bromo-5-fluoropiridin-2(1H)-ona (1.5 g, 7.8 mmol, 1 eq) en DMF (20 mL) se agregó carbonato dipotásico (1.4 g, 10 mmol, 1.3 eq) y yodometano (1.1 g, 7.8 mmol, 1.0 eq), la mezcla se agitó a 25°C durante 16 horas. La reacción se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con EtOAc (100 mL × 2), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (50 mL × 2), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna flash para dar 4-bromo-5-fluoro-1-metilpiridin-2(1H)-ona (1.4 g, 6.8 mmol, 87% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI) m/z = 206.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.87 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 3.51 (s, 3H).

15 *Paso 2: Preparación de (5-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)carbamato de terc-butilo*

20 A una solución de 4-bromo-5-fluoro-1-metilpiridin-2(1H)-ona (1.4 g, 6.8 mmol, 1 eq) en dioxano (20 mL) se agregó [5-(difenilfosfanil)-9,9-dimetil-9H-xanten-4-il]difenilfosfano (0.8 g, 1.4 mmol, 0.2 eq), carbamato de terc-butilo (1.6 g, 13.5 mmol, 2 eq), Cs₂CO₃ (6.6 g, 20.3 mmol, 3 eq) y Pd₂(dba)₃ (621 mg, 679 μmol, 0.1 eq). La mezcla se desgasificó y se purgó con N₂ (3 veces), y entonces la mezcla se agitó a 100°C durante 12 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtro se concentró para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna flash para dar un residuo. El residuo se purificó mediante fase inversa (TFA) entonces liofilización para dar (5-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)carbamato de terc-butilo (1.4 g, 5.8 mmol, 85% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI) m/z = 242.9 [M+H]⁺.

Paso 3: Preparación de 4-amino-5-fluoro-1-metilpiridin-2(1H)-ona

A una solución de (5-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)carbamato de terc-butilo (1.4 g, 5.8 mmol, 1 eq) en DCM (12 mL) se agregó TFA (3 mL), la mezcla se agitó a 25°C durante 1 hora para dar una solución marrón clara. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar 4-amino-5-fluoro-1-metilpiridin-2(1H)-ona (1.4 g, crudo) como aceite de color marrón. LCMS (ESI) m/z 143.3 [M+H]⁺.

Paso 4: Preparación de cloruro (5-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)carbámico

A una solución enfriada (0°C) de carbonato de ditriclorometilo (0.6 g, 1.9 mmol, 0.3 eq) en DCM (10 mL) se agregó una solución de 4-amino-5-fluoro-1-metilpiridin-2(1H)-ona (0.8 g, crudo, 1 eq) en DCM y trietilamina (1.2 g, 11.5 mmol, 2.0 eq). La mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos. La mezcla se usó en el siguiente paso sin proceso de elaboración.

Paso 5: Preparación de 1-(3-(5-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)ureido)ciclopropano-1-carboxilato de metilo

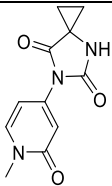
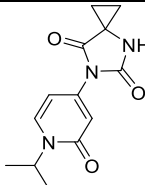
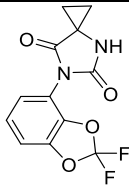
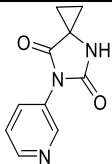
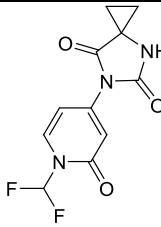
A una solución de cloruro (5-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)carbámico (1.2 g, crudo) en DCM (10 mL) se agregó una solución de 1-aminociclopropano-1-carboxilato de metilo (1.0 g, 8.6 mmol, 1.5 eq) en DCM (2 mL) y trietilamina (1.7 g, 17 mmol, 3 eq). La mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora para dar una solución marrón clara. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante fase inversa (TFA) entonces liofilización para dar a 1-(3-(5-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)ureido)ciclopropano-1-carboxilato de metilo (1.0 g, 3.5 mmol, 62% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI) m/z = 283.7 [M+H]⁺.

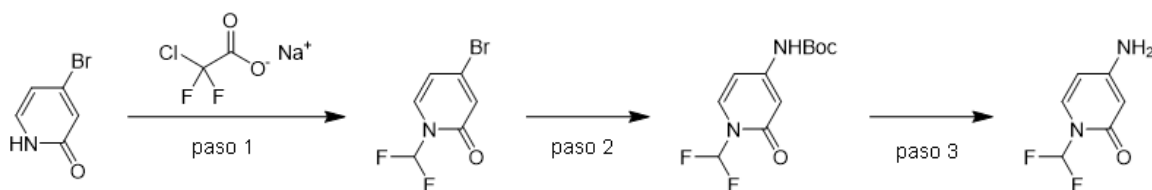
Paso 6: 6-(5-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-4,6-diazaespiro[2.4]heptano-5,7-diona

A una solución de 1-(3-(5-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)ureido)ciclopropano-1-carboxilato de metilo (1.0 g, 3.5 mmol, 1 eq) en MeCN (20 mL) se agregó 1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H-[1,3]diazino[1,2-a]pirimidina (2.0 g, 14 mmol, 4 eq), la mezcla se agitó a 25°C durante 1 hora para dar una solución limpia amarilla. La mezcla se purificó mediante fase inversa (TFA) entonces liofilización para dar 6-(5-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-4,6-diazaespiro[2.4]heptano-5,7-diona (0.4 g, 1.4 mmol, 41% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ESI) m/z = 252.1 [M+H]⁺.

Los siguientes intermedios en el **Cuadro 94** se prepararon usando el método descrito anteriormente para la síntesis de 6-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-4,6-diazaespiro[2.4]heptano-5,7-diona, utilizando los materiales de partida y modificaciones apropiados.

CUADRO 94

Nombre	Estructura	LCMS
6-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-4,6-diazaespiro[2.4]heptano-5,7-diona		234.1 [M+H] ⁺
6-(1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-4,6-diazaespiro[2.4]heptano-5,7-diona		262.1 [M+H] ⁺
6-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-4-il)-4,6-diazaespiro[2.4]heptano-5,7-diona		283.1 [M+H] ⁺
6-(piridin-3-il)-4,6-diazaespiro[2.4]heptano-5,7-diona		204 [M+H] ⁺
6-(1-(difluorometil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-4,6-diazaespiro[2.4]heptano-5,7-diona		270.2 [M+H] ⁺

Síntesis de 4-amino-1-(difluorometil)piridin-2(1H)-ona*Paso 1: Preparación de 4-bromo-1-(difluorometil)piridin-2(1H)-ona*

5

A una solución de 4-bromopiridin-2(1H)-ona (5.0 g, 29 mmol, 1.0 eq) en DMF (50 mL) se agregó Cs₂CO₃ (14 g, 43 mmol, 1.5 eq) y 2-cloro-2,2-difluoroacetato de sodio (4.4 g, 29 mmol, 1.0 eq). La mezcla se agitó a 80°C durante 6 horas. La mezcla de reacción se agregó a H₂O (100 mL) y se extrajo con EtOAc (100 mL × 2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (100 mL × 2), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel

de sílice para dar 4-bromo-1-(difluorometil)piridin-2(1H)-ona (1.0 g, 4.5 mmol, 15% de rendimiento) como un aceite incoloro. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.70 - 7.37 (m, 1H), 7.25 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.45 - 6.34 (m, 1H).

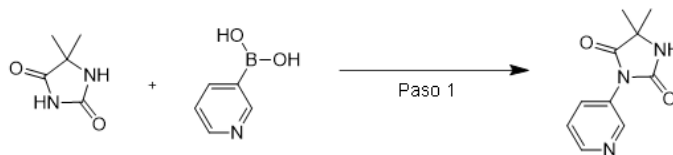
5 *Paso 2: Preparación de (1-(difluorometil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)carbamato de terc-butilo*

A mezcla de 4-bromo-1-(difluorometil)piridin-2(1H)-ona (0.9 g, 4.0 mmol, 1.0 eq) y carbamato de terc-butilo (0.94 g, 8.0 mmol, 2.0 eq), [5-(difenilfosfanil)-9,9-dimetil-9H-xanten-4-il]difenilfosfano (0.46 g, 0.80 mmol, 0.2 eq), (4Z)-1,5-difenilpenta-1,4-dien-3-ona dipaladio de bis((1Z,4Z)-1,5-difenilpenta-1,4-dien-3-ona) (0.37 g, 0.40 mmol, 0.1 eq) y Cs_2CO_3 (3.9 g, 12 mmol, 3 eq) en dioxano (30 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 (3 veces). La mezcla se agitó a 100°C durante 12 horas bajo atmósfera de N_2 . La mezcla de reacción se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo amarillo se purificó mediante cromatografía de columna para dar (1-(difluorometil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)carbamato de terc-butilo (0.6 g, 2.2 mmol, 57% de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) m/z = 261.0

15 *Paso 3: Preparación de 4-amino-1-(difluorometil)piridin-2(1H)-ona*

A una solución de (1-(difluorometil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)carbamato de terc-butilo (0.4 g, 1.5 mmol, 1.0 eq) en DCM (4 mL) se agregó HCl/dioxano (3.82 mL, 4 M), la mezcla se agitó a 25°C durante 1 hora. La mezcla se concentró *in vacuo* para dar 4-amino-1-(difluorometil)piridin-2(1H)-ona (240 mg, crudo) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) m/z = 161.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20 **Síntesis de 5,5-dimetil-3-(piridin-3-il)imidazolidina-2,4-diona**



Paso 1: Preparación de 5,5-dimetil-3-(piridin-3-il)imidazolidina-2,4-diona

A una solución de 5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona (1.4 g, 11 mmol, 1.4 eq) y diacetato de cobre (0.15 g, 0.81 mmol, 0.1 eq) en MeOH (40 mL) se agregó ácido piridin-3-ilborónico (1 g, 8.1 mmol, 1 eq) bajo una atmósfera de O_2 . La mezcla se calentó a 70°C durante 16 horas. El solvente entonces se filtró a través de gel de sílice para remover cobre, y la torta resultante se lavó con metanol (200 mL). La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar un residuo. El filtrado se purificó mediante fase inversa ($\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$) entonces se liofilizó para dar 5,5-dimetil-3-(piridin-3-il)imidazolidina-2,4-diona (0.6 g, 2.9 mmol, 35% de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS (ESI) m/z = 206.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.67 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.57 - 8.51 (m, 1H), 8.00 - 7.92 (m, 1H), 7.53 - 7.57 (m, 1H), 1.52 (s, 6H).

Los siguientes intermedios en el **Cuadro 95** se prepararon usando el método descrito anteriormente para la síntesis de 5,5-dimetil-3-(piridin-3-il)imidazolidina-2,4-diona, utilizando los

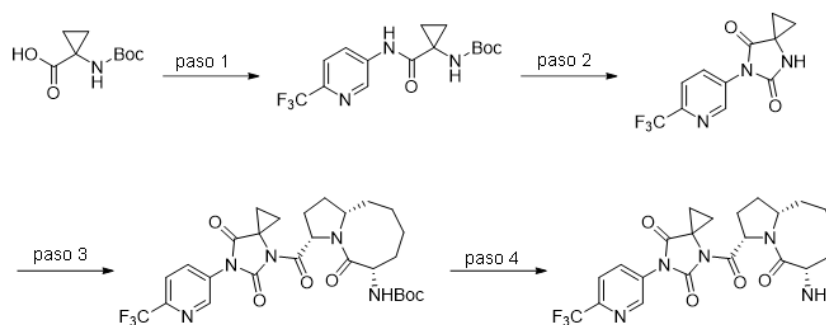
materiales de partida y modificaciones apropiados.

CUADRO 95

Nombre	Estructura	LCMS	NMR
7-(piridin-3-il)-5,7-diazaespiro[3.4]octano-6,8-diona		218.2 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.67 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.00 - 7.91 (m, 1H), 7.53 - 7.57 (m, 1H), 2.69 - 2.61 (m, 2H), 2.53 - 2.44 (m, 2H), 2.11 - 2.14 (m, 1H), 1.99 - 1.84 (m, 1H)

Síntesis de 4-((3S,6S,10aS)-6-amino-5-oxodecahidropirrololo[1,2-a]azocina-

5 3-carbonil)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)-4,6-diazaespiro[2.4]heptano-5,7-diona



Paso 1: Preparación de (1-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)carbamoil)ciclopropil)carbamato de *terc*-butilo

A una solución de ácido 1-((*terc*-butoxicarbonyl)amino)ciclopropano-1-carboxílico (250 mg, 1.24 mmol, 1 eq) y EDC·HCl (283 mg, 1.48 mmol, 1.2 eq) en CH₂Cl₂ (60 mL) se agregaron respectivamente 6-(trifluorometil)piridin-3-amina (220 mg, 1.36 mmol, 1.1 eq) y DMAP (151 mg, 1.24 mmol, 1 eq). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El solvente se removió bajo presión reducida y el crudo mixture se disolvió en DMSO y se purificó mediante cromatografía de fase inversa en un cartucho C18 de 100 g que eluye con 5 a 100% de MeCN en agua (con 0.1% de ácido fórmico). Las fracciones puras se concentraron se liofilizaron para dar (1-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)carbamoil)ciclopropil)carbamato de *terc*-butilo (320 mg, 74.7% de rendimiento) se obtuvo como un sólido blanco LCMS (ESI) m/z = 346.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.96 (br. s., 1H), 8.64 - 8.52 (m, 1H), 8.37 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.18 (br. s., 1H), 1.73 - 1.66 (m, 2H), 1.50 (s, 9H), 1.20 - 1.12 (m, 2H).

Los siguientes intermediarios en el **Cuadro 96** se prepararon usando el método descrito anteriormente en el Paso 1 para la preparación de (1-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)carbamoil)ciclopropil)carbamato de *terc*-butilo utilizando los materiales de partida y modificaciones apropiados.

Paso 2: Preparación de 6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)-4,6-diazaespiro[2.4]heptano-

Nombre	Estructura	LCMS
(1-((5-metilpiridin-3-il)carbamoil)ciclopropil)carbamato de terc-butilo		292.2 [M+H] ⁺
(1-((6-metilpiridin-3-il)carbamoil)ciclopropil)carbamato de terc-butilo		292.2 [M+H] ⁺
(1-((4-metilpiridin-3-il)carbamoil)ciclopropil)carbamato de terc-butilo		292.2 [M+H] ⁺
(1-((6-metoxipiridin-3-il)carbamoil)ciclopropil)carbamato de terc-butilo		308.2 [M+H] ⁺
(1-((5-(trifluorometil)piridin-3-il)carbamoil)ciclopropil)carbamato de terc-butilo		346.2 [M+H] ⁺
(1-((5-metoxipiridin-3-il)carbamoil)ciclopropil)carbamato de terc-butilo		308.4 [M+H] ⁺
(1-((6-(difluorometil)piridin-3-il)carbamoil)ciclopropil)carbamato de terc-butilo		328.2 [M+H] ⁺
(1-((5-(difluorometil)piridin-3-il)carbamoil)ciclopropil)carbamato de terc-butilo		328.2 [M+H] ⁺

Paso 2: Preparación de 6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)-4,6-diazaespiro[2.4]heptano-5,7-diona

A una solución agitada de 1-(((6-(trifluorometil)piridin-3-il)carbamoil)ciclopropil)carbamato de terc-butilo (115 mg, 333 μ mol, 1 eq) y DTBMP (143 mg, 699 μ mol, 2.1 eq) en CH_2Cl_2 (5 mL) a 0°C se agregó Tf_2O (197 mg, 699 μ mol, 2.1 eq) bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. CH_2Cl_2 se removió con una corriente de nitrógeno y la mezcla resultante se purificó mediante cromatografía de fase inversa en un cartucho C18 de 50 g que eluye con 5 a 100% de MeCN en agua (con 0.1% de ácido fórmico). Las fracciones puras se liofilizaron para dar 6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)-4,6-diazaespiro[2.4]heptano-5,7-diona (50.0 mg, 55.3% de rendimiento) un sólido blanco LCMS (ESI) m/z = 272.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Los siguientes intermedios en el **Cuadro 97** se prepararon usando el método descrito anteriormente en el Paso 2 para la preparación de 6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)-4,6-

diazaespiro[2.4]heptano-5,7-diona utilizando los materiales de partida y modificaciones apropiados.

CUADRO 97

Nombre	Estructura	LCMS
6-(5-metilpiridin-3-il)-4,6-diazaespiro[2.4]heptano-5,7-diona		218.1 [M+H] ⁺
6-(6-metilpiridin-3-il)-4,6-diazaespiro[2.4]heptano-5,7-diona		218.1 [M+H] ⁺
6-(4-metilpiridin-3-il)-4,6-diazaespiro[2.4]heptano-5,7-diona		218.1 [M+H] ⁺
6-(6-metoxipiridin-3-il)-4,6-diazaespiro[2.4]heptano-5,7-diona		234.2 [M+H] ⁺
6-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)-4,6-diazaespiro[2.4]heptano-5,7-diona		272.2 [M+H] ⁺
6-(5-metoxipiridin-3-il)-4,6-diazaespiro[2.4]heptano-5,7-diona		234.2 [M+H] ⁺
6-(6-(difluorometil)piridin-3-il)-4,6-diazaespiro[2.4]heptano-5,7-diona		254.2 [M+H] ⁺
6-(5-(difluorometil)piridin-3-il)-4,6-diazaespiro[2.4]heptano-5,7-diona		254.2 [M+H] ⁺

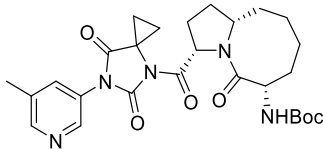
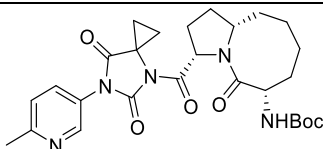
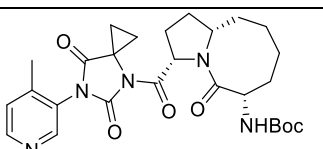
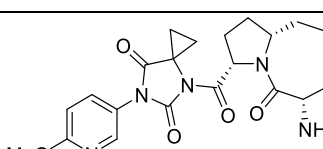
5 *Paso 3: Preparación de ((3S,6S,10aS)-3-(5,7-dioxo-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)-4,6-diazaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamato de terc-butilo*

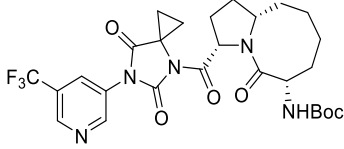
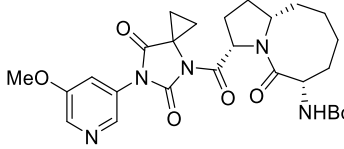
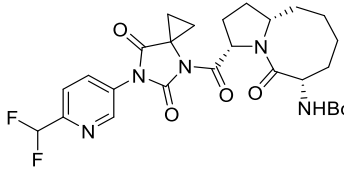
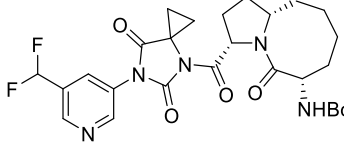
A una solución agitada de 6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)-4,6-diazaespiro[2.4]heptano-5,7-diona (30 mg, 110 µmol, 1 eq) y DIPEA (71.0 mg, 550 µmol, 5.0 eq) en

N,N-dimetilformamida (6 mL) se agregaron respectivamente ácido ((3*S*,6*S*,10*aS*)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-oxodecahidropirrol[1,2-*a*]azocina-3-carboxílico (35.9 mg, 110 μ mol, 1 eq) y PyBOP (68.6 mg, 132 μ mol, 1.2 eq) bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas y 3 horas a 50°C. Entonces, la mezcla cruda se purificó mediante cromatografía de fase inversa en un cartucho C18 de 50 g que eluye con 5 a 100% de MeCN en agua básica (tampón de NH_4HCO_3 10 mM (pH = 10)). Las fracciones puras se liofilizaron para generar ((3*S*,6*S*,10*aS*)-3-(5,7-dioxo-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)-4,6-diazaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-*a*]azocin-6-il)carbamato de terc-butilo (34.6 mg, 54%) como un sólido blanco. LCMS (ESI) m/z = 480.4 [(M-Boc)+2H]⁺.

Los siguientes intermedios en el **Cuadro 98** se prepararon usando el método descrito anteriormente en el Paso 3 para la preparación de ((3*S*,6*S*,10*aS*)-3-(5,7-dioxo-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)-4,6-diazaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-*a*]azocin-6-il)carbamato de terc-butilo utilizando los materiales de partida y modificaciones apropiados.

CUADRO 98

Nombre	Estructura	LCMS
((3 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,10 <i>aS</i>)-3-(6-(5-metilpiridin-3-il)-5,7-dioxo-4,6-diazaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2- <i>a</i>]azocin-6-il)carbamato de terc-butilo		526.3 [M+H] ⁺
((3 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,10 <i>aS</i>)-3-(6-(6-metilpiridin-3-il)-5,7-dioxo-4,6-diazaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2- <i>a</i>]azocin-6-il)carbamato de terc-butilo		526.3 [M+H] ⁺
((3 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,10 <i>aS</i>)-3-(6-(4-metilpiridin-3-il)-5,7-dioxo-4,6-diazaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2- <i>a</i>]azocin-6-il)carbamato de terc-butilo		526.3 [M+H] ⁺
((3 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,10 <i>aS</i>)-3-(6-(6-metoxipiridin-3-il)-5,7-dioxo-4,6-diazaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2- <i>a</i>]azocin-6-il)carbamato de terc-butilo		542.4 [M+H] ⁺

((3S,6S,10aS)-3-(5,7-dioxo-6-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)-4,6-diazaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamato de terc-butilo		580.4 [M+H] ⁺
((3S,6S,10aS)-3-(6-(5-metoxipiridin-3-il)-5,7-dioxo-4,6-diazaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamato de terc-butilo		542.4 [M+H] ⁺
((3S,6S,10aS)-3-(6-(6-(difluorometil)piridin-3-il)-5,7-dioxo-4,6-diazaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamato de terc-butilo		562.4 [M+H] ⁺
((3S,6S,10aS)-3-(6-(5-(difluorometil)piridin-3-il)-5,7-dioxo-4,6-diazaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamato de terc-butilo		562.4 [M+H] ⁺

Paso 4: Preparación de 4-((3S,6S,10aS)-6-amino-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocina-3-carbonil)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)-4,6-diazaespiro[2.4]heptano-5,7-diona

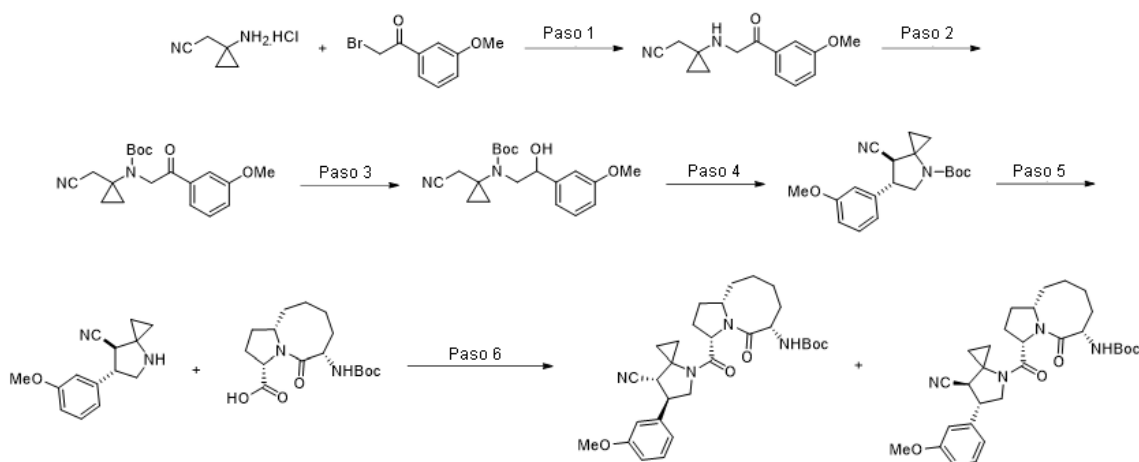
- 5 A una solución agitada de ((3S,6S,10aS)-3-(5,7-dioxo-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)-4,6-diazaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamato de terc-butilo (21.6 mg, 37.4 μ mol, 1 *eq*) en CH₂Cl₂ (1.5 mL) se agregó TFA (500 μ L). La solución amarilla resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La reacción se concentró bajo presión reducida a sequedad para dar la sal de TFA de 4-((3S,6S,10aS)-6-amino-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocina-3-carbonil)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)-4,6-diazaespiro[2.4]heptano-5,7-diona (22.1 mg, 100%) que se usó directamente en el siguiente paso. LCMS (ESI) m/z = 480.2 [M+H]⁺.

- 10 Los siguientes intermedios en el **Cuadro 99** se prepararon usando el método descrito anteriormente en el Paso 4 para la preparación de 4-((3S,6S,10aS)-6-amino-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocina-3-carbonil)-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)-4,6-diazaespiro[2.4]heptano-5,7-diona utilizando los materiales de partida y modificaciones apropiados.

CUADRO 99

Nombre	Estructura	LCMS
4-((3S,6S,10aS)-6-amino-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocina-3-carbonil)-6-(5-metilpiridin-3-il)-4,6-diazaespiro[2.4]heptano-5,7-diona (sal de TFA)		426.2 [M+H] ⁺
4-((3S,6S,10aS)-6-amino-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocina-3-carbonil)-6-(6-metilpiridin-3-il)-4,6-diazaespiro[2.4]heptano-5,7-diona (sal de TFA)		426.2 [M+H] ⁺
4-((3S,6S,10aS)-6-amino-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocina-3-carbonil)-6-(4-metilpiridin-3-il)-4,6-diazaespiro[2.4]heptano-5,7-diona (sal de TFA)		426.2 [M+H] ⁺
4-((3S,6S,10aS)-6-amino-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocina-3-carbonil)-6-(6-metoxipiridin-3-il)-4,6-diazaespiro[2.4]heptano-5,7-diona (sal de TFA)		442.2 [M+H] ⁺
4-((3S,6S,10aS)-6-amino-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocina-3-carbonil)-6-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)-4,6-diazaespiro[2.4]heptano-5,7-diona (sal de TFA)		480.2 [M+H] ⁺
4-((3S,6S,10aS)-6-amino-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocina-3-carbonil)-6-(5-metoxipiridin-3-il)-4,6-diazaespiro[2.4]heptano-5,7-diona (sal de TFA)		221.6 [M+2H] ²⁺
4-((3S,6S,10aS)-6-amino-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocina-3-carbonil)-6-(6-(difluorometil)piridin-3-il)-4,6-diazaespiro[2.4]heptano-5,7-diona (sal de TFA)		462.2 [M+H] ⁺
4-((3S,6S,10aS)-6-amino-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocina-3-carbonil)-6-(5-(difluorometil)piridin-3-il)-4,6-diazaespiro[2.4]heptano-5,7-diona (sal de TFA)		462.2 [M+H] ⁺

Síntesis de ((3S,6S,10aS)-3-((6R,7S)-7-ciano-6-(3-metoxifenil)-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamato de *tert*-butilo y ((3S,6S,10aS)-3-((6S,7R)-7-ciano-6-(3-metoxifenil)-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamato

de *terc*-butilo

Paso 1: Preparación de 2-(1-((2-(3-metoxifenil)-2-oxoetil)amino)ciclopropil)acetonitrilo

- 5 A una solución de clorhidrato de 2-(1-aminociclopropil)acetonitrilo (367 mg, 3.82 mmol, 1.0 eq) en DMF (10 mL) se agregaron 2-bromo-1-(3-metoxifenil)etan-1-ona (918 mg, 4.01 mmol, 1.05 eq) y NaHCO_3 (801 mg, 9.54 mmol, 2.5 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. La reacción se diluyó con MeCN y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida. La solución cruda se purificó mediante cromatografía de fase inversa en un cartucho C18 que eluye con 5 a 60% de MeCN en agua básica (tampón de NH_4HCO_3 10 mM (pH = 10)). Las fracciones puras se concentraron bajo presión reducida para dar 2-(1-((2-(3-metoxifenil)-2-oxoetil)amino)ciclopropil)acetonitrilo (522 mg, 55.9 %) como un aceite anaranjado. LCMS (ESI) m/z = 245.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.53 - 7.51 (m, 1H), 7.49 - 7.46 (m, 1H), 7.38 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.16 - 7.10 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.58 (s, 2H), 0.89 - 0.84 (m, 2H), 0.74 - 0.70 (m, 2H).

Los siguientes intermedios en el **Cuadro 100** se prepararon usando el método descrito anteriormente en el Paso 1 para la preparación de 2-(1-((2-(3-metoxifenil)-2-oxoetil)amino)ciclopropil)acetonitrilo utilizando los materiales de partida y modificaciones apropiados.

20

CUADRO 100

Nombre	Estructura	LCMS
2-(1-((2-(3-fluorofenil)-2-oxoetil)amino)ciclopropil)acetonitrilo		233.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

2-(1-((2-(3-(difluorometoxi)fenil)-2-oxoetil)amino)ciclopropil)acetonitrilo		281.2 [M+H] ⁺
3-((1-(cianometil)ciclopropil)glicil)benzonitrilo		240.2 [M+H] ⁺
2-(1-((2-oxo-2-(m-tolil)etil)amino)ciclopropil)acetonitrilo		229.2 [M+H] ⁺
2-(1-((2-(3-(difluorometil)fenil)-2-oxoetil)amino)ciclopropil)acetonitrilo		265.2 [M+H] ⁺

Paso 2: Preparación de (1-(cianometil)ciclopropil)(2-(3-metoxifenil)-2-oxoetil)carbamato de terc-butilo

A una solución de 2-(1-((2-(3-metoxifenil)-2-oxoetil)amino)ciclopropil)acetonitrilo (522 mg, 2.13 mmol, 1 eq) en THF (1 mL) se agregaron agua (1 mL) y NaHCO₃ (178 mg, 2.13 mmol, 1.0 eq) seguido por dicarbonato de di-terc-butilo (929 mg, 4.26 mmol, 2 eq) a 0°C. La reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 48 horas a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con MeCN y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía de fase inversa en un cartucho C18 que eluye con 5 a 80% de MeCN en agua (con 0.1% de ácido fórmico) para dar (1-(cianometil)ciclopropil)(2-(3-metoxifenil)-2-oxoetil)carbamato de terc-butilo (400 mg, 54.5%) como un aceite pegajoso. LCMS (ESI) m/z = 245.2 [(M-Boc)+2H]⁺.

Los siguientes intermedios en el Cuadro **101** se prepararon usando el método descrito anteriormente en el Paso 2 para la preparación de (1-(cianometil)ciclopropil)(2-(3-metoxifenil)-2-oxoetil)carbamato de terc-butilo utilizando los materiales de partida y modificaciones apropiados.

15

CUADRO 101

Nombre	Estructura	LCMS
(1-(cianometil)ciclopropil)(2-(3-fluorofenil)-2-oxoetil)carbamato de terc-butilo		277.2 [(M-tBu)+2H] ⁺
(1-(cianometil)ciclopropil)(2-(3-(difluorometoxi)fenil)-2-oxoetil)carbamato de terc-butilo		281.2 [(M-Boc)+2H] ⁺

(1-(cianometil)ciclopropil)(2-(3-cianofenil)-2-oxoetil)carbamato de terc-butilo		240.2 [(M-Boc)+2H] ⁺
(1-(cianometil)ciclopropil)(2-oxo-2-(m-tolil)etil)carbamato de terc-butilo		273.2 [(M- <i>t</i> Bu)+2H] ⁺
(1-(cianometil)ciclopropil)(2-(3-(difluorometil)fenil)-2-oxoetil)carbamato de terc-butilo		309 [(M- <i>t</i> Bu)+2H] ⁺

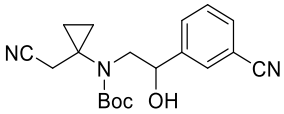
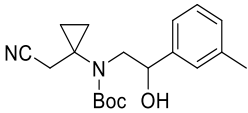
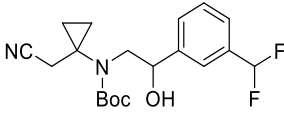
Paso 3: Preparación de (1-(cianometil)ciclopropil)(2-hidroxi-2-(3-metoxifenil)etil)carbamato de terc-butilo

A una solución de (1-(cianometil)ciclopropil)(2-(3-metoxifenil)-2-oxoetil)carbamato de terc-butilo (193 mg, 0.5603 mmol, 1 eq) en metanol (10 mL) a 0°C se agregó NaBH₄ (21.1 mg, 0.5603 mmol, 1.0 eq). La reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La reacción se apagó con HCl 1 N (1 mL) y se concentró bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía de fase inversa en un cartucho C18 que eluye con 5 a 60% de MeCN en agua (con 0.1% de ácido fórmico) para dar (1-(cianometil)ciclopropil)(2-hidroxi-2-(3-metoxifenil)etil)carbamato de terc-butilo (144 mg, 74.2%) como un aceite claro espeso. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.26 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.91 - 6.80 (m, 3H), 5.56 - 5.48 (m, 1H), 4.88 - 4.71 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.40 - 3.30 (m, 1H), 3.19 - 3.10 (m, 1H), 3.04 - 2.92 (m, 1H), 2.73 - 2.61 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.32 - 1.20 (m, 1H), 0.84 - 0.62 (m, 3H).

Los siguientes intermedios en el **Cuadro 102** se prepararon usando el método descrito anteriormente en el Paso 3 para la preparación de (1-(cianometil)ciclopropil)(2-hidroxi-2-(3-metoxifenil)etil)carbamato de terc-butilo utilizando los materiales de partida y modificaciones apropiados.

CUADRO 102

Nombre	Estructura	LCMS	NMR
(1-(cianometil)ciclopropil)(2-(3-fluorofenil)-2-hidroxi)etil)carbamato de terc-butilo		261.2 [(M- <i>t</i> Bu-OH)+2H] ⁺	
(1-(cianometil)ciclopropil)(2-(3-(difluorometoxi)fenil)-2-hidroxi)etil)carbamato de terc-			¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.35 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.22 -

butilo			7.18 (m, 1H), 7.17 - 7.13 (m, 1H), 7.07 - 7.02 (m, 1H), 6.53 (t, $J = 73.8$ Hz, 1H), 5.00 - 4.91 (m, 1H), 3.63 - 3.42 (m, 2H), 2.83 - 2.45 (m, 1H), 1.65 - 1.56 (m, 2H), 1.54 (s, 9H), 0.90 - 0.78 (m, 4H).
(1-(cianometil)ciclopropil)(2-(3-cianofenil)-2-hidroxietil)carbamato de terc-butilo			^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.72 - 7.68 (m, 1H), 7.64 - 7.61 (m, 1H), 7.60 - 7.56 (m, 1H), 7.47 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 5.03 - 4.93 (m, 1H), 4.68 - 4.25 (m, 1H), 3.61 - 3.40 (m, 2H), 2.89 - 2.37 (m, 2H), 1.54 (s, 9H), 1.02 - 0.89 (m, 4H).
(1-(cianometil)ciclopropil)(2-hidroxi-2-(m-tolil)etil)carbamato de terc-butilo			^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.26 - 7.22 (m, 1H), 7.19 - 7.07 (m, 3H), 4.95 - 4.87 (m, 1H), 4.31 - 3.97 (m, 1H), 3.62 - 3.41 (m, 2H), 2.88 - 2.49 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.54 (s, 9H), 1.03 - 0.87 (m, 4H)
(1-(cianometil)ciclopropil)(2-(3-(difluorometil)fenil)-2-hidroxietil)carbamato de terc-		293.2 [(M- $t\text{Bu-OH}$)+2H] $^+$	

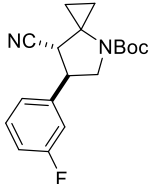
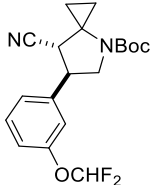
butilo			
--------	--	--	--

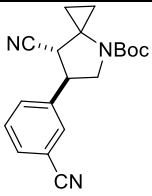
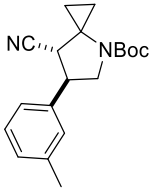
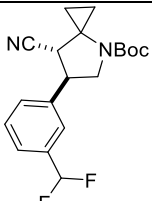
Paso 4: Preparación de (6S,7R)-7-ciano-6-(3-metoxifenil)-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carboxilato de racémico-terc-butilo

A una solución de (1-(cianometil)ciclopropil)(2-hidroxi-2-(3-metoxifenil)etil)carbamato de terc-butilo (115 mg, 0.3319 mmol, 1 eq) en THF (10 mL) a -15°C se agregaron fosforoclorhidrato de dietilo (50.3 µL, 0.3484 mmol, 1.05 eq) seguido por adición gota a gota de LiHMDS 1 M en THF (829 µL, 0.8297 mmol, 2.5 eq). La reacción se agitó a -15°C durante 2 horas. La reacción se apagó con HCl 1 N (1 mL) y se concentró bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía de fase inversa en un cartucho C18 que eluye con 5 a 70% de MeCN en agua (con 0.1% de ácido fórmico) para dar (6S,7R)-7-ciano-6-(3-metoxifenil)-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carboxilato de racémico-terc-butilo (50.0 mg, 46.2%) como un sólido blanco. LCMS (ESI) m/z = 273.2 [(M-*t*-Bu)+2H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, C₆D₆) δ 7.03 - 6.98 (m, 1H), 6.66 - 6.61 (m, 2H), 6.53 - 6.49 (m, 1H), 3.72 - 3.62 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.25 - 3.18 (m, 1H), 3.04 - 2.96 (m, 1H), 2.71 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 2.38 - 1.93 (m, 1H), 1.75 - 1.47 (m, 1H), 1.37 (s, 9H), 1.09 - 1.02 (m, 1H), 0.45 - 0.39 (m, 1H).

Los siguientes intermedios en el **Cuadro 103** se prepararon usando el método descrito anteriormente en el Paso 4 para la preparación de (6S,7R)-7-ciano-6-(3-metoxifenil)-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carboxilato de racémico-terc-butilo utilizando los materiales de partida y modificaciones apropiados.

CUADRO 103

Nombre	Estructura	LCMS	NMR
(6R,7S)-7-ciano-6-(3-fluorofenil)-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carboxilato de racémico-terc-butilo			
(6R,7S)-7-ciano-6-(3-(difluorometoxi)fenil)-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carboxilato de racémico-terc-butilo			¹ H NMR (400 MHz, C ₆ D ₆) δ 6.85 - 6.77 (m, 1H), 6.73 - 6.65 (m, 2H), 6.59 - 6.53 (m, 1H), 5.82 (t, <i>J</i> = 73.6 Hz, 1H), 3.64 - 3.50 (m, 1H), 3.12 - 3.03 (m, 1H), 2.92 - 2.80 (m, 1H), 2.55 (d, <i>J</i> = 10.3 Hz, 1H), 2.32 - 2.00 (m, 1H), 1.80 - 1.52 (m, 1H), 1.38 (s, 9H), 1.07 - 0.98 (m, 1H), 0.41 - 0.36 (m, 1H).

(6R,7S)-7-ciano-6-(3-cianofenil)-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carboxilato de racémico-terc-butilo		268.1 [(M- <i>t</i> -Bu)+2H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, C ₆ D ₆) δ 6.87 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.67 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 6.58 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 3.60 - 3.38 (m, 1H), 2.96 - 2.80 (m, 1H), 2.72 (q, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 2.40 (d, <i>J</i> = 10.3 Hz, 1H), 2.29 - 2.03 (m, 1H), 1.76 - 1.50 (m, 1H), 1.38 (s, 9H), 1.07 - 0.96 (m, 1H), 0.41 - 0.31 (m, 1H)
(6R,7S)-7-ciano-6-(<i>m</i> -tolil)-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carboxilato de racémico-terc-butilo		257.2 [(M- <i>t</i> -Bu)+2H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, C ₆ D ₆) δ 7.06 - 6.98 (m, 1H), 6.92 - 6.86 (m, 1H), 6.76 - 6.68 (m, 2H), 3.76 - 3.60 (m, 1H), 3.28 - 3.15 (m, 1H), 3.11 - 2.99 (m, 1H), 2.74 (d, <i>J</i> = 10.8 Hz, 1H), 2.43 - 2.15 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.77 - 1.57 (m, 1H), 1.38 (s, 9H), 1.14 - 1.05 (m, 1H), 0.51 - 0.41 (m, 1H)
(6R,7S)-7-ciano-6-(3-(difluorometil)fenil)-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carboxilato de racémico-terc-butilo			¹ H NMR (400 MHz, C ₆ D ₆) δ 7.07 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.90 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.79 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.10 (t, <i>J</i> = 56.2 Hz, 1H), 3.65 - 3.48 (m, 1H), 3.14 - 3.02 (m, 1H), 2.90 (td, <i>J</i> = 10.3, 8.1 Hz, 1H), 2.53 (d, <i>J</i> = 10.3 Hz, 1H), 1.38 (s, 9H), 1.08 - 0.98 (m, 1H), 0.49 - 0.36 (m, 3H)

Paso 5: Preparación de racémico-(6S,7R)-6-(3-metoxifenil)-4-azaespiro[2.4]heptano-7-carbonitrilo

A una solución de un (6R,7S)-7-ciano-6-(3-metoxifenil)-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carboxilato de *terc*-butilo (44 mg, 0.1339 mmol, 1 *eq*) en cloruro de metileno (2 mL) se agregó TFA (0.5 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se concentró bajo presión reducida para dar racémico-(6S,7R)-6-(3-metoxifenil)-4-azaespiro[2.4]heptano-7-carbonitrilo crudo (30.5 mg, 99%, sal de TFA) como un aceite espeso. LCMS (ESI) *m/z* = 229.2 [M+H]⁺.

Los siguientes intermedios en el **Cuadro 104** se prepararon usando el método

descrito anteriormente en el Paso 5 para la preparación de racémico-(6S,7R)-6-(3-metoxifenil)-4-azaespiro[2.4]heptano-7-carbonitrilo utilizando los materiales de partida y modificaciones apropiados.

CUADRO 104

Nombre	Estructura	LCMS
Racémico-(6R,7S)-6-(3-fluorofenil)-4-azaespiro[2.4]heptano-7-carbonitrilo (sal de TFA)		217.2 [M+H] ⁺
(6R,7S)-6-(3-(difluorometoxi)fenil)-4-azaespiro[2.4]heptano-7-carbonitrilo (sal de TFA)		265.2 [M+H] ⁺
(6R,7S)-6-(3-cianofenil)-4-azaespiro[2.4]heptano-7-carbonitrilo (sal de TFA)		224.2 [M+H] ⁺
(6R,7S)-6-(m-tolil)-4-azaespiro[2.4]heptano-7-carbonitrilo (sal de TFA)		213.2 [M+H] ⁺
(6R,7S)-6-(3-(difluorometil)fenil)-4-azaespiro[2.4]heptano-7-carbonitrilo (sal de TFA)		249.2 [M+H] ⁺

5 *Paso 6: Preparación de ((3S,6S,10aS)-3-((6R,7S)-7-ciano-6-(3-metoxifenil)-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)-5-oxodecahidropirrolol[1,2-a]azocin-6-il)carbamato de terc-butilo y ((3S,6S,10aS)-3-((6S,7R)-7-ciano-6-(3-metoxifenil)-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)-5-oxodecahidropirrolol[1,2-a]azocin-6-il)carbamato de terc-butilo*

10 A una solución de sal de TFA de (6R,7S)-6-(3-metoxifenil)-4-azaespiro[2.4]heptano-7-carbonitrilo (30.5 mg, 0.134 mmol, 1 eq) en DMF (3 mL) se agregaron respectivamente DIPEA (159 µL, 0.913 mmol, 6.8 eq), ácido (3S,6S,10aS)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-oxodecahidropirrolol[1,2-a]azocina-3-carboxílico (52.1 mg, 0.160 mmol, 1.20 eq) y HATU (63.6 mg,

0.167 mmol, 1.25 eq). La reacción se agitó a temperatura ambiente 3 horas. La mezcla de reacción se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa en un cartucho C18 de 50 g que eluye con 5 a 60% de MeCN en agua (con 0.1% de ácido fórmico) para proporcionar una mezcla 1:1 de dos diastereómeros (62 mg, 80.4%) como un sólido blanco. LCMS (ESI) m/z = 537.2 $[M+H]^+$. La

5 mezcla de diastereómeros se envió a separación SFC quiral (Condiciones de SFC: Columna Lux Celulosa 1, 21.2 x 150 mm columna 5 μ m, 3.78 mg/inj, concentración 12.3 mg/mL, Columna T = 40°C, caudal 55 mL/min, 10% de MeOH, tiempo de ciclo: 12 min) para dar el (**Pico 1**) diastereómero de elución más rápida se asignó arbitrariamente a ((3*S*,6*S*,10*aS*)-3-((6*R*,7*S*)-7-ciano-6-(3-metoxifenil)-4-azaspiro[2.4]heptano-4-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-*a*]azocin-6-il)carbamato de *tert*-butilo

10 (27 mg, 0.051 mmol, 44% de recuperación). El diastereómero (**Pico 2**) de elución más lenta se asignó arbitrariamente a ((3*S*,6*S*,10*aS*)-3-((6*S*,7*R*)-7-ciano-6-(3-metoxifenil)-4-azaspiro[2.4]heptano-4-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-*a*]azocin-6-il)carbamato de *tert*-butilo (29 mg, 0.054 mmol, 47% de recuperación).

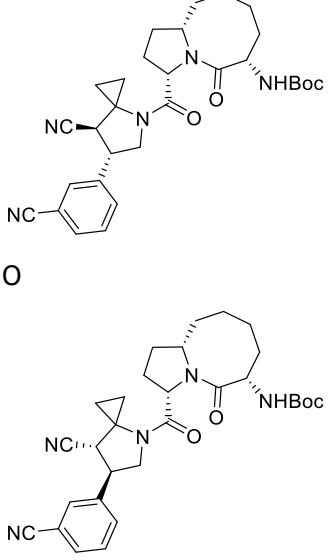
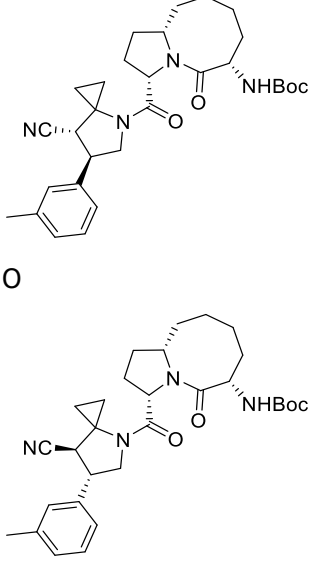
Los siguientes intermedios en el **Cuadro 105** se prepararon usando el método

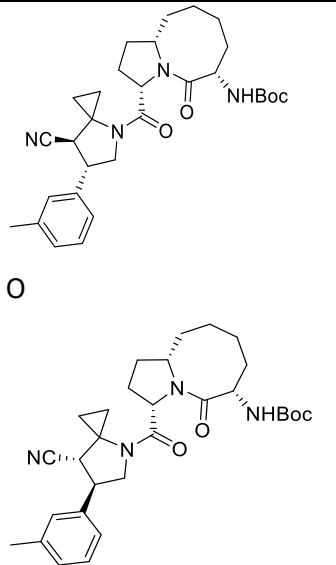
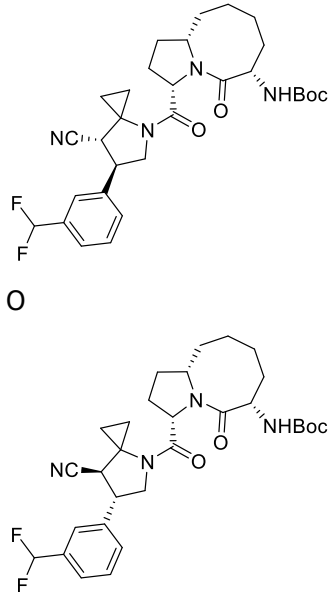
15 descrito anteriormente en el Paso 6 para la preparación de ((3*S*,6*S*,10*aS*)-3-((6*R*,7*S*)-7-ciano-6-(3-metoxifenil)-4-azaspiro[2.4]heptano-4-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-*a*]azocin-6-il)carbamato de *tert*-butilo y ((3*S*,6*S*,10*aS*)-3-((6*S*,7*R*)-7-ciano-6-(3-metoxifenil)-4-azaspiro[2.4]heptano-4-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-*a*]azocin-6-il)carbamato de *tert*-butilo utilizando los materiales de partida y modificaciones apropiados. Compuestos se purificaron mediante separación SFC quiral.

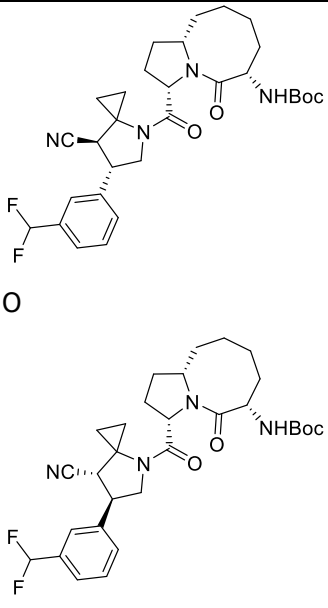
20

CUADRO 105

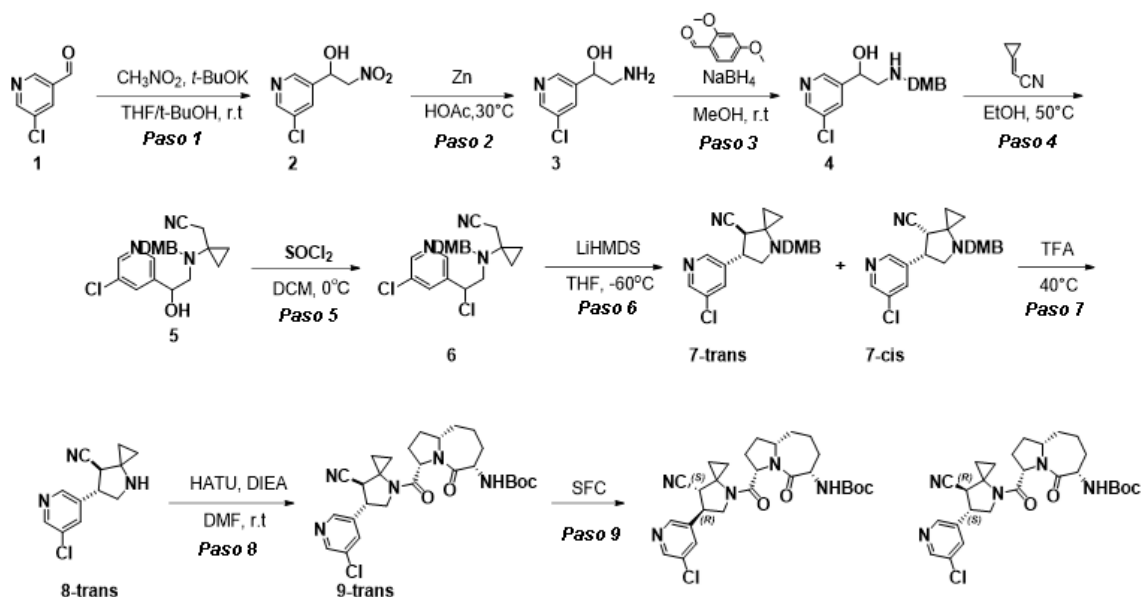
Nombre	Estructura	LCMS
((3 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,10 <i>aS</i>)-3-((6 <i>R</i> ,7 <i>S</i>)-7-ciano-6-(3-cianofenil)-4-azaspiro[2.4]heptano-4-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2- <i>a</i>]azocin-6-il)carbamato de <i>tert</i> -butilo o ((3 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,10 <i>aS</i>)-3-((6 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-7-ciano-6-(3-cianofenil)-4-azaspiro[2.4]heptano-4-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2- <i>a</i>]azocin-6-il)carbamato de <i>tert</i> -butilo Pico 1 (Condiciones de SFC: Columna Lux Celulosa 1, 30 x 250 mm columna 5 μ m, 11 mg/inj,		432.1 $[(M-Boc)+2H]^+$

concentración 4.4 mg/mL, Columna T = 40°C, caudal 100 mL/min, 10% EtOH, tiempo de ciclo: 30 min)		
((3S,6S,10aS)-3-((6S,7R)-7-ciano-6-(3-cianofenil)-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)-5-oxodecahidropirrollo[1,2-a]azocin-6-il)carbamato de terc-butilo o ((3S,6S,10aS)-3-((6R,7S)-7-ciano-6-(3-cianofenil)-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)-5-oxodecahidropirrollo[1,2-a]azocin-6-il)carbamato de terc-butilo Pico 2 (Condiciones de SFC: Columna Lux Celulosa 1, 30 x 250 mm columna 5 um, 11 mg/inj, concentración 4.4 mg/mL, Columna T = 40°C, caudal 100 mL/min, 10% EtOH, tiempo de ciclo: 30 min)		432.2 [(M-Boc)+2H]⁺
((3S,6S,10aS)-3-((6R,7S)-7-ciano-6-(m-tolil)-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)-5-oxodecahidropirrollo[1,2-a]azocin-6-il)carbamato de terc-butilo o ((3S,6S,10aS)-3-((6S,7R)-7-ciano-6-(m-tolil)-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)-5-oxodecahidropirrollo[1,2-a]azocin-6-il)carbamato de terc-butilo Pico 1 (Condiciones de SFC: Columna Lux Celulosa 1, 30 x 250 mm columna 5 um, 11.3 mg/inj, concentración 22.5 mg/mL, Columna T = 40°C, caudal 100 mL/min, 10% de MeOH, tiempo de ciclo: 8 min)		407.4 [(M-Boc)+2H]⁺

((3S,6S,10aS)-3-((6S,7R)-7-ciano-6-(m-tolil)-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamato de terc-butilo o ((3S,6S,10aS)-3-((6R,7S)-7-ciano-6-(m-tolil)-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamato de terc-butilo Pico 2 (Condiciones de SFC: Columna Lux Celulosa 1, 30 x 250 mm columna 5 um, 11.3 mg/inj, concentración 22.5 mg/mL, Columna T = 40°C, caudal 100 mL/min, 10% de MeOH, tiempo de ciclo: 8 min)		407.4 $[(M-Boc)+2H]^+$
((3S,6S,10aS)-3-((6R,7S)-7-ciano-6-(3-(difluorometil)fenil)-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamato de terc-butilo o ((3S,6S,10aS)-3-((6S,7R)-7-ciano-6-(3-(difluorometil)fenil)-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamato de terc-butilo Pico 1 (Condiciones de SFC: Columna Lux Celulosa 1, 30 x 250 mm columna 5 um, 4.1 mg/inj, concentración 13.7 mg/mL, Columna T = 40°C, caudal 75 mL/min, 10% 2-propanol, tiempo de ciclo: 2.5 min)		557.4 $[M+H]^+$

((3S,6S,10aS)-3-((6S,7R)-7-ciano-6-(3-(difluorometil)fenil)-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamato de terc-butilo o ((3S,6S,10aS)-3-((6R,7S)-7-ciano-6-(3-(difluorometil)fenil)-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamato de terc-butilo Pico 2 (Condiciones de SFC: Columna Lux Celulosa 1, 30 x 250 mm columna 5 um, 4.1 mg/inj, concentración 13.7 mg/mL, Columna T = 40°C, caudal 75 mL/min, 10% 2-propanol, tiempo de ciclo: 2.5 min)		557.4 [M+H]⁺
---	--	---------------------------------------

Síntesis de ((3S,6S,9aS)-3-((6R,7S)-6-(5-cloropiridin-3-il)-7-ciano-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamato de terc-butilo y ((3S,6S,9aS)-3-((6S,7R)-6-(5-cloropiridin-3-il)-7-ciano-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamato de terc-butilo



Paso 1: Preparación de 1-(5-cloropiridin-3-il)-2-nitroetan-1-ol

A una solución de 5-cloropiridina-3-carbaldeído (1, 1.0 g, 7.06 mmol, 1 eq.) en THF

(10 mL) y *t*-BuOH (10 mL) se agregaron nitrometano (683 mg, 11.2 mmol, 1.6 eq.) y *t*-BuOK (79 mg, 706 μ mol, 0.1 eq.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de la finalización, la mezcla de reacción se apagó al agregar NH₄Cl (10 mL, aq., sat.), entonces se extrajo con EtOAc (10 mL x 3). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna flash sobre gel de sílice para proporcionar 1-(5-cloropiridin-3-il)-2-nitroetan-1-ol (2, 1.1 g, 5.42 mmol, 77%) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) m/z = 203 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.61 (d, *J* = 14.3 Hz, 2H), 8.01 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 5.39 (s, 1H), 4.97 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 4.75 (t, *J* = 11.1 Hz, 1H).

10 *Paso 2: Preparación de 2-amino-1-(5-cloropiridin-3-il)etan-1-ol*

Un mezcla de 1-(5-cloropiridin-3-il)-2-nitroetan-1-ol (2, 4.2 g, 20.7 mmol, 1.0 eq.) y Zn (6.69 g, 103 mmol, 5.0 eq.) en AcOH (40 mL) se agitó a 30°C durante 10 horas. Después de la finalización, la suspensión se filtró a través de una almohadilla de Celite®, la torta de filtro se lavó con MeOH (10 mL). Los filtrados combinados se concentraron para proporcionar 2-amino-1-(5-cloropiridin-3-il)etan-1-ol (**3**, 3.20 g, cuant.) como un aceite amarillo, que se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS (ESI) m/z = 173 [M+H]⁺.

20 *Paso 3: Preparación de 1-(5-cloropiridin-3-il)-2-((3,4-dimetilbencil)amino)etan-1-ol*

A una solución de 2-amino-1-(5-cloropiridin-3-il)etan-1-ol (**3**, 5.0 g, 28.9 mmol, 1.0 eq.) en MeOH (100 mL) se agregó 2,4-dimetoxibenzaldehído (4.8 g, 28.9 mmol, 1.0 eq.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. NaBH₄ (3.63 g, 57.8 mmol, 2.0 eq.) se agregó y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de la finalización, la mezcla de reacción se apagó al agregar NH₄Cl (100 mL, aq., sat.), entonces se extrajo con EtOAc (100 mL x 3). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna flash sobre gel de sílice para proporcionar 1-(5-cloropiridin-3-il)-2-((3,4-dimetilbencil)amino)etan-1-ol (**4**, 4.20 g, 13.0 mmol, 45%) como un aceite amarillo. LCMS (ESI) m/z = 323 [M+H]⁺.

25 *Paso 4: Preparación de 2-(1-((2-(5-cloropiridin-3-il)-2-hidroxietil)(3,4-dimetilbencil)amino)ciclopropil)acetonitrilo*

30 A una solución de 1-(5-cloropiridin-3-il)-2-((3,4-dimetilbencil)amino)etan-1-ol (**4**, 4.2 g, 13.0 mmol, 1 eq.) en EtOH (50 mL) se agregó 2-ciclopropilidenoacetonitrilo (1.02 g, 13.0 mmol, 1.0 eq.). La mezcla resultante se agitó a 50°C durante 10 horas. Después de la finalización, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna flash sobre gel de sílice para proporcionar 2-(1-((2-(5-cloropiridin-3-il)-2-hidroxietil)(3,4-dimetilbencil)amino)ciclopropil)acetonitrilo (**5**, 3.8 g, 9.45 mmol, 73%) como un aceite amarillo. LCMS

(ESI) $m/z = 402$ $[M+H]^+$.

Paso 5: Preparación de 2-(1-((2-cloro-2-(5-cloropiridin-3-il)etil)(3,4-dimetilbencil)amino)ciclopropil)acetonitrilo

A una solución de 2-(1-((2-(5-cloropiridin-3-il)-2-hidroxietil)(3,4-dimetilbencil)amino)ciclopropil)acetonitrilo (**5**, 3.8 g, 9.45 mmol, 1.0 eq.) en DCM (50 mL) se agregó SOCl₂ (19 mL, 18.9 mmol, 2.0 eq.) a 0°C. La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 1 hora. Después de la finalización, la mezcla de reacción se apagó con NaHCO₃ (40 mL, aq., sat.), entonces se extrajo con DCM (40 mL x 3). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (40 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna flash sobre gel de sílice para proporcionar 2-(1-((2-cloro-2-(5-cloropiridin-3-il)etil)(3,4-dimetilbencil)amino)ciclopropil)acetonitrilo (**6**, 3.20 g, 7.61 mmol, 81%) como un aceite amarillo. LCMS (ESI) $m/z = 420$ $[M+H]^+$.

Paso 6: Preparación de racémico-trans-6-(5-cloropiridin-3-il)-4-(3,4-dimetilbencil)-4-azaespiro[2.4]heptano-7-carbonitrilo

A una solución de 2-(1-((2-cloro-2-(5-cloropiridin-3-il)etil)(3,4-dimetilbencil)amino)ciclopropil)acetonitrilo (**6**, 2.6 g, 6.18 mmol, 1.0 eq.) en THF (40 mL) se agregó LiHMDS (12 mL, 12.3 mmol, 2.0 eq., 1 M en THF) lentamente -60°C. La mezcla resultante se agitó a -60°C durante 3 minutos. Después de la finalización, la mezcla de reacción se apagó con NH₄Cl (20 mL, aq., sat.), entonces se extrajo con EtOAc (30 mL x 3). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna flash sobre gel de sílice para proporcionar racémico-trans-6-(5-cloropiridin-3-il)-4-(3,4-dimetilbencil)-4-azaespiro[2.4]heptano-7-carbonitrilo (7-trans, 1.35 g, 3.51 mmol, 57%) como un aceite amarillo. LCMS (ESI) $m/z = 384$ $[M+H]^+$.

Paso 7: Preparación de racémico-trans-6-(5-cloropiridin-3-il)-4-azaespiro[2.4]heptano-7-carbonitrilo

Una solución de racémico-trans-6-(5-cloropiridin-3-il)-4-(3,4-dimetilbencil)-4-azaespiro[2.4]heptano-7-carbonitrilo (7-trans, 1.35 g, 3.51 mmol, 1.0 eq.) en TFA (8 mL) se agitó a 40°C durante 5 horas. Después de la finalización, la mezcla de reacción se apagó con NaHCO₃ (10 mL, aq., sat.) hasta que el pH se ajustó a pH = 8, entonces se extrajo con EtOAc (10 mL x 3). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar racémico-trans-6-(5-cloropiridin-3-il)-4-azaespiro[2.4]heptano-7-carbonitrilo (8-trans, 700 mg, cuant.) como un aceite amarillo, que se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS (ESI) $m/z = 234$ $[M+H]^+$.

Paso 8: Preparación de ((3S,6S,9aS)-3-(6-(5-cloropiridin-3-il)-7-ciano-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolol[1,2-a]azepin-6-il)carbamato de trans-

terc-butilo

A una solución de trans-6-(5-cloropiridin-3-il)-4-azaespiro[2.4]heptano-7-carbonitrilo (8-trans, 200 mg, 855 μ mol, 1.0 eq.) en DMF (5 mL) se agregaron ácido (3S,6S,9aS)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-oxooctahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepina-3-carboxílico (267 mg, 855 μ mol, 1.0 eq.), HATU (486 mg, 1.28 mmol, 1.5 eq.) y DIEA (330 mg, 2.56 mmol, 3.0 eq.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la finalización, la mezcla se purificó mediante cromatografía de columna C18 para dar mezcla diastereomérica de ((3S,6S,9aS)-3-(6-(5-cloropiridin-3-il)-7-ciano-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamato de trans-terc-butilo (9-trans, 250 mg, 473 μ mol, 55%) como un aceite amarillo. LCMS (ESI) m/z = 528 [M+H]⁺.

Paso 9: Preparación de ((3S,6S,9aS)-3-((6R,7S)-6-(5-cloropiridin-3-il)-7-ciano-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamato de terc-butilo y ((3S,6S,9aS)-3-((6S,7R)-6-(5-cloropiridin-3-il)-7-ciano-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamato de terc-butilo

((3S,6S,9aS)-3-(6-(5-cloropiridin-3-il)-7-ciano-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamato de trans-terc-butilo (9-trans, 280 mg, 530 μ mol, 1 eq.) se purificó mediante separación quiral. La estereoquímica trans absoluta se asignó arbitrariamente.

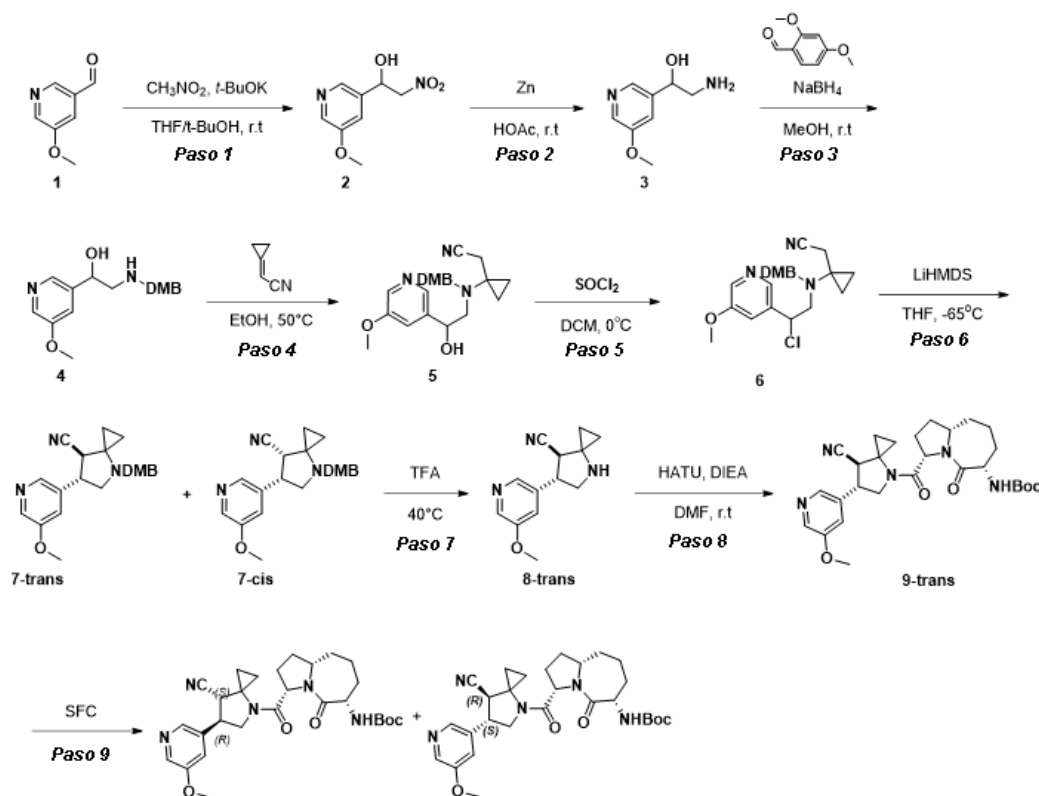
Pico 1: ((3S,6S,9aS)-3-((6R,7S)-6-(5-cloropiridin-3-il)-7-ciano-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamato de terc-butilo o ((3S,6S,9aS)-3-((6S,7R)-6-(5-cloropiridin-3-il)-7-ciano-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamato de terc-butilo (110 mg, 208 μ mol, 39%, >99% de ee, Tiempo de retención: 1.683 min) como un aceite amarillo. LCMS (ESI): m/z = 528 [M+H]⁺.

Pico 2: ((3S,6S,9aS)-3-((6S,7R)-6-(5-cloropiridin-3-il)-7-ciano-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamato de terc-butilo o ((3S,6S,9aS)-3-((6R,7S)-6-(5-cloropiridin-3-il)-7-ciano-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamato de terc-butilo (110 mg, 208 μ mol, 39%, >99% de ee, Tiempo de retención: 2.797 min) como un aceite amarillo. LCMS (ESI): m/z = 528 [M+H]⁺.

Método analítico: Columna: ChiralCel OZ, 100×4.6mm I.D., 5 μ m; Fase móvil: A para CO₂ y B para metanol (0.05% de DEA); Gradiente: 8 minutos @ 40% B; caudal: 2.5 mL/min; Temperatura de columna: 40°C. Método de SFC: Instrumento: SHIMADZU PREP SOLUTION SFC, Columna: ChiralCel OZ, 250×21.2 mm I.D., 5 μ m, Fase móvil: A para CO₂ y B para MEOH+0.1%MEA, Gradiente: B 40% de caudal: 40 mL/min Contrapresión: 10,000 kPa (100 bar) Temperatura de columna: 35°C, Longitud de onda: 220 nm, Tiempo de ciclo: 5.5 min, Tiempo de elución: 2 horas.

Síntesis de ((3S,6S,9aS)-3-((6R,7S)-7-ciano-6-(5-metoxipiridin-3-il)-4-

azaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamato de terc-butilo y ((3*S*,6*S*,9*aS*)-3-((6*S*,7*R*)-7-ciano-6-(5-metoxipiridin-3-il)-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamato de terc-butilo



5

Paso 1: Preparación de 1-(5-metoxipiridin-3-il)-2-nitroetan-1-ol

A una solución de 5-metoxinicotinaldehído (1, 3.0 g, 21.8 mmol, 1 eq.) en THF (10 mL) y t-BuOH (10 mL) se agregaron nitrometano (2.12 g, 34.8 mmol, 1.6 eq.) y t-BuOK (244 mg, 2.18 mmol, 0.1 eq.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de la finalización, la mezcla de reacción se apagó al agregar NH₄Cl (20 mL, aq., sat.), entonces se extrajo con EtOAc (30 mL x 3). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (15 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna flash sobre gel de sílice para proporcionar 1-(5-metoxipiridin-3-il)-2-nitroetan-1-ol (2, 3.40 g, 17.1 mmol, 79%) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) *m/z* = 199 [M+H]⁺.

15

Paso 2: Preparación de 2-amino-1-(5-metoxipiridin-3-il)etan-1-ol

Una mezcla de 1-(5-metoxipiridin-3-il)-2-nitroetan-1-ol (2, 1.0 g, 5.04 mmol, 1.0 eq.) y Zn (1.64 g, 25.2 mmol, 5.0 eq.) en AcOH (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después de la finalización, la suspensión se filtró a través de una almohadilla de Celite®, la torta de filtro se lavó con MeOH (10 mL). Los filtrados combinados se concentraron a sequedad. El

residuo se purificó mediante cromatografía de columna flash sobre gel de sílice para proporcionar 2-amino-1-(5-metoxipiridin-3-il)etan-1-ol (**3**, 500 mg, 2.97 mmol, 59%) como un aceite amarillo. LCMS (ESI) m/z = 169 $[M+H]^+$.

Paso 3: Preparación de 2-((3,4-dimetilbencil)amino)-1-(5-metoxipiridin-3-il)etan-1-ol

5 A una solución de 2-amino-1-(5-metoxipiridin-3-il)etan-1-ol (**3**, 800 mg, 4.75 mmol, 1.0 eq.) en MeOH (15 mL) se agregó 2,4-dimetoxibenzaldehído (789 mg, 4.75 mmol, 1.0 eq.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. NaBH₄ (596 mg, 9.50 mmol, 2.0 eq.) se agregó y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la finalización, la mezcla de reacción se apagó al agregar NH₄Cl (10 mL, aq., sat.), entonces se extrajo con EtOAc (10 mL x 3). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna flash sobre gel de sílice para proporcionar 2-((3,4-dimetilbencil)amino)-1-(5-metoxipiridin-3-il)etan-1-ol (**4**, 780 mg, 2.44 mmol, 52%) como un aceite amarillo. LCMS (ESI) m/z = 319 $[M+H]^+$.

15 *Paso 4: Preparación de 2-(1-((3,4-dimetilbencil)(2-hidroxi-2-(5-metoxipiridin-3-il)etil)amino)ciclopropil)acetonitrilo*

A una solución de 2-((3,4-dimetilbencil)amino)-1-(5-metoxipiridin-3-il)etan-1-ol (**4**, 780 mg, 4.66 mmol, 1 eq.) en EtOH (8 mL) se agregó 2-ciclopropilidenoacetonitrilo (368 mg, 4.66 mmol, 1.0 eq.). La mezcla resultante se agitó a 50°C durante la noche. Después de la finalización, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna flash sobre gel de sílice para proporcionar 2-(1-((3,4-dimetilbencil)(2-hidroxi-2-(5-metoxipiridin-3-il)etil)amino)ciclopropil)acetonitrilo (**5**, 1 g, 4.04 mmol, 87%) como un aceite amarillo. LCMS (ESI) m/z = 398 $[M+H]^+$.

25 *Paso 5: Preparación de 2-(1-((2-cloro-2-(5-metoxipiridin-3-il)etil)(3,4-dimetilbencil)amino)ciclopropil)acetonitrilo*

A una solución de 2-(1-((3,4-dimetilbencil)(2-hidroxi-2-(5-metoxipiridin-3-il)etil)amino)ciclopropil)acetonitrilo (**5**, 1.46 g, 3.67 mmol, 1.0 eq.) en DCM (10 mL) se agregó SOCl₂ (873 mg, 7.34 mmol, 2.0 eq.) a 0°C. La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 1 hora. Después de la finalización, la mezcla de reacción se apagó con NaHCO₃ (10 mL, aq., sat.), entonces se extrajo con DCM (10 mL x 3). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna flash sobre gel de sílice para proporcionar 2-(1-((2-cloro-2-(5-metoxipiridin-3-il)etil)(3,4-dimetilbencil)amino)ciclopropil)acetonitrilo (**6**, 1 g, 2.40 mmol, 66%) como un aceite amarillo. LCMS (ESI) m/z = 416 $[M+H]^+$.

35 *Paso 6: Preparación de racémico-trans-4-(3,4-dimetilbencil)-6-(5-metoxipiridin-3-il)-*

4-azaespiro[2.4]heptano-7-carbonitrilo y racémico-cis-4-(3,4-dimetilbencil)-6-(5-metoxipiridin-3-il)-4-azaespiro[2.4]heptano-7-carbonitrilo

A una solución de 2-(1-((2-cloro-2-(5-metoxipiridin-3-il)etil)(3,4-dimetilbencil)amino)ciclopropil)acetonitrilo (**6**, 1 g, 2.40 mmol, 1.0 eq.) en THF (30 mL) se agregó
 5 LiHMDS (2.9 mL, 2.88 mmol, 1.2 eq., 1 M en THF) lentamente -65°C. La mezcla resultante se agitó a -65°C durante 15 minutos. Después de la finalización, la mezcla de reacción se apagó con NH₄Cl (10 mL, aq., sat.), entonces se extrajo con EtOAc (10 mL x 3). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna flash sobre gel de sílice para
 10 proporcionar racémico-trans-4-(3,4-dimetilbencil)-6-(5-metoxipiridin-3-il)-4-azaespiro[2.4]heptano-7-carbonitrilo (**7-trans**, 800 mg, 2.10 mmol, 88%). LCMS (ESI) m/z = 380 [M+H]⁺.

Paso 7: Preparación de racémico-trans-6-(5-metoxipiridin-3-il)-4-azaespiro[2.4]heptano-7-carbonitrilo

Una solución de trans-4-(3,4-dimetilbencil)-6-(5-metoxipiridin-3-il)-4-azaespiro[2.4]heptano-7-carbonitrilo (**7-trans**, 880 mg, 2.31 mmol, 1.0 eq.) en TFA (4 mL) se agitó a
 15 40°C durante 4 horas. Después de la finalización, la mezcla de reacción se apagó con NaHCO₃ (10 mL, aq., sat.), entonces se extrajo con EtOAc (10 mL x 3). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar racémico-trans-6-(5-metoxipiridin-3-il)-4-azaespiro[2.4]heptano-7-carbonitrilo (8-trans,
 20 570 mg, cuant.), que se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS (ESI) m/z = 230 [M+H]⁺.

Paso 8: Preparación de ((3S,6S,9aS)-3-(7-ciano-6-(5-metoxipiridin-3-il)-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolol[1,2-a]azepin-6-il)carbamato de trans-terc-butilo

A una solución de trans-6-(5-metoxipiridin-3-il)-4-azaespiro[2.4]heptano-7-carbonitrilo (8-trans, 130 mg, 566 µmol, 1.0 eq.) en DMF (3 mL) se agregaron ácido (3S,6S,9aS)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-oxooctahidro-1H-pirrolol[1,2-a]azepina-3-carboxílico (176 mg, 566 µmol, 1.0 eq.), HATU (322 mg, 849 µmol, 1.5 eq.) y DIEA (292 mg, 2.26 mmol, 4.0 eq.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la finalización, la mezcla se
 30 purificó mediante cromatografía de columna C18 para dar ((3S,6S,9aS)-3-(7-ciano-6-(5-metoxipiridin-3-il)-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolol[1,2-a]azepin-6-il)carbamato de trans-terc-butilo (9-trans, 170 mg, 324 µmol, 57%) como un aceite amarillo. LCMS (ESI) m/z = 524 [M+H]⁺.

Paso 9: Preparación de ((3S,6S,9aS)-3-((6R,7S)-7-ciano-6-(5-metoxipiridin-3-il)-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolol[1,2-a]azepin-6-il)carbamato de terc-

35

butilo y ((3S,6S,9aS)-3-((6S,7R)-7-ciano-6-(5-metoxipiridin-3-il)-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolol[1,2-a]azepin-6-il)carbamato de terc-butilo

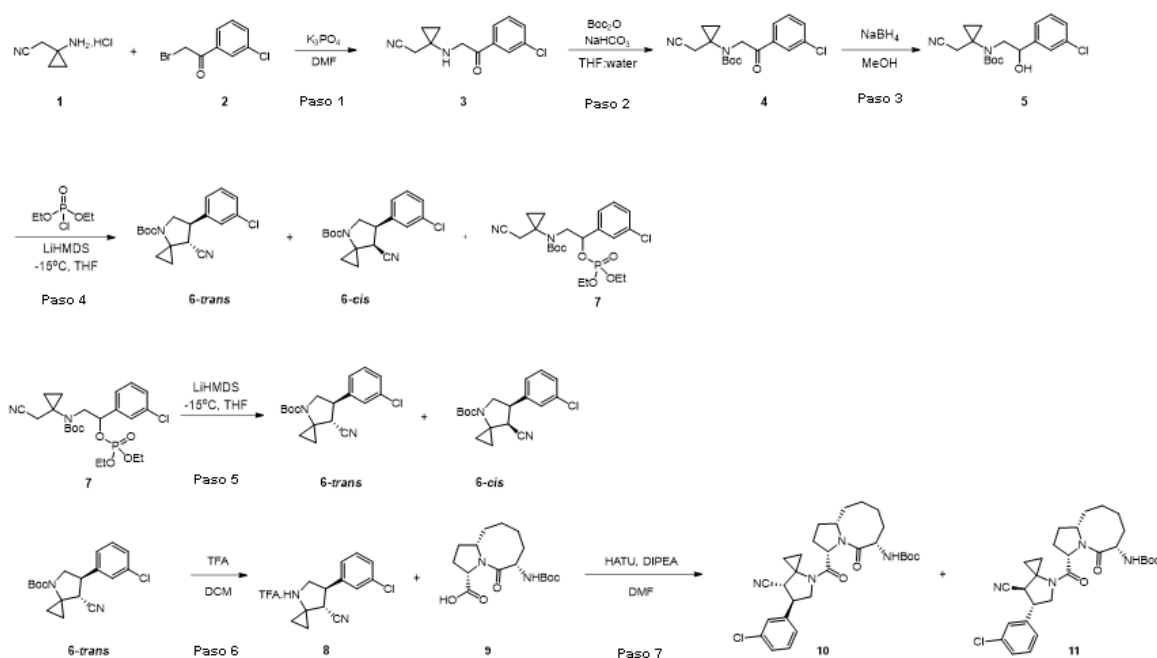
((3S,6S,9aS)-3-(7-ciano-6-(5-metoxipiridin-3-il)-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolol[1,2-a]azepin-6-il)carbamato de trans-terc-butilo (9-trans, 190 mg, 362 μ mol, 1.0 eq.) se purificó mediante separación quiral. La estereoquímica trans absoluta se asignó arbitrariamente.

Pico 1: ((3S,6S,9aS)-3-((6R,7S)-7-ciano-6-(5-metoxipiridin-3-il)-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolol[1,2-a]azepin-6-il)carbamato de terc-butilo o ((3S,6S,9aS)-3-((6S,7R)-7-ciano-6-(5-metoxipiridin-3-il)-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolol[1,2-a]azepin-6-il)carbamato de terc-butilo (74 mg, 141 μ mol, 39%, >99% de ee, Tiempo de retención: 1.144 min) como un aceite amarillo. LCMS (ESI): m/z 524.3 [M+H]⁺.

Pico 2: ((3S,6S,9aS)-3-((6S,7R)-7-ciano-6-(5-metoxipiridin-3-il)-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolol[1,2-a]azepin-6-il)carbamato de terc-butilo o ((3S,6S,9aS)-3-((6R,7S)-7-ciano-6-(5-metoxipiridin-3-il)-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolol[1,2-a]azepin-6-il)carbamato de terc-butilo (69 mg, 131 μ mol, 37%, >99% de ee, Tiempo de retención: 1.654 min) como un aceite amarillo. LCMS (ESI): m/z 524.3 [M+H]⁺.

Método analítico: Instrumento: Waters UPC2 analytical SFC (SFC-H) Columna: ChiralCel OX, 100×4.6mm I.D., 3 μ m, Fase móvil: A para CO₂ y B para Etanol (0.05% de DEA), Gradiente: B 40% de caudal: 2.5 mL/min, Contrapresión: 10,000 kPa (100 bar), Temperatura de columna: 35°C, Longitud de onda: 220 nm. Método de SFC: Instrumento: MG II preparative SFC(SFC-13), Columna: Celulosa-4, 250×30mm I.D., 10 μ m, Fase móvil: A para CO₂ y B para Etanol (0.1% NH₃H₂O), Gradiente: B 40% de caudal: 80 mL/min, Contrapresión: 10,000 kPa (100 bar), Temperatura de columna: 38 °C, Longitud de onda: 220 nm, Tiempo de ciclo: ~6 minutos.

Síntesis de ((3S,6S,10aS)-3-((6R,7S)-7-ciano-6-(3-clorofenil)-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)-5-oxodecahidropirrolol[1,2-a]azocin-6-il)carbamato de terc-butilo y ((3S,6S,10aS)-3-((6S,7R)-7-ciano-6-(3-clorofenil)-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)-5-oxodecahidropirrolol[1,2-a]azocin-6-il)carbamato de terc-butilo



Paso 1: Preparación de 2-(1-([2-(3-clorofenil)-2-oxoetil]amino)ciclopropil)acetonitrilo

A una solución de clorhidrato de 2-(1-aminociclopropil)acetonitrilo (500 mg, 3.77 mmol, 1 eq) en *N,N*-dimetilformamida (8 mL) se agregaron 2-bromo-1-(3-clorofenil)etan-1-ona (880 mg, 3.77 mmol, 1 eq) seguido por fosfato de potasio tribásico (1.99 g, 9.42 mmol, 2.5 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se observó una mezcla anaranjada con el tiempo. La mezcla de reacción se apagó con la adición de HCl 1 N (25 mL, pH = 1) a temperatura ambiente. La solución acuosa se lavó con EtOAc (2 x 30 mL) entonces se basificó con solución acuosa de NaOH 1 N (hasta pH = 9, 25 mL). El producto entonces se extrajo con EtOAc (2 x 60 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (30 mL), se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar 2-(1-([2-(3-clorofenil)-2-oxoetil]amino)ciclopropil)acetonitrilo crudo (550 mg, 58.6%) como un aceite anaranjado. LCMS (ESI): $m/z = 249.2$ $[M+H]^+$.

Paso 2: Preparación de *terc*-Butil-*N*-[2-(3-clorofenil)-2-oxoetil]-*N*-[1-(cianometil)ciclopropil]carbamato

A una solución de 2-(1-([2-(3-clorofenil)-2-oxoetil]amino)ciclopropil)acetonitrilo (550 mg, 2.21 mmol, 1 eq) en THF (4 mL) se agregaron agua (4 mL) y bicarbonato de sodio (185 mg, 2.21 mmol, 1.0 eq) seguido por dicarbonato de di-*terc*-butilo (964 mg, 4.42 mmol, 2 eq). La mezcla de reacción se agitó durante 3 días (durante el fin de semana) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida (para remover THF). El residuo crudo se purificó mediante cromatografía de fase inversa en un cartucho C18 de 100 g que eluye con 5 a 80% de MeCN en agua (con 0.1% de ácido fórmico). Las fracciones combinadas se concentraron bajo presión reducida para

dar *terc*-butil-*N*-[2-(3-clorofenil)-2-oxoetil]-*N*-[1-(cianometil)ciclopropil]carbamato (400 mg, 51.9%) como un aceite amarillo. LCMS (ESI): m/z = 249.2 (M-Boc+2H)⁺, 293.2 (M-*t*-Bu+2H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.94 - 7.90 (m, 1H), 7.82 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.61 - 7.54 (m, 1H), 7.44 (dt, *J* = 11.7, 7.9 Hz, 1H), 4.70 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H), 1.62 - 1.57 (m, 1H), 1.49 - 1.45 (m, 1H), 1.38 - 1.23 (m, 9H), 1.10 (br. s., 2H), 0.97 (br. s., 2H).

Paso 3: Preparación de N-[2-(3-clorofenil)-2-hidroxietyl]-N-[1-(cianometil)ciclopropil]carbamato de terc-Butilo

A una solución de *terc*-butil-*N*-[2-(3-clorofenil)-2-oxoetil]-*N*-[1-(cianometil)ciclopropil]carbamato (440 mg, 1.26 mmol, 1 eq) en metanol (10 mL) a 0°C se agregó borohidruro de sodio (47.6 mg, 1.26 mmol, 1.0 eq). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se apagó con HCl 1 N (1 mL) y se concentró bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía de fase inversa en un cartucho C18 de 50 g que eluye con 5 a 60% de MeCN en agua (con 0.1% de ácido fórmico). Las fracciones combinadas se concentraron bajo presión reducida para dar *terc*-butil-*N*-[2-(3-clorofenil)-2-hidroxietyl]-*N*-[1-(cianometil)ciclopropil]carbamato (115 mg, 26.0%) como un aceite amarillo espeso. LCMS (ESI): m/z = 277.2 (M-*t*-Bu-OH+H)⁺.

Paso 4: Preparación de (6R,7S)-6-(3-clorofenil)-7-ciano-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carboxilato de terc-Butilo, (6R,7R)-6-(3-clorofenil)-7-ciano-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carboxilato de terc-butilo y terc-butyl-N-[2-(3-clorofenil)-2-[(dietoxifosforil)oxi]etyl]-N-[1-(cianometil)ciclopropil]carbamato

A una solución de *terc*-butil-*N*-[2-(3-clorofenil)-2-hidroxietyl]-*N*-[1-(cianometil)ciclopropil]carbamato (115 mg, 327 μmol, 1 eq) en anhídrido THF (10 mL) a -15°C se agregaron fosforoclorhidrato de dietilo (49.4 μL, 343 μmol, 1.05 eq) seguido por adición gota a gota de LiHMDS 1 M en THF (817 μL, 817 μmol, 2.5 eq). La mezcla de reacción se agitó a -15°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se apagó con HCl 1 N (1 mL) y se concentró bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía de fase inversa en un cartucho C18 de 100 g que eluye con 5 a 70% de MeCN en agua (con 0.1% de ácido fórmico). Las fracciones combinadas se concentraron bajo presión reducida para dar (6*R*,7*S*)-6-(3-clorofenil)-7-ciano-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carboxilato de *terc*-butilo (19.0 mg, 17.5%) como un sólido blanco. LCMS (ESI): m/z = 277.2 (M-*t*-Bu+2H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36 - 7.30 (m, 3H), 7.24 - 7.20 (m, 1H), 4.10 - 3.98 (m, 1H), 3.66 - 3.55 (m, 2H), 3.36 - 3.34 (m, 1H), 2.10 - 2.00 (m, 1H), 1.50 - 1.41 (m, 9H), 1.28 - 1.20 (m, 1H), 1.07 - 1.01 (m, 1H), 0.73 - 0.67 (m, 1H). (6*R*,7*R*)-6-(3-clorofenil)-7-ciano-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carboxilato de *terc*-Butilo (6.00 mg, 5.55%) también se aisló como un aceite claro espeso. LCMS (ESI): m/z = 277.2 (M-*t*-Bu+2H)⁺. *terc*-Butil-*N*-[2-(3-clorofenil)-2-[(dietoxifosforil)oxi]etyl]-*N*-[1-(cianometil)ciclopropil]carbamato (75.0 mg, 47.1%) también se aisló

como un sólido beige. LCMS (ESI): $m/z = 431.2$ ($M-t\text{-Bu}+2H$)⁺.

Paso 5: Preparación de (6R,7S)-6-(3-clorofenil)-7-ciano-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carboxilato de terc-Butilo

A una solución de *terc*-butil-*N*-[2-(3-clorofenil)-2-[(dietoxifosforil)oxi]etil]-*N*-[1-(cianometil)ciclopropil]carbamato (75 mg, 154 μmol , 1 *eq*) en THF (5 mL) a -15°C se agregó LiHMDS 1 M en THF (231 μL , 231 μmol , 1.5 *eq*). La mezcla de reacción se agitó a -15°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se apagó con HCl 1 N (1 mL) y se concentró bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía de fase inversa en un cartucho C18 de 50 g que eluye con 5-70% de MeCN en agua (con 0.1% de ácido fórmico). Las fracciones combinadas se concentraron bajo presión reducida para dar (6*R*,7*S*)-6-(3-clorofenil)-7-ciano-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carboxilato de *terc*-butilo (24.0 mg, 46.8%) como un aceite claro. LCMS (ESI): $m/z = 277.2$ ($M-t\text{-Bu}+2H$)⁺, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36 - 7.30 (m, 3H), 7.24 - 7.20 (m, 1H), 4.10 - 3.98 (m, 1H), 3.66 - 3.55 (m, 2H), 3.36 - 3.34 (m, 1H), 2.10 - 2.00 (m, 1H), 1.50 - 1.41 (m, 9H), 1.28 - 1.20 (m, 1H), 1.07 - 1.01 (m, 1H), 0.73 - 0.67 (m, 1H).

Paso 6: Preparación de sal de TFA de (6R,7S)-6-(3-Clorofenil)-4-azaespiro[2.4]heptano-7-carbonitrilo

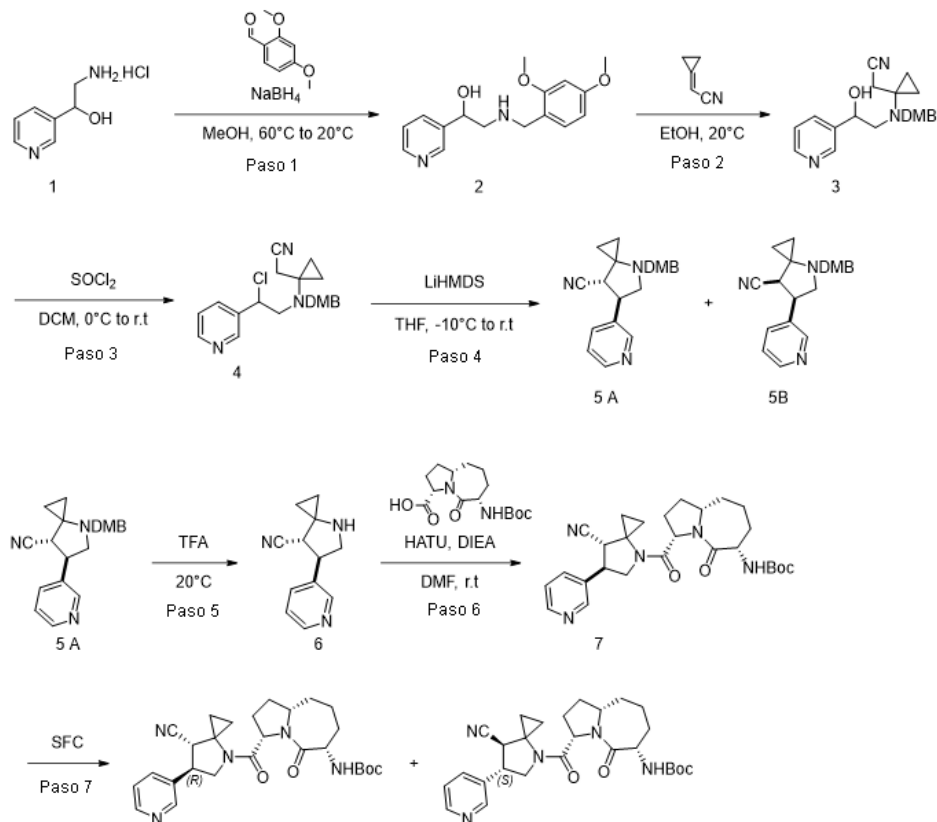
A una solución de a (6*R*,7*S*)-6-(3-clorofenil)-7-ciano-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carboxilato de *terc*-butilo (40 mg, 120 μmol , 1 *eq*) en cloruro de metileno (2 mL) se agregó TFA (0.5 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. La sal de TFA cruda (41.6 mg, 100%) se usó para el siguiente paso sin purificaciones adicionales. LCMS (ESI): $m/z = 233.2$ [$M+H$]⁺.

*Paso 7: Preparación de ((3*S*,6*S*,10*aS*)-3-((6*R*,7*S*)-7-ciano-6-(3-clorofenil)-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)-5-oxodecahidropirrolol[1,2-*a*]azocin-6-il)carbamato de y *terc*-butilo ((3*S*,6*S*,10*aS*)-3-((6*S*,7*R*)-7-ciano-6-(3-clorofenil)-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)-5-oxodecahidropirrolol[1,2-*a*]azocin-6-il)carbamato de *terc*-butilo*

A una solución de sal de TFA de (6*R*,7*S*)-6-(3-clorofenil)-4-azaespiro[2.4]heptano-7-carbonitrilo (27 mg, 0.116 mmol, 1 *eq*) en *N,N*-dimetilformamida (2 mL) se agregaron respectivamente DIPEA (121 μL , 0.696 mmol, 6.0 *eq*), ácido (3*S*,6*S*,10*aS*)-6-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-5-oxodecahidropirrolol[1,2-*a*]azocina-3-carboxílico (37.8 mg, 0.116 mmol, 1 *eq*) y HATU (48.2 mg, 0.127 mmol, 1.1 *eq*). La reacción se agitó a temperatura ambiente 3 horas. La mezcla de reacción se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa en un cartucho C18 de 50 g que eluye con 5 a 60% de MeCN en agua (con 0.1% de ácido fórmico) para proporcionar a 1:1 mezcla de dos diastereómeros (40 mg, 63.7%) como un sólido blanco. LCMS (ESI) $m/z = 541.4$ [$M+H$]⁺. La mezcla de diastereómeros se envió a separación SFC quiral (Condiciones de SFC: Columna Lux Amilosa 1, 21.2 x 250 mm columna 5 μm , 8 mg/inj, concentración 10 mg/mL, Columna T = 40°C, caudal 75

mL/min, 10% de MeOH, tiempo de ciclo: 22 min) para dar el diastereómero de elución más rápida asignado arbitrariamente a ((3*S*,6*S*,10*aS*)-3-((6*R*,7*S*)-7-ciano-6-(3-clorofenil)-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-*a*]azocin-6-il)carbamato de *tert*-butilo o ((3*S*,6*S*,10*aS*)-3-((6*S*,7*R*)-7-ciano-6-(3-clorofenil)-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-*a*]azocin-6-il)carbamato de *tert*-butilo (11 mg, 0.020 mmol, 27.5% de recuperación, **Pico 1**). LCMS (ESI) m/z = 541.4 $[M+H]^+$. El diastereómero de elución más lenta se asignó arbitrariamente a ((3*S*,6*S*,10*aS*)-3-((6*S*,7*R*)-7-ciano-6-(3-clorofenil)-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-*a*]azocin-6-il)carbamato de *tert*-butilo o ((3*S*,6*S*,10*aS*)-3-((6*R*,7*S*)-7-ciano-6-(3-clorofenil)-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-*a*]azocin-6-il)carbamato de *tert*-butilo (17 mg, 0.031 mmol, 42.5% de recuperación, **Pico 2**). LCMS (ESI) m/z = 541.4 $[M+H]^+$.

Síntesis de ((3*S*,6*S*,9*aS*)-3-((6*R*,7*S*)-7-ciano-6-(piridin-3-il)-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)-5-oxooctahidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]azepin-6-il)carbamato de *tert*-butilo y ((3*S*,6*S*,9*aS*)-3-((6*S*,7*R*)-7-ciano-6-(piridin-3-il)-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)-5-oxooctahidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]azepin-6-il)carbamato de *tert*-butilo



Paso 1: Preparación de 2-((2,4-dimetoxibencil)amino)-1-(piridin-3-il)etan-1-ol

Una solución de diclorhidrato de 2-amino-1-(piridin-3-il)etan-1-ol (1, 2.8 g, 13.2 mmol,

1 eq.) y 2,4-dimetoxibenzaldehído (2.19 g, 13.2 mmol, 1 eq.) en MeOH (10 mL) se agitó a 60°C durante 0.5 horas, entonces NaBH₄ (1.50 g, 39.5 mmol, 3 eq.) se agregó a 20°C y la mezcla de reacción se agitó a 20°C durante 16 horas bajo atmósfera de N₂. Después de la finalización, la mezcla de reacción se vertió en ice-NH₄Cl (100 mL), entonces se extrajo con EtOAc (50 mL x 3). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar 2-((2,4-dimetoxibencil)amino)-1-(piridin-3-il)etan-1-ol (2, 2.50 g, 8.67 mmol, 66%) como un aceite amarillo. LCMS (ESI): m/z = 289.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.52 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.44 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.71 (dt, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 7.7, 4.9 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.45 (dd, J = 8.2, 2.4 Hz, 1H), 5.46 (s, 1H), 4.70 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 3.74 (d, J = 3.2 Hz, 6H), 3.64 (d, J = 4.7 Hz, 2H), 3.17 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 2.70-2.62 (m, 2H).

Paso 2: Preparación de 2-(1-((3,4-dimetilbencil)(2-hidroxi-2-(piridin-3-il)etil)amino)ciclopropil)acetonitrilo

A una mezcla de 2-((2,4-dimetoxibencil)amino)-1-(piridin-3-il)etan-1-ol (2, 2.5g, 8.67 mmol, 1 eq.) en EtOH (5 mL) se agregó 2-ciclopropilidenoacetonitrilo en solución de PE (1.36 g, 17.3 mmol, 2 eq.) y la mezcla resultante se agitó a 20°C durante 1 hora bajo atmósfera de N₂. Después de la finalización, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna flash sobre gel de sílice para obtener 2-(1-((3,4-dimetilbencil)(2-hidroxi-2-(piridin-3-il)etil)amino)ciclopropil)acetonitrilo (3, 2.40 g, 6.53 mmol, 75%) como un aceite amarillo pálido. LCMS (ESI): m/z = 368.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.40 (dd, J = 4.7, 1.6 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.54 (dt, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.47 (dd, J = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 4.99 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 4.28 (dd, J = 9.8, 6.6 Hz, 1H), 3.85-3.71 (m, 8H), 2.94-2.71 (m, 4H), 0.60-0.31 (m, 3H), 0.06 (s, 1H). *Paso 3: Preparación de 2-(1-((2-cloro-2-(piridin-3-il)etil)(3,4-dimetilbencil)amino)ciclopropil)acetonitrilo*

SOCl₂ en solución de DCM (3, 281 mg, 2.37 mmol, 1.2 eq.) se agregó a una solución 2-(1-((3,4-dimetilbencil)(2-hidroxi-2-(piridin-3-il)etil)amino)ciclopropil)acetonitrilo (3, 730 mg, 1.98 mmol, 1 eq.) en DCM (10 mL) a 0°C. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 0.5 horas. Después de la finalización, la mezcla de reacción se apagó con NaHCO₃ (aq., sat.) (20 mL), entonces se extrajo con EtOAc (50 mL x 2). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna flash sobre gel de sílice para proporcionar 2-(1-((2-cloro-2-(piridin-3-il)etil)(3,4-dimetilbencil)amino)ciclopropil)acetonitrilo (4, 310 mg, 0.80 mmol, 41%) como un aceite. LCMS (ESI): m/z = 386.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.50 (dd, J = 4.8, 1.5 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.64-7.57 (m, 1H), 7.37 (dd, J = 7.9, 4.8 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.3 Hz,

1H), 6.55 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.49 (dd, $J = 8.3, 2.4$ Hz, 1H), 4.62 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.81-3.72 (m, 8H), 3.36-3.23 (m, 2H), 2.91-2.75 (m, 2H), 0.61-0.38 (m, 3H), 0.06-0.04 (m, 1H).

Paso 4: Preparación de racémico-trans-4-(3,4-dimetilbencil)-6-(piridin-3-il)-4-azaespiro[2.4]heptano-7-carbonitrilo y racémico-cis-4-(3,4-dimetilbencil)-6-(piridin-3-il)-4-azaespiro[2.4]heptano-7-carbonitrilo

A una solución de 2-(1-((2-cloro-2-(piridin-3-il)etil)(3,4-dimetilbencil)amino)ciclopropil)acetonitrilo (4, 310 mg, 0.80 mmol, 1 eq.) en THF (10 mL) se agregó LiHMDS (202 mg, 2.00 mmol, 2.5 eq.) gota a gota a -10°C y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la finalización, la mezcla de reacción se apagó con NH_4Cl (aq., sat.) (15 mL), entonces se extrajo con EtOAc (15 mL x 2). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna flash sobre gel de sílice para proporcionar racémico-trans-4-(3,4-dimetilbencil)-6-(piridin-3-il)-4-azaespiro[2.4]heptano-7-carbonitrilo (5A, 75 mg, 0.21 mmol, 27%) y cis-4-(3,4-dimetilbencil)-6-(piridin-3-il)-4-azaespiro[2.4]heptano-7-carbonitrilo (5B, 55.0 mg, 0.16 mmol, 20%) como un aceite amarillo. LCMS (ESI): $m/z = 350.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Paso 5: Preparación de racémico-trans-6-(piridin-3-il)-4-azaespiro[2.4]heptano-7-carbonitrilo

Una solución de racémico-trans-4-(3,4-dimetilbencil)-6-(piridin-3-il)-4-azaespiro[2.4]heptano-7-carbonitrilo (5A, 100 mg, 0.29 mmol, 1 eq.) en TFA (5 mL) se agitó a 20°C durante la noche bajo N_2 . Después de la finalización, la mezcla de reacción se apagó con NaHCO_3 (aq., sat.) (20 mL), entonces se extrajo con EtOAc (20 mL x 2). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar racémico-trans-6-(piridin-3-il)-4-azaespiro[2.4]heptano-7-carbonitrilo (6, 55.0 mg, cuant.) como un aceite para el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS (ESI): $m/z = 199.9$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Paso 6: Preparación de ((3S,6S,9aS)-3-(7-ciano-6-(piridin-3-il)-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolol[1,2-a]azepin-6-il)carbamato de trans-terc-butilo

A una solución de racémico-trans-6-(piridin-3-il)-4-azaespiro[2.4]heptano-7-carbonitrilo (6, 900 mg, 4.52 mmol, 1.0 eq.) y DIEA (2.92 g, 22.6 mmol, 5.0 eq.) en DMF (40 mL) se agregaron HATU (1.72 g, 4.52 mol, 1.0 eq.) y ácido (3S,6S,9aS)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-oxooctahidro-1H-pirrolol[1,2-a]azepina-3-carboxílico (1.55 g, 4.97 mol, 1.1 eq.). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la finalización, la mezcla de reacción se diluyó con H_2O (50 mL), entonces se extrajo con EtOAc (50 mL x 2). Las capas orgánicas se combinaron y se

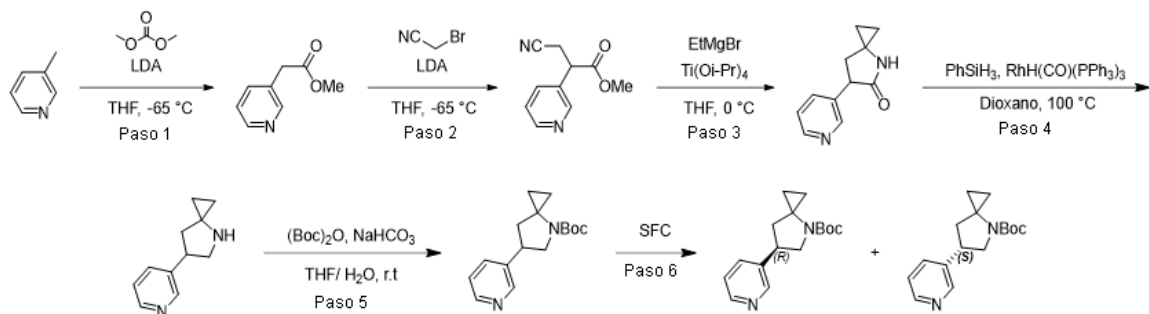
lavarón con salmuera (50 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna flash sobre gel de sílice para proporcionar

5 ((3*S*,6*S*,9*aS*)-3-(7-ciano-6-(piridin-3-il)-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)-5-oxooctahidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]azepin-6-il)carbamato de trans-terc-butilo (**7**, 450 mg, 0.91 mmol, 20%) como un sólido blanco. LCMS (ESI): m/z = 494 [M+H]⁺.

*Paso 7: Preparación de ((3*S*,6*S*,9*aS*)-3-((6*R*,7*S*)-7-ciano-6-(piridin-3-il)-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)-5-oxooctahidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]azepin-6-il)carbamato de terc-butilo y ((3*S*,6*S*,9*aS*)-3-((6*S*,7*R*)-7-ciano-6-(piridin-3-il)-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)-5-oxooctahidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]azepin-6-il)carbamato de terc-butilo*

10 ((3*S*,6*S*,9*aS*)-3-(7-ciano-6-(piridin-3-il)-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)-5-oxooctahidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]azepin-6-il)carbamato de trans-terc-butilo (**7**, 450 mg, 0.91 mmol) se separó mediante SFC para dar ((3*S*,6*S*,9*aS*)-3-((6*R*,7*S*)-7-ciano-6-(piridin-3-il)-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)-5-oxooctahidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]azepin-6-il)carbamato de terc-butilo o ((3*S*,6*S*,9*aS*)-3-((6*S*,7*R*)-7-ciano-6-(piridin-3-il)-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)-5-oxooctahidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]azepin-6-il)carbamato de terc-butilo (**Pico 1**, 120 mg, 27%) y ((3*S*,6*S*,9*aS*)-3-((6*S*,7*R*)-7-ciano-6-(piridin-3-il)-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)-5-oxooctahidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]azepin-6-il)carbamato de terc-butilo o ((3*S*,6*S*,9*aS*)-3-((6*R*,7*S*)-7-ciano-6-(piridin-3-il)-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)-5-oxooctahidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]azepin-6-il)carbamato de terc-butilo (**Pico 2**, 220 mg, 49%) como un sólido blanco. LCMS (ESI): m/z = 494 [M+H]⁺. Método de SFC: Instrumento: Waters Thar 80 preparative SFC Columna: ChiralCel OX, 250×21.2mm I.D., 5 μm Fase móvil: A para CO₂ y B para 0.1% 7mol/L NH₃ en MeOH, Gradiente: B 40%, caudal: 40mL/min, Contrapresión: 10,000 kPa (100 bar), Temperatura de columna: 35°C, Longitud de onda: 254 nm, Tiempo de ciclo: 4.2 min, Tiempo de elución: 2H.

25 **Síntesis de (*R*)-6-(piridin-3-il)-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carboxilato de terc-butilo y (*S*)-6-(piridin-3-il)-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carboxilato de terc-butilo**



Paso 1: Preparación de 2-(piridin-3-il)acetato de metilo

A una solución de 3-metilpiridina (**1**, 30 g, 322 mmol, 1.0 eq.) en THF (600 mL) se agregó gota a gota LDA (193 mL, 386 mmol, 2M, 1.2 eq.) a -65°C bajo atmósfera de N₂. La solución

de reacción se agitó a -65°C durante 1 hora y carbonato de dimetilo (57 g, 483mmol, 1.5 eq.) se agregó en la mezcla de reacción. Después de la adición, la mezcla se agitó a -65°C durante 1 hora adicional. Después de la finalización, la mezcla de reacción se apagó con solución de NH₄Cl saturado (aq.) (500 mL) a 0°C, entonces se extrajo con EtOAc (500 mL x 2). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (150 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna flash sobre gel de sílice para proporcionar 2-(piridin-3-il)acetato de metilo (**2**, 25.0 g, 165 mmol, 51%) como un aceite amarillo. LCMS (ESI): m/z = 152 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.60-8.48 (m, 2H), 7.68-7.60 (m, 1H), 7.29-7.23 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.64 (s, 2H).

10 *Paso 2: Preparación de 3-ciano-2-(piridin-3-il)propanoato de metilo*

A una solución de LDA (99.0 mL, 198 mmol, 2M, 1.5 eq.) en THF (400 mL) se agregó gota a gota una solución de 2-(piridin-3-il)acetato de metilo (**2**, 20 g, 132 mmol, 1.0 eq.) a -65°C bajo atmósfera de N₂. La solución de reacción se agitó a -65°C durante 1 hora y 2-bromoacetronitrilo (18.9 g, 158 mmol, 1.2 eq.) se agregó en la mezcla de reacción. Después de la adición, la mezcla se agitó a -65°C durante 1 hora adicional. Después de la finalización, la mezcla de reacción se apagó con solución de NH₄Cl en hielo saturado (aq.) (500 mL), entonces se extrajo con EtOAc (500 mL x 3). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (500 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna flash sobre gel de sílice para proporcionar 3-ciano-2-(2-metoxipiridin-4-il)propanoato de metilo (**3**, 20.5 g, 107 mmol, 82%) como un aceite amarillo. LCMS (ESI): m/z = 191 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.62 (dd, J = 4.8, 1.5 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.69-7.61 (m, 1H), 7.34 (dd, J = 7.9, 4.8 Hz, 1H), 4.00 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.07 (dd, J = 16.9, 7.1 Hz, 1H), 2.88 (dd, J = 16.9, 7.9 Hz, 1H).

25 *Paso 3: Preparación de 6-(piridin-3-il)-4-azaespiro[2.4]heptan-5-ona*

A una solución de 3-ciano-2-(piridin-3-il)propanoato de metilo (**3**, 20.5 g, 107 mmol, 1.0 eq.) y tetraisopropanolato de titanio (36.8 g, 128 mmol, 1.2 eq.) en THF (400 mL) se agregó gota a gota EtMgBr (80 mL, 240 mmol, 3M, 2.25 eq.) a 0°C. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 hora. Después de la finalización, la mezcla de reacción se apagó mediante adición de solución acuosa de HCl (140 mL, 2N) a 0°C. La suspensión se calentó a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se vertió en agua helada (500 mL) y se extrajo con EtOAc (200 mL x 2). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (500 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna flash sobre gel de sílice para proporcionar 6-(piridin-3-il)-4-azaespiro[2.4]heptan-5-ona (**4**, 9.2 g, 48.8 mmol, 46%) como un sólido amarillo. LCMS (ESI): m/z = 189 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.59 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.53 (dd, J = 4.8, 1.5 Hz, 1H), 7.74-7.65 (m, 1H), 7.29 (dd, J =

8.0, 4.9 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 3.91 (t, $J = 8.7$ Hz, 1H), 2.53 (dd, $J = 12.9, 9.3$ Hz, 1H), 2.33 (dd, $J = 12.9, 8.2$ Hz, 1H), 1.00-0.68 (m, 4H).

Paso 4: Preparación de 6-(piridin-3-il)-4-azaespiro[2.4]heptano

A una solución de 6-(piridin-3-il)-4-azaespiro[2.4]heptan-5-ona (**4**, 3.0 g, 15.9 mmol, 1.0 eq.) y metanilidinooxidanio tris(trifenilfosfano) hidrógeno rodio (729 mg, 795 mmol, 0.05 eq.) en dioxano (60 mL) se agregó fenilsilano (10.32 g, 95.4 mmol, 6.0 eq.). La solución de reacción se agitó a 100°C durante 12 horas. Después de la finalización, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se trituró con HCl 1N (200 mL) a 25°C durante 0.5 horas y entonces se filtró. El filtrado se extrajo con EtOAc (100 mL x 2). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna C18 Biotage® para proporcionar 6-(piridin-3-il)-4-azaespiro[2.4]heptano (**5**, 2.2 g, 12.62 mmol, 79%) como un sólido marrón. LCMS (ESI): $m/z = 175$ [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.55-8.46 (m, 2H), 7.72-7.62 (m, 1H), 7.31-7.25 (m, 1H), 3.84-3.71 (m, 2H), 3.40-3.28 (m, 1H), 2.32-2.17 (m, 2H), 1.52-1.37 (m, 2H), 0.91-0.76 (m, 2H).

Paso 5: Preparación de 6-(piridin-3-il)-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carboxilato de terc-butilo

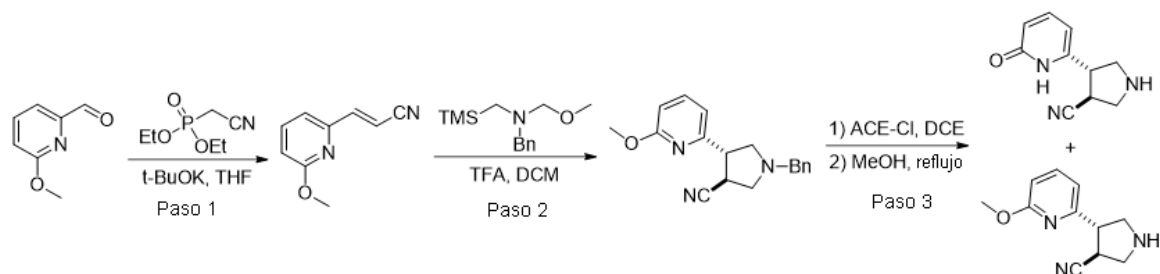
A una solución de 6-(piridin-3-il)-4-azaespiro[2.4]heptano (**5**, 8 g, 45.9 mmol, 1 eq.) en THF / H₂O (80 mL / 10 mL) se agregaron NaHCO₃ (7.7 g, 91.7 mmol, 2 eq.) y Boc₂O (12 g, 55.1 mmol, 1.2 eq.). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Después de la finalización, la mezcla de reacción se diluyó con H₂O (100 mL) y se extrajo con EtOAc (100 mL x 3). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (100 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna flash sobre gel de sílice para proporcionar 6-(piridin-3-il)-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carboxilato de terc-butilo (**6**, 6.7 g, 24.5 mmol, 53%) como un sólido blanco. LCMS (ESI): $m/z = 275$ [M+H]⁺.

Paso 6: Preparación de (R)-6-(piridin-3-il)-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carboxilato de terc-butilo y (S)-6-(piridin-3-il)-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carboxilato de terc-butilo

6-(piridin-3-il)-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carboxilato de terc-butilo (**6**, 6.7 g) se separó mediante SFC quiral para proporcionar (R)-6-(piridin-3-il)-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carboxilato de terc-butilo (**Pico 1**, 3 g, 45%) y (S)-6-(piridin-3-il)-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carboxilato de terc-butilo (**Pico 2**, 3.1 g, 46%). LCMS (ESI): $m/z = 275$ [M+H]⁺. Método de SFC: Instrumento: Waters Thar 80 preparative SFC Columna: ChiralPak C-IG, 250×21.2 mm I.D., 5 μ m Fase móvil: A para CO₂ y B para MeOH + 0.1% NH₃H₂O, Gradiente: B 45 % de caudal: 40 mL/min, Contrapresión: 10,000 kPa (100 bar), Temperatura de columna: 35°C, Longitud de onda: 220 nm Tiempo de ciclo: 25 minutos Tiempo de elución: 7H. Se hizo la asignación de configuración

estereoquímica absoluta por comparación de espectros de dicroísmo circular vibracional (VCD) experimental con espectros VCD teóricos obtenidos de cálculos de DFT.

Síntesis de racémico-(3S,4S)-4-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-il)pirrolidina-3-carbonitrilo y racémico-(3S,4S)-4-(6-metoxipiridin-2-il)pirrolidina-3-carbonitrilo



5

Paso 1: Preparación de (E)-3-(6-metoxipiridin-2-il)acrilonitrilo

A una solución de (cianometil)fosfonato de dietilo (1.35 g, 7.65 mmol, 1.05 eq.) en THF (10 mL) se agregó *t*-BuOK (897 mg, 8.01 mmol, 1.1 eq.) a 0°C, la solución se agitó durante 30 minutos, entonces 6-metoxipicolinaldehído (1 g, 7.29 mmol, 1 eq.) se agregó a la solución. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de la finalización, H₂O (20 mL) se agregó a la solución, la solución se extrajo con EtOAc (20 mL x 3). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna flash sobre gel de sílice para proporcionar (E)-3-(6-metoxipiridin-2-il)acrilonitrilo (810 mg, 5.05 mmol, 70%) como un sólido blanco. LCMS (ESI) *m/z* = 161[M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.75 (dd, *J* = 8.3, 7.2 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.64 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H).

Paso 2: Preparación de racémico (3S,4S)-1-bencil-4-(6-metoxipiridin-2-il)pirrolidina-3-carbonitrilo

A una solución de N-bencil-1-metoxi-N-((trimetilsilil)metil)metanamina (1.19 g, 5.05 mmol, 1 eq.) en DCM (10 mL) se agregaron (E)-3-(6-metoxipiridin-2-il)acrilonitrilo (810 mg, 5.05 mmol, 1 eq.) y TFA (115 mg, 1.01 mmol, 0.2 eq.). La solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de la finalización, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna flash sobre gel de sílice para proporcionar racémico-(3S,4S)-1-bencil-4-(6-metoxipiridin-2-il)pirrolidina-3-carbonitrilo (1.10 g, 3.74 mmol, 74%) como un aceite amarillo. LCMS (ESI) *m/z* = 294 [M+H]⁺.

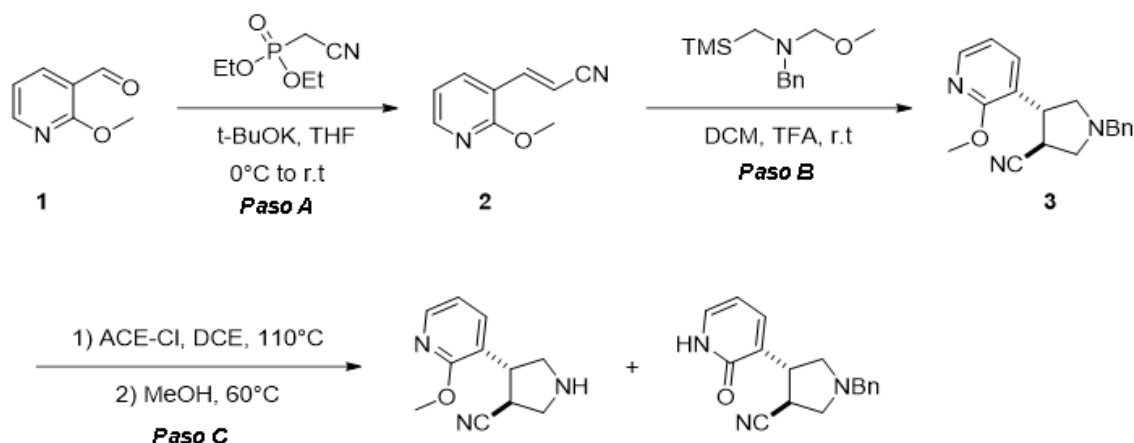
Paso 3: Preparación de racémico-(3S,4S)-4-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-il)pirrolidina-3-carbonitrilo y racémico-(3S,4S)-4-(6-metoxipiridin-2-il)pirrolidina-3-carbonitrilo

A una solución de racémico-(3S,4S)-1-bencil-4-(6-metoxipiridin-2-il)pirrolidina-3-carbonitrilo (**3**, 1.4 g, 4.77 mmol, 1 eq.) en DCE (14 mL) se agregó carbonocloruro de 1-cloroetilo

30

(4.43 g, 31.0 mmol, 6.5 eq.). La solución se agitó a 110°C durante 12 horas. Después de la finalización, la solución se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en MeOH (10 mL). La solución se agitó a 60°C durante 30 minutos. Después de la finalización, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar mezcla de racémico-(3S,4S)-4-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-il)pirrolidina-3-carbonitrilo y racémico-(3S,4S)-4-(6-metoxipiridin-2-il)pirrolidina-3-carbonitrilo (900 mg) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) m/z = 190 & 204 $[M+H]^+$.

Síntesis de racémico-(3S,4R)-4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)pirrolidina-3-carbonitrilo y racémico-(3S,4R)-4-(2-metoxipiridin-3-il)pirrolidina-3-carbonitrilo



Paso 1: Preparación de (E)-3-(2-metoxipiridin-3-il)acrilonitrilo

A una solución de (cianometil)fosfonato de dietilo (2.69 g, 15.2 mmol, 1.05 eq.) en THF (40 mL) se agregó *t*-BuOK (1.78 g, 15.9 mmol, 1.1 eq.) a 0°C, la solución se agitó durante 30 minutos, entonces 2-metoxinicotinaldehído (1, 2 g, 14.5 mmol, 1 eq.) se agregó a la solución. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de la finalización, H₂O (40 mL) se agregó a la solución, la solución se extrajo con EtOAc (40 mL x 3). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar (E)-3-(2-metoxipiridin-3-il)acrilonitrilo (2, 2.10 g, cuant.) como un sólido amarillo, que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS (ESI) m/z = 161 $[M+H]^+$.

Paso 2: Preparación de racémico-(3S,4R)-1-bencil-4-(2-metoxipiridin-3-il)pirrolidina-3-carbonitrilo

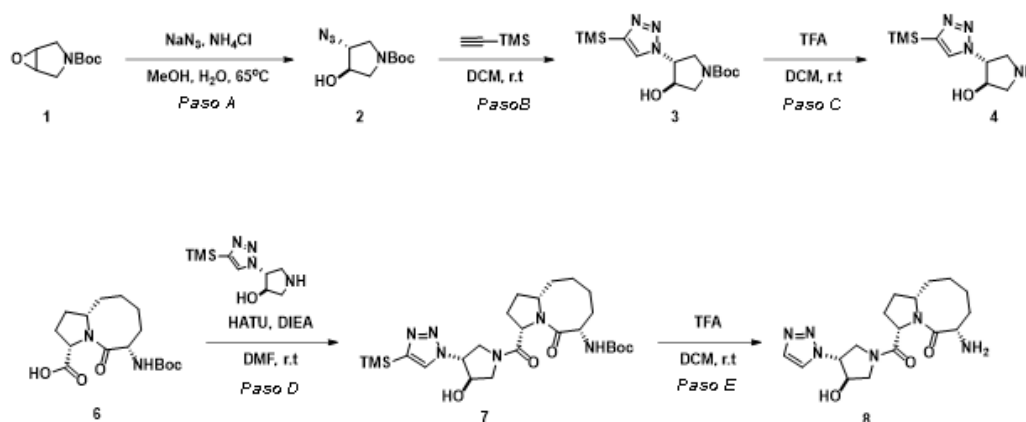
A una solución de (E)-3-(2-metoxipiridin-3-il)acrilonitrilo (2, 2 g, 12.4 mmol, 1 eq.) en DCM (20 mL) se agregaron N-bencil-1-metoxi-N-((trimetilsilil)metil)metanamina (3.22 g, 13.6 mmol, 1.1 eq.) y TFA (282 mg, 2.48 mmol, 0.2 eq.). La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de la finalización, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna C18 Biotage® para dar racémico-(3S,4R)-

1-bencil-4-(2-metoxipiridin-3-il)pirrolidina-3-carbonitrilo (**3**, 2.50 g, 8.52 mmol, 69%) como un aceite amarillo. LCMS (ESI) m/z = 294 $[M+H]^+$.

Paso 3: Preparación de racémico-(3S,4R)-4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)pirrolidina-3-carbonitrilo y racémico-(3S,4R)-4-(2-metoxipiridin-3-il)pirrolidina-3-carbonitrilo

5 A una solución de racémico-(3S,4R)-1-bencil-4-(2-metoxipiridin-3-il)pirrolidina-3-carbonitrilo (**3**, 2.5 g, 8.52 mmol, 1 eq.) en DCE (25 mL) se agregó carbonocloruro de 1-cloroetilo (7.90 g, 55.3 mmol, 6.5 eq.). La solución se agitó a 110°C durante 12 horas. Después de la finalización, la solución se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en MeOH (10 mL). La solución se agitó a 60°C durante 30 minutos. Después de la finalización, la mezcla de reacción se concentró bajo
10 presión reducida para dar una mezcla de racémico-(3S,4R)-4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)pirrolidina-3-carbonitrilo y racémico-(3S,4R)-4-(2-metoxipiridin-3-il)pirrolidina-3-carbonitrilo (1.6 g, mixture, cuant.) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) m/z = 190 & 204 $[M+H]^+$.

Síntesis de (3S,6S,10aS)-6-amino-3-((rel-3R,4R)-3-hidroxi-4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidina-1-carbonil)octahidropirrololo[1,2-a]azocin-5(1H)-ona:



15

Paso 1: Preparación de (rel-3R,4R)-3-azido-4-hidroxipirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

A una solución de 6-oxa-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de terc-butilo (**1**, 3 g, 16.1 mmol, 1 eq.) y cloruro de amonio (3.87 g, 72.4 mmol, 4.5 eq.) en MeOH (96 mL) y H_2O (12
20 mL) se agregaron NaN_3 (5.23 g, 80.5 mmol, 5 eq.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a 60°C durante 18 horas adicionales. Después de la finalización, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (100 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de NaHCO_3 , seguido por agua y entonces salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar (rel-3R,4R)-3-azido-4-hidroxipirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (**2**, 3.60 g, cuant.) como un aceite incoloro, que se usó en el siguiente paso
25 directamente sin purificación adicional. LCMS (ESI) m/z = 173.2 $[M-56+H]^+$.

Paso 2: Preparación de (rel-3R,4R)-3-hidroxi-4-(4-(trimetilsilil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

A una solución de (rel-3R,4R)-3-azido-4-hidroxipirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (**2**, 3.6 g, 15.7 mmol, 1 eq.) y etiniltrimetilsilano (3.85 g, 39.2 mmol, 2.5 eq.) en DCM (40 mL) se
 5 agregó dicloruro de bis(1,5-ciclooctadieno, (Z,Z)-)diiridio (105 mg, 157 μ mol, 0.01 eq.) en porciones bajo N₂. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Después de la finalización, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna flash sobre gel de sílice para proporcionar (rel-3R,4R)-3-hidroxi-4-(4-(trimetilsilil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (**3**, 2.5 g, 7.67 mmol, 49%)
 10 como un aceite marrón, LCMS (ESI) m/z = 327.2 [M+H]⁺.

Paso 3: Preparación de (rel-3R,4R)-4-(4-(trimetilsilil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidin-3-ol

A una solución de (rel-3R,4R)-3-hidroxi-4-(4-(trimetilsilil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (**3**, 500 mg, 1.53 mmol, 1 eq.) en DCM (20 mL) se agregó
 15 TFA (1.74 g, 15.3 mmol, 10 eq.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la finalización, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar (rel-3R,4R)-4-(4-(trimetilsilil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidin-3-ol (**4**, 346 mg, cuant.) como un sólido marrón, que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS (ESI) m/z = 227.1 [M+H]⁺.

Paso 4: Preparación de ((3S,6S,10aS)-3-((rel-3R,4R)-3-hidroxi-4-(4-(trimetilsilil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrolo[1,2-a]azocin-6-il)carbamato de terc-butilo

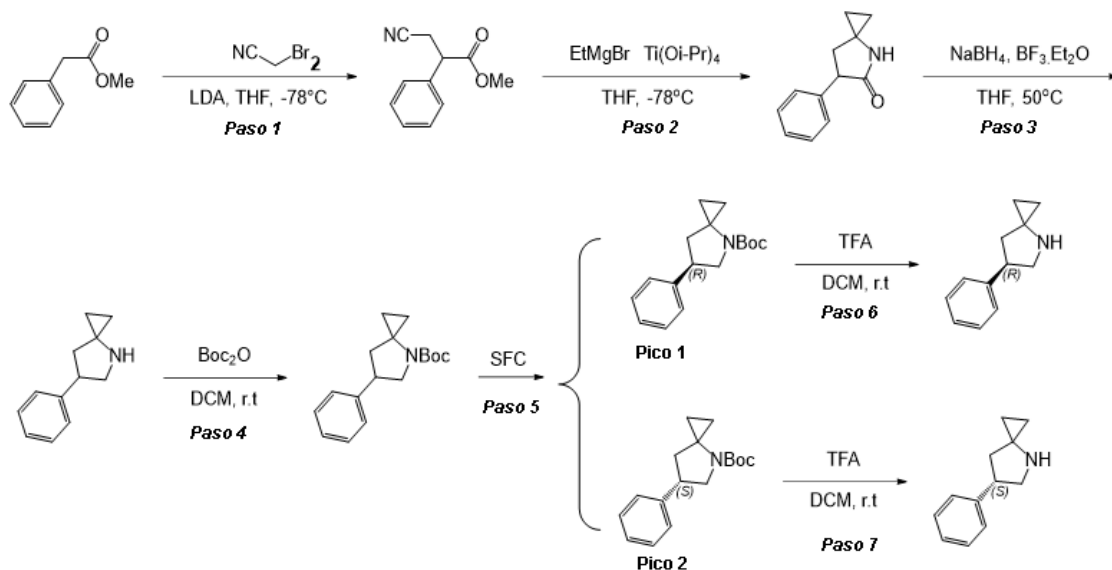
A una solución de ácido (3S,6S,10aS)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-oxodecahidropirrolo[1,2-a]azocina-3-carboxílico (**6**, 100 mg, 0.31 mmol, 1 eq.), DIEA (200 mg, 1.55 mmol, 5 eq.) y (rel-3R,4R)-4-(4-(trimetilsilil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidin-3-ol (**4**, **70** mg, 0.31 mmol,
 25 1 eq.) en DMF (1 mL) se agregó HATU (118 mg, 0.31 mmol, 1.0 eq.) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche bajo N₂. Después de la finalización, la mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía de columna C18 para proporcionar ((3S,6S,10aS)-3-((rel-3R,4R)-3-hidroxi-4-(4-(trimetilsilil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrolo[1,2-a]azocin-6-il)carbamato de terc-butilo (**7**, 80 mg, 0.16 mmol, 50%). LCMS (ESI): m/z = 535 [M+H]⁺.

Paso 5: Preparación de (3S,6S,10aS)-6-amino-3-((rel-3R,4R)-3-hidroxi-4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidina-1-carbonil)octahidropirrolo[1,2-a]azocin-5(1H)-ona

Una solución de ((3S,6S,10aS)-3-((rel-3R,4R)-3-hidroxi-4-(4-(trimetilsilil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrolo[1,2-a]azocin-6-il)carbamato de terc-butilo (**7**, 80 mg, 0.16 mmol, 1 eq.) en TFA (1 mL) y DCM (3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 30
 35 minutos bajo N₂. Después de la finalización, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida

para proporcionar (3S,6S,10aS)-6-amino-3-((rel-3R,4R)-3-hidroxi-4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidina-1-carbonil)octahidropirrol[1,2-a]azocin-5(1H)-ona (**8**, 80 mg, cuant.) como un aceite incoloro. LCMS (ESI): $m/z = 363$ $[M+H]^+$.

Síntesis de (R)-6-fenil-4-azaespiro[2.4]heptano y (S)-6-fenil-4-azaespiro[2.4]heptano:



Paso 1: Preparación de 3-ciano-2-fenilpropanoato de metilo

A una solución de LDA (5.95 mL, 47.8 mmol, 1.2 eq) en THF (80 mL) se agregó gota a gota 2-fenilacetato de metilo (6 g, 39.9 mmol, 1.0 eq) a -78°C bajo atmósfera de N_2 . La solución de reacción se agitó a -78°C durante 0.5 horas y 2-bromoacetronitrilo (5.25 g, 43.8 mmol, 1.1 eq) se introdujo en la reacción. Después de adición, la mezcla se agitó a -78°C durante 0.5 horas. Después de la finalización, la mezcla de reacción se apagó con solución de NH_4Cl helado saturado (aq.) (500 mL), entonces se extrajo con EtOAc (500 mL x 3). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (500 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna flash sobre gel de sílice para proporcionar 3-ciano-2-fenilpropanoato de metilo (6.20 g, 32.7 mmol, 82%) como un aceite amarillo. LCMS (ESI): $m/z = 190$ $[M+H]^+$.

Paso 2: Preparación de 6-fenil-4-azaespiro[2.4]heptan-5-ona

A una solución de 3-ciano-2-fenilpropanoato de metilo (6.2 g, 32.7 mmol, 1 eq) en THF (50 mL) se agregó gota a gota $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ (10.2 g, 35.9 mmol, 1.1 eq) a -78°C . La solución de reacción se agitó a -78°C durante 10 minutos y EtMgBr (72 mL, 71.9 mmol, 2.2 eq) se agregó gota a gota en la mezcla de reacción. La reacción se agitó a -78°C durante 10 minutos entonces se calentó a temperatura ambiente durante 0.5 horas. Después de la finalización, la mezcla de reacción se apagó con H_2O (5 mL), seguido por 10% de HCl acuoso (50 mL) y EtOAc (500 mL). y 10 % se solución de

NaOH acuosa se agregó a la mezcla clara resultante hasta que el pH se ajustó a pH = 8-9. El filtrado se extrajo con EtOAc (200 mL x 2). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (500 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna flash sobre gel de sílice para proporcionar 6-fenil-4-azaspiro[2.4]heptan-5-ona (9.2 g, 48.8 mmol, 46%) como un sólido amarillo. LCMS (ESI): m/z = 188.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.39-7.24 (m, 6H), 3.86 (dd, J = 9.4, 7.6 Hz, 1H), 2.51 (dd, J = 12.9, 9.4 Hz, 1H), 2.29 (dd, J = 12.9, 7.6 Hz, 1H), 0.85-0.88 (m, 1H), 0.87-0.81 (m, 1H), 0.76-0.64 (m, 2H).

Paso 3: Preparación de 6-fenil-4-azaspiro[2.4]heptano

A una solución de 6-fenil-4-azaspiro[2.4]heptan-5-ona (2.2 g, 11.7 mmol, 1 eq) en THF (100 mL) se agregó NaBH₄ (2.21 g, 58.5 mmol, 5 eq) a 0°C, entonces eterato de trifluoruro de boro (8.30 g, 58.5 mmol, 5 eq) se agregó gota a gota a la mezcla. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas y entonces se agitó a 50°C durante la noche. Después de la finalización, la mezcla de reacción se apagó con solución acuosa de NaHCO₃ (20 mL) y se extrajo con EtOAc (20 mL x 2). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (500 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna C18 para proporcionar 6-fenil-4-azaspiro[2.4]heptano (1.50 g, 8.65 mmol, 74%) como un aceite. LCMS (ESI): m/z = 174.3 [M+H]⁺.

Paso 4: Preparación de 6-fenil-4-azaspiro[2.4]heptano-4-carboxilato de terc-butilo

A una solución de 6-fenil-4-azaspiro[2.4]heptano (1.2 g, 6.92 mmol, 1 eq), DIEA (1.78 g, 13.8 mmol, 2 eq) y DMAP (84.5 mg, 692 μmol, 0.1 eq) en DCM (20 mL) se agregó dicarbonato de di-terc-butilo (301 mg, 1.38 mmol, 1.2 eq) a temperatura ambiente. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Después de la finalización, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice para obtener 6-fenil-4-azaspiro[2.4]heptano-4-carboxilato de terc-butilo (1.50 g, 5.48 mmol, 79%) como un sólido blanco. LCMS (ESI): m/z = 218.3 [(M-tBu)+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.38-7.19 (m, 5H), 3.98 (s, 1H), 3.54-3.39 (m, 2H), 2.48-2.27 (m, 1H), 1.95 (dd, J = 12.2, 5.5 Hz, 1H), 1.52 (s, 2H), 1.43 (s, 9H), 0.55-0.42 (m, 2H).

Paso 5: Preparación de (R)-6-fenil-4-azaspiro[2.4]heptano-4-carboxilato de y terc-butilo (S)-6-fenil-4-azaspiro[2.4]heptano-4-carboxilato de terc-butilo

6-fenil-4-azaspiro[2.4]heptano-4-carboxilato de terc-butilo (1.50 g, 5.48 mmol) se separó adicionalmente por SFC quiral para dar: Método de SFC: Instrumento: SHIMADZU PREP SOLUTION SFC, Columna: ChiralPak IH, 250×21.2mm I.D., 5μm, Fase móvil: A para CO₂ y B para MeOH+0.1%NH₃H₂O, Gradiente: B 10%, caudal: 10 mL/min, Contrapresión: 10,000 kPa (100 bar),

Temperatura de columna: 35°C, Longitud de onda: 220 nm, Tiempo de ciclo: 4 min, Tiempo de elución: 4 horas. La estereoquímica absoluta se asignó arbitrariamente.

Pico 1: (R)-6-fenil-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carboxilato de terc-butilo o (S)-6-fenil-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carboxilato de terc-butilo (600 mg, 40%); Tiempo de retención: 3.287 min, 99% de ee. LCMS (ESI): $m/z = 218.3$ [(M-tBu)+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.35-7.21 (m, 5H), 3.99 (s, 1H), 3.54-3.40 (m, 2H), 2.37 (dd, J = 13.9, 8.8 Hz, 1H), 1.96 (dd, J = 12.1, 5.5 Hz, 1H), 1.43 (s, 9H), 0.57-0.41 (m, 2H).

Pico 2: (S)-6-fenil-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carboxilato de terc-butilo o (R)-6-fenil-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carboxilato de terc-butilo (600 mg, 40%); Tiempo de retención: 3.582 min, 97% de ee. LCMS (ESI): $m/z = 218.3$ [(M-tBu)+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.37-7.20 (m, 5H), 3.99 (s, 1H), 3.56-3.38 (m, 2H), 2.37 (dd, J = 13.8, 8.8 Hz, 1H), 1.96 (dd, J = 12.1, 5.5 Hz, 1H), 1.43 (s, 9H), 0.58-0.42 (m, 2H).

Método analítico: Columna: (R,R)-Whelk-O1, 250×4.6mm I.D., 5μm, Fase móvil: A para CO₂ y B para IPA (0.05% de DEA), Gradiente: 10 minutos @ B 20%, caudal: 2.0 mL/min, Contrapresión: 10,000 kPa (100 bar), Temperatura de columna: 35°C.

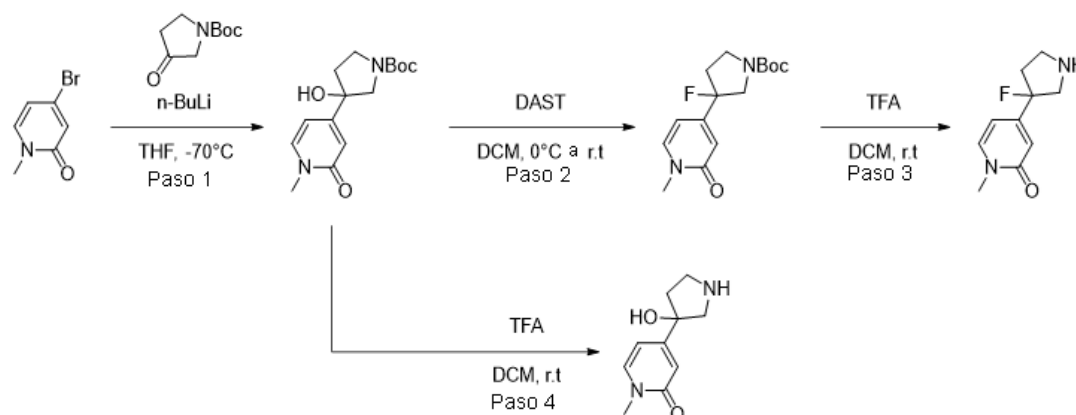
Paso 6: Preparación de (R)-6-fenil-4-azaespiro[2.4]heptano o (S)-6-fenil-4-azaespiro[2.4]heptano

A la solución de (R)-6-fenil-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carboxilato de terc-butilo o (S)-6-fenil-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carboxilato de terc-butilo (60 mg, 219 μmol, 1 eq, **Pico 1**) en DCM (2 mL) se agregó TFA (1 mL) a temperatura ambiente. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de la finalización, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar (R)-6-fenil-4-azaespiro[2.4]heptano o (S)-6-fenil-4-azaespiro[2.4]heptano (70.0 mg, cuant.) como un aceite, que se usó en el siguiente paso directamente sin purificación adicional. LCMS (ESI): $m/z = 174.2$ [M+H]⁺.

Paso 7: Preparación de (S)-6-fenil-4-azaespiro[2.4]heptano o (R)-6-fenil-4-azaespiro[2.4]heptano

A la solución de (6S)-6-fenil-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carboxilato de terc-butilo o (R)-6-fenil-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carboxilato de terc-butilo (60 mg, 219 μmol, 1 eq, **Pico 2**) en DCM (2 mL) se agregó TFA (1 mL) a temperatura ambiente. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de la finalización, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar (S)-6-fenil-4-azaespiro[2.4]heptano o (R)-6-fenil-4-azaespiro[2.4]heptano (70.0 mg, cuant.) como un aceite, que se usó en el siguiente paso directamente sin purificación adicional. LCMS (ESI): $m/z = 174.2$ [M+H]⁺.

Síntesis de 4-(3-fluoropirrolidin-3-il)-1-metilpiridin-2(1H)-ona y 4-(3-hidroxipirrolidin-3-il)-1-metilpiridin-2(1H)-ona



Paso 1: Preparación de 3-hidroxi-3-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

A una solución de 4-bromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (400 mg, 2.12 mmol, 1 eq.) y 3-oxopirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (392 mg, 2.12 mmol, 1 eq.) en THF (6 mL) se agregó *n*-BuLi (1.6 M en solución de THF) (222 mg, 2.22 mmol, 1.05 eq.) a -70°C gota a gota lentamente y se agitó a -70°C durante 30 minutos bajo N₂. Después de la finalización, la mezcla de reacción se vertió en solución acuosa de NH₄Cl saturada (20 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc (20 mL x 3). La fase orgánica se lavó con salmuera (50 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna flash sobre gel de sílice para proporcionar terc-butilo 3-hidroxi-3-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)pirrolidina-1-carboxilato de (460 mg, 1.56 mmol, 74%) como un sólido amarillo. LCMS (ESI): *m/z* = 295.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.62 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.32 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 5.52 (s, 1H), 3.51 - 3.41 (m, 4H), 3.38 (s, 3H), 2.22-2.11 (m, 1H), 1.94-1.86 (m, 1H), 1.42-1.39 (m, 9H).

Paso 2: Preparación de 3-fluoro-3-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

A una solución de 3-hidroxi-3-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (300 mg, 1.02 mmol, 1 eq.) en DCM (5 mL) se agregó DAST (165 mg, 1.02 mmol, 1 eq.) a 0°C. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de la finalización, la mezcla de reacción se apagó con NaHCO₃ (aq.) y se extrajo con DCM (10 mL x 3). La fase orgánica se lavó con salmuera (10 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida para proporcionar 3-fluoro-3-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (300 mg, cuant.), que se usó en el siguiente paso directamente sin purificación adicional. LCMS (ESI): *m/z* = 297 [M+H]⁺.

Paso 3: Preparación de 4-(3-fluoropirrolidin-3-yl)-1-metilpiridin-2(1H)-ona

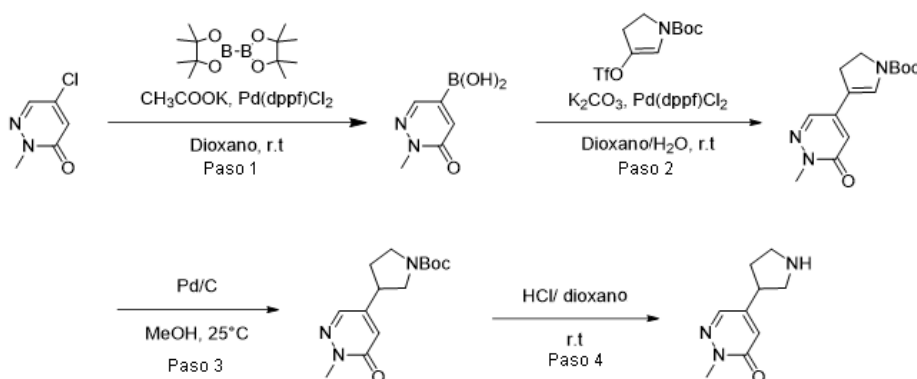
A una solución de 3-fluoro-3-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (300 mg, 1.01 mmol, 1 eq.) en DCM (3 mL) se agregó TFA (0.6 mL). La

solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la finalización, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para proporcionar 4-(3-fluoropirrolidin-3-il)-1-metilpiridin-2(1H)-ona (250 mg, cuant., sal de TFA) como un sólido blanco. LCMS (ESI) m/z = 197 $[M+H]^+$.

Paso 4: Preparación de 4-(3-hidroxipirrolidin-3-il)-1-metilpiridin-2(1H)-ona

5 A una solución de 3-hidroxi-3-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (130 mg, 0.33 mmol, 1 eq.) en DCM (3 mL) se agregó TFA (0.6 mL). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la finalización, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para proporcionar 4-(3-hidroxipirrolidin-3-il)-1-metilpiridin-2(1H)-ona (120 mg, cuant., sal de TFA) como un sólido blanco. LCMS (ESI) m/z = 295 $[M+H]^+$.

Síntesis de 2-metil-5-(pirrolidin-3-il)piridazin-3(2H)-ona:



Paso 1: Preparación de ácido (1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il)borónico

15 Agregar 5-cloro-2-metil-2,3-dihidropiridazin-3-ona (500 mg, 3.45 mmol, 1 eq.) a un frasco que contiene 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolana (876 mg, 3.45 mmol, 1.0 eq.), Pd(dppf)Cl₂ (2.52 g, 3.45 mmol, 1.0 eq.), AcOK (1.04 g, 10.3 mmol, 3 eq) en dioxano (3 mL) con una atmósfera de N₂. Permitir que la mezcla reaccione a temperatura ambiente durante 24-48 horas. Apagar la reacción con agua. Extraer la mezcla de reacción con EtOAc. Lavar la capa orgánica con salmuera. Evaporar la capa orgánica bajo vacío. Purificar el producto mediante cromatografía flash sobre gel de sílice para obtener ácido (1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il)borónico (400 mg, 2.59 mmol, 75%) como sólido amarillo. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.83 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 1.30 (s, 12H).

Paso 2: Preparación de 4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il)-2,3-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de terc-butilo

25 Agregar ácido (1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il)borónico (359 mg, 2.33 mmol, 1 eq.) a un frasco que contiene 4-(trifluorometanosulfonyloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de terc-butilo (885 mg, 2.79 mmol, 1.2 eq.), Pd(dppf)Cl₂ (84.4 mg, 116 μmol, 0.05 eq.), K₂CO₃ (971 mg, 6.98 mmol, 3 eq.) en dioxano (10 mL) y H₂O (2 mL) con atmósfera de N₂. Permitir que la mezcla

reaccione a temperatura ambiente durante 24-48 horas. Apagar la reacción con agua. Extraer la mezcla de reacción con EtOAc. Lavar la capa orgánica con salmuera. Evaporar la capa orgánica bajo vacío. Purificar el producto mediante cromatografía flash sobre gel de sílice para obtener 4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il)-2,3-dihidro-1H-pirrolo-1-carboxilato de terc-butilo (279 mg, 1.00 mmol, 43%) como un sólido amarillo. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.27 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.42-4.31 (m, 2H), 4.29-4.21 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 1.44 (d, J = 3.8 Hz, 9H).

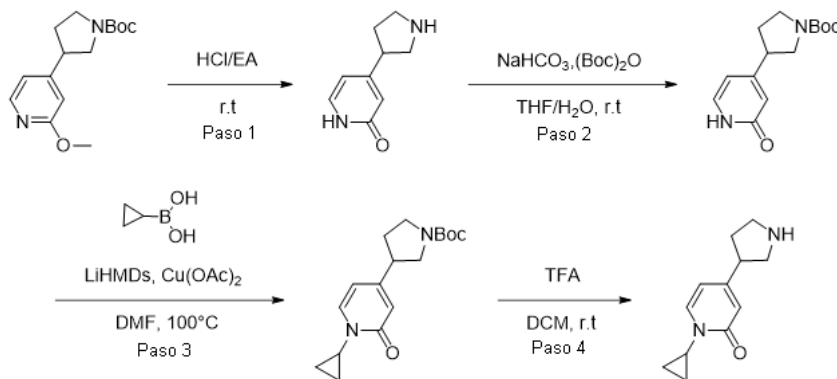
Paso 3: Preparación de 3-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

A una solución de 4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il)-2,3-dihidro-1H-pirrolo-1-carboxilato de terc-butilo (285 mg, 1.02 mmol, 1 eq.) en MeOH (3 mL) se agregó Pd/C (5.42 mg, 51 μmol , 0.05 eq.). La mezcla se agitó a 25°C durante 12 horas bajo H_2 . Después de la finalización, la suspensión se filtró a través de una almohadilla de Celite®, la torta de filtro se lavó con MeOH (20 mL). Los filtrados combinados se concentraron a sequedad para dar 3-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (280 mg, cuant.) como un sólido blanco, que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS (ESI): m/z = 559.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Paso 4: Preparación de 2-metil-5-(pirrolidin-3-il)piridazin-3(2H)-ona

Una solución de 3-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (285 mg, 1.02 mmol, 1 eq.) en HCl/dioxano (6 mL, 4 M) se agitó a temperatura ambiente durante la noche bajo N_2 . La reacción se concentró bajo presión reducida para proporcionar 2-metil-5-(pirrolidin-3-il)piridazin-3(2H)-ona (180 mg, cuant., sal de HCl) como un aceite amarillo. LCMS (ESI): m/z = 180.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Síntesis de 1-ciclopropil-4-(pirrolidin-3-il)piridin-2(1H)-ona:



Paso 1: Preparación de 4-(pirrolidin-3-il)piridin-2(1H)-ona

Una solución de 3-(2-metoxipiridin-4-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (400 mg, 1.43 mmol, 1 eq.) en HCl/EA (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de la finalización, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para proporcionar 4-(pirrolidin-3-il)piridin-2(1H)-ona

(pirrolidin-3-il)piridin-2(1H)-ona (230 mg, cuant., sal de HCl) como un aceite amarillo. LCMS (ESI): $m/z = 165 [M+H]^+$.

Paso 2: Preparación de 3-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

5 A una solución de 4-(pirrolidin-3-il)piridin-2(1H)-ona (230 mg, 1.40 mmol, 1 eq., sal de HCl) en THF / H₂O (5 mL / 1 mL) se agregaron NaHCO₃ (235 mg, 2.80 mmol, 2 eq.) y Boc₂O (732 mg, 3.36 mmol, 1.2 eq.). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Después de la finalización, la mezcla de reacción se diluyó con H₂O (10 mL) y se extrajo con EtOAc (10 mL x 3). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna flash sobre gel de sílice para proporcionar 3-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (330 mg, 1.38 mmol, 98%) como un sólido blanco. LCMS (ESI): $m/z = 265 [M+H]^+$.

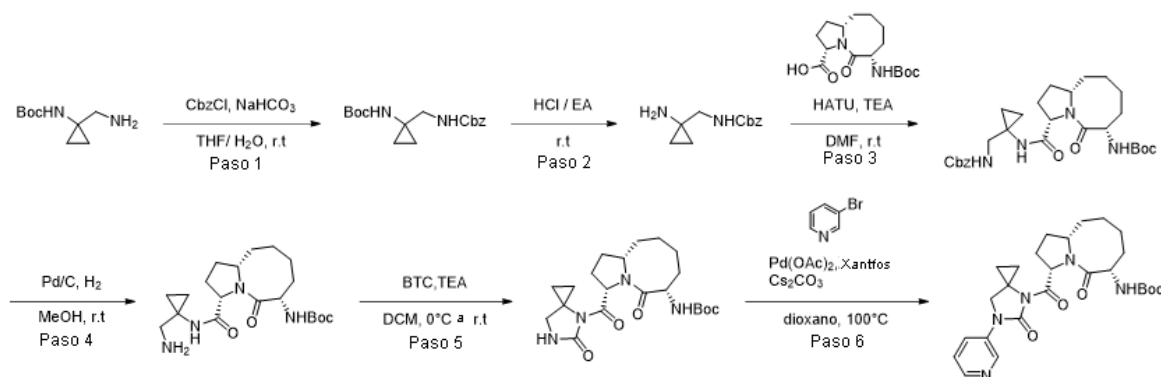
Paso 3: Preparación de 3-(1-ciclopropil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

Una solución de 3-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (250 mg, 0.94 mmol, 1.0 eq.), ácido ciclopropilborónico (202 mg, 2.35 mmol, 2.5 eq.), Cu(OAc)₂ (257 mg, 1.41 mmol, 1.5 eq.) y LiHMDS (4.23 mmol, 3.0 eq.) en DMF (5 mL), se agitó a 100°C durante 2 horas adicionales por microondas. Después de la finalización, la mezcla de reacción se diluyó con H₂O (10 mL), se extrajo con EtOAc (10 mL x 3). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna flash sobre gel de sílice para proporcionar 3-(1-ciclopropil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (33 mg, 108 µmol, 11%) como un sólido blanco. LCMS (ESI): $m/z = 305 [M+H]^+$.

Paso 4: Preparación de 1-ciclopropil-4-(pirrolidin-3-il)piridin-2(1H)-ona

25 A una solución de 3-(1-ciclopropil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (360 mg, 1.18 mmol, 1 eq.) en DCM (1 mL) se agregó TFA (1 mL). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de la finalización, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para proporcionar 1-ciclopropil-4-(pirrolidin-3-il)piridin-2(1H)-ona (217 mg, cuant.) como un aceite amarillo. LCMS (ESI): $m/z = 205 [M+H]^+$.

Síntesis de ((3S,6S,10aS)-5-oxo-3-(5-oxo-6-(piridin-3-il)-4,6-diazaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)decahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamato de terc-butilo:



Paso 1: Preparación de (1-(((benciloxi)carbonil)amino)metil)ciclopropil)carbamato de terc-butilo

A una solución de (1-(aminometil)ciclopropil)carbamato de terc-butilo (400 mg, 2.14 mmol, 1 eq.) en THF / H₂O (5 mL / 5 mL) se agregaron NaHCO₃ (359 mg, 4.28 mmol, 2 eq.) y carbonocloridato de bencilo (436 mg, 2.56 mmol, 1.2 eq.). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Después de la finalización, la mezcla de reacción se diluyó con H₂O (10 mL), se extrajo con EtOAc (10 mL x 3). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna flash sobre gel de sílice para proporcionar (1-(((benciloxi)carbonil)amino)metil)ciclopropil)carbamato de terc-butilo (600 mg, 1.87 mmol, 88%) como un sólido blanco. LCMS (ESI): $m/z = 321$ [M+H]⁺.

Paso 2: Preparación de (1-aminociclopropil)metil)carbamato de bencilo

A una solución de (1-(((benciloxi)carbonil)amino)metil)ciclopropil)carbamato de terc-butilo (600 mg, 1.87 mmol, 1 eq.) en DCM (5 mL) se agregó TFA (5 mL). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de la finalización, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para proporcionar (1-aminociclopropil)metil)carbamato de bencilo (380 mg, cuant.) como un aceite amarillo. LCMS (ESI): $m/z = 221$ [M+H]⁺.

Paso 3: Preparación de ((3S,6S,10aS)-3-((1-(((benciloxi)carbonil)amino)metil)ciclopropil)carbamatoil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamato de terc-butilo

A una solución de ácido (3S,6S,10aS)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocina-3-carboxílico (700 mg, 2.14 mmol, 1.0 eq.) en DMF (10 mL) se agregaron HATU (824 mg, 2.17 mmol, 1.02 eq.), TEA (430 mg, 4.26 mmol, 2 eq.) y (1-aminociclopropil)metil)carbamato de bencilo (**3**, 470 mg, 2.13 mmol, 1 eq.). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la finalización, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna C18 Biotage® para proporcionar ((3S,6S,10aS)-3-((1-(((benciloxi)carbonil)amino)metil)ciclopropil)carbamatoil)-5-

oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamato de terc-butilo (1.10 g, 2.08 mmol, 98%) como un sólido marrón. LCMS (ESI): $m/z = 529$ $[M+H]^+$.

Paso 4: Preparación de ((3S,6S,10aS)-3-((1-(aminometil)ciclopropil)carbamoil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamato de terc-butilo

5 A una solución de ((3S,6S,10aS)-3-((1-
 (((benciloxi)carbonil)amino)metil)ciclopropil)carbamoil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-
 il)carbamato de terc-butilo (0.2 g, 2.26 mmol, 1 eq.) en MeOH (10 mL) se agregó Pd/C (300 mg) bajo
 nitrógeno. La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó con H₂ varias veces. La mezcla resultante
 se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Después de la finalización, la suspensión se filtró
 10 a través de una almohadilla de Celite®, la torta de filtro se lavó con MeOH (20 mL). Los filtrados
 combinados se concentraron a sequedad para dar terc-butilo ((3S,6S,10aS)-3-((1-
 (aminometil)ciclopropil)carbamoil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamato de (850 mg,
 cuant.) como un sólido marrón. LCMS (ESI): $m/z = 395$ $[M+H]^+$.

Paso 5: Preparación de ((3S,6S,10aS)-5-oxo-3-(5-oxo-4,6-diazaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)decahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamato de terc-butilo

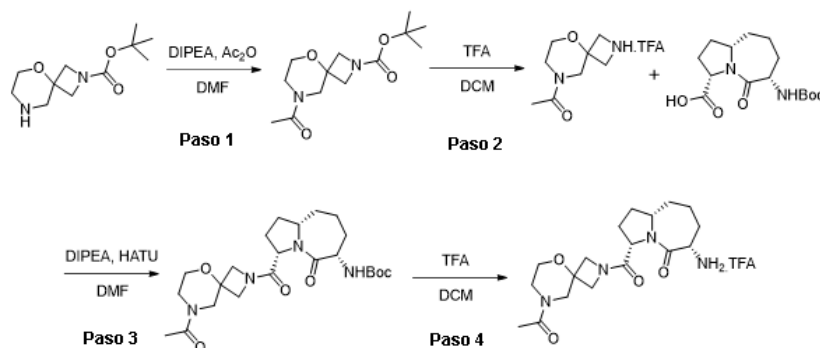
15 A una solución de ((3S,6S,10aS)-3-((1-(aminometil)ciclopropil)carbamoil)-5-
 oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamato de terc-butilo (800 mg, 2.03 mmol, 1 eq.) y TEA (410
 mg, 4.06 mmol, 2 eq.) en DCM (10 mL) se agregó BTC (238 mg, 0.81 mmol, 0.4 eq.). La solución se
 agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la finalización, la mezcla de reacción se
 20 concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna flash sobre
 gel de sílice para proporcionar ((3S,6S,10aS)-5-oxo-3-(5-oxo-4,6-diazaespiro[2.4]heptano-4-
 carbonil)decahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamato de terc-butilo (120 mg, 0.29 mmol, 14%) como
 un sólido blanco. LCMS (ESI) $m/z = 421$ $[M+H]^+$.

Paso 6: Preparación de ((3S,6S,10aS)-5-oxo-3-(5-oxo-6-(piridin-3-il)-4,6-diazaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)decahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamato de terc-butilo

25 Una solución de ((3S,6S,10aS)-5-oxo-3-(5-oxo-4,6-diazaespiro[2.4]heptano-4-
 carbonil)decahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamato de terc-butilo (120 mg, 0.29 mmol, 1.0 eq.), 3-
 bromopiridina (45 mg, 0.29 mmol, 1.0 eq.), y Cs₂CO₃ (284 mg, 0.87 mmol, 2.5 eq.) en dioxano (5
 mL), se agitó bajo N₂, entonces Pd(OAc)₂ (6 mg, 29 µmol, 0.1 eq.) y XantPhos (33 mg, 58 µmol, 0.2
 30 eq.) se agregaron, y la mezcla resultante se agitó a 100°C durante 12 horas adicionales. Después de
 la finalización, la mezcla de reacción se diluyó con H₂O (10 mL), se extrajo con EtOAc (10 mL x 3). Las
 capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro,
 y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna
 flash sobre gel de sílice para proporcionar ((3S,6S,10aS)-5-oxo-3-(5-oxo-6-(piridin-3-il)-4,6-

diazaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)decahidropirrol[1,2-*a*]azocin-6-il)carbamato de terc-butilo (40 mg, 80 μ mol, 28%) como un sólido blanco. LCMS (ESI): m/z = 498 $[M+H]^+$.

Síntesis de sal trifluoroacética de (3*S*,6*S*,9*aS*)-3-{8-acetil-5-oxa-2,8-diazaespiro[3.5]nonano-2-carbonil}-6-amino-octahidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]azepin-5-ona



5

Paso 1: Preparación de 8-acetil-5-oxa-2,8-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de terc-butilo

A una solución enfriada con baño de hielo de 5-oxa-2,8-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de terc-butilo (40 mg, 175 μ mol, 1 eq) y *N,N*-diisopropiletilamina (152 μ L, 875 μ mol, 5 eq) en cloruro de metileno (2.5 mL) a 0°C se agregó lentamente anhídrido acético (26.7 mg, 262 μ mol, 1.5 eq) en cloruro de metileno (2.5 mL). La mezcla se agitó a 0°C durante 5 minutos. Entonces 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía de fase inversa en un cartucho C18 que eluye con 5 a 60% de MeCN en agua para dar 8-acetil-5-oxa-2,8-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de terc-butilo (44.5 mg, 94.0%) como un aceite incoloro. LCMS (ESI) m/z = 271.1 $[M+H]^+$.

15

Paso 2: Preparación de 1-(5-oxa-2,8-diazaespiro[3.5]nonan-8-il)etan-1-ona

A una solución de 8-acetil-5-oxa-2,8-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de terc-butilo (44.5 mg, 164 μ mol, 1 eq) en cloruro de metileno (2.5 mL) se agregó TFA (0.5 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se concentró bajo presión reducida para dar 1-(5-oxa-2,8-diazaespiro[3.5]nonan-8-il)etan-1-ona (57 mg, 99%, sal de TFA) como un aceite claro espeso. LCMS (ESI) m/z = 171.2 $[M+H]^+$.

20

*Paso 3: Preparación de ((3*S*,6*S*,9*aS*)-3-(8-acetil-5-oxa-2,8-diazaespiro[3.5]nonano-2-carbonil)-5-oxooctahidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]azepin-6-il)carbamato de terc-butilo*

A una solución de 1-(5-oxa-2,8-diazaespiro[3.5]nonan-8-il)etan-1-ona (57 mg, 164 μ mol, 1.1 eq, sal de TFA) en *N,N*-dimetilformamida (3 mL) se agregaron respectivamente *N,N*-diisopropiletilamina (258 μ L, 1.49 mmol, 10 eq), ácido (3*S*,6*S*,9*aS*)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-oxooctahidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]azepina-3-carboxílico (46.5 mg, 149 μ mol, 1 eq) y HATU (62.3 mg, 164 μ mol, 1.1 eq). La reacción se agitó 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción entonces

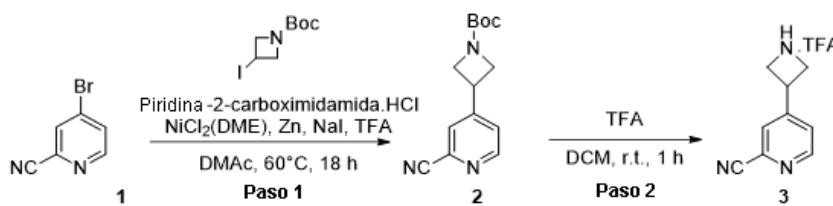
25

directamente se purificó mediante cromatografía de fase inversa en un cartucho C18 que eluye con 5 a 60% de MeCN en agua para dar ((3S,6S,9aS)-3-(8-acetil-5-oxa-2,8-diazaespiro[3.5]nonano-2-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamato de terc-butilo (63.0 mg, 91.0%) como un sólido blanco. LCMS (ESI) m/z = 365.2 (M-Boc+2H)⁺.

5 *Paso 4: sal trifluoroacética de ((3S,6S,9aS)-3-(8-acetil-5-oxa-2,8-diazaespiro[3.5]nonano-2-carbonil)-6-amino-octahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-5-ona*

A una solución de ((3S,6S,9aS)-3-(8-acetil-5-oxa-2,8-diazaespiro[3.5]nonano-2-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamato de terc-butilo (33 mg, 71.0 μ mol, 1 eq) en cloruro de metileno (2.5 mL) se agregó TFA (0.5 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se concentró bajo presión reducida para dar (3S,6S,9aS)-3-(8-acetil-5-oxa-2,8-diazaespiro[3.5]nonano-2-carbonil)-6-amino-octahidro-5H-pirrol[1,2-a]azepin-5-ona (33 mg, 99%, sal de TFA) como un aceite claro espeso. LCMS (ESI) m/z = 365.4 [M+H]⁺.

Síntesis de 4-(azetidín-3-il)piridina-2-carbonitrilo sal de TFA



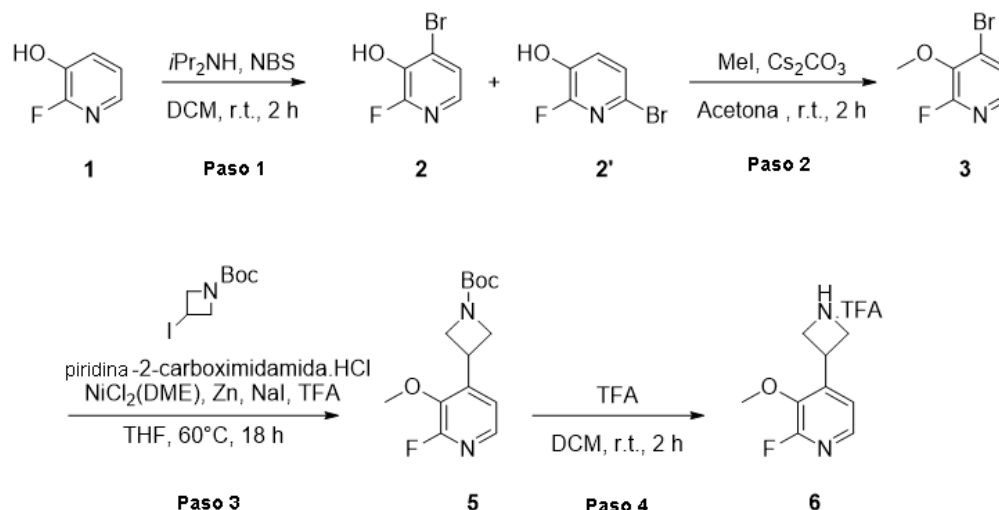
15 *Paso 1: Preparación de 3-(2-cianopiridin-4-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo*

Se cargó un tubo secado al fuego con una mezcla de 4-bromopiridina-2-carbonitrilo (100 mg, 0.54 mmol, 1 eq), 3-yodoazetidina-1-carboxilato de terc-butilo (185 mg, 0.66 mmol, 1.2 eq), complejo de etilenglicol dimetil éter de cloruro de níquel (II) (11.9 mg, 0.055 mmol, 0.1 eq), clorhidrato de piridina-2-carboximidamida (8.60 mg, 0.055 mmol, 0.1 eq), yoduro de sodio (40.9 mg, 0.27 mmol, 0.5 eq), cinc preactivado (71.2 mg, 1.09 mmol, 2.0 eq) y TFA (5 μ L, 0.055 mmol, 0.1 eq) en N,N-dimetilacetamida (2.72 mL). La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno durante 20 minutos y el tubo se selló y se colocó en un baño pre-equilibrado a 60°C. La mezcla de reacción se agitó durante 18 horas. La mezcla entonces se filtró a través de una almohadilla de Celite y se lavó con EtOAc. El filtrado se diluyó con agua y el producto se extrajo con EtOAc (3 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x), se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron bajo vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de fase inversa en un cartucho C18 de 50 g usando un gradiente de 5 a 95% de MeCN en agua (con 0.1% de ácido fórmico) para dar 3-(2-cianopiridin-4-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (78 mg, 55%) como un aceite amarillo. LCMS (ESI): m/z = 260.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.70 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.69 - 7.65 (m, 1H), 7.49 (dd, J = 5.0, 1.6 Hz, 1H), 4.40 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.94 (dd, J = 8.8, 5.6 Hz, 2H), 3.82 - 3.68 (m, 1H), 1.48 (s, 9H).

Paso 2: Preparación de 4-(azetidín-3-il)piridina-2-carbonitrilo

TFA (1 mL, 13 mmol, 45 eq) se agregó a una solución de 3-(2-cianopiridin-4-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (78 mg, 0.30 mmol, 1 eq) en cloruro de metileno (3 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró bajo vacío para dar 4-(azetidin-3-il)piridina-2-carbonitrilo (48.2 mg, cuant., sal de TFA) como un aceite amarillo. El producto crudo se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. **LCMS** (ESI): $m/z = 160.2 [M+H]^+$.

Síntesis de 4-(azetidin-3-il)-2-fluoro-3-metoxipiridina



Paso 1: Preparación de 4-bromo-2-fluoropiridin-3-ol

En un frasco seco bajo nitrógeno se disolvió 2-fluoropiridin-3-ol (500 mg, 4.42 mmol, 1 eq) en cloruro de metileno (22.1 mL). Diisopropilamina (0.9 mL, 7.07 mmol, 1.6 eq) se agregó lentamente a temperatura ambiente seguido por N-bromosuccinimida (786 mg, 4.42 mmol, 1.0 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El LCMS mostró una mezcla 1:1 de regioisómeros de 4-bromo y 6-bromo. El solvente se removió bajo vacío y el producto crudo se purificó mediante cromatografía de fase inversa en un cartucho C18 de 50 g usando un gradiente de 5 a 95% de MeCN en agua (con 0.1% de ácido fórmico) para dar 4-bromo-2-fluoropiridin-3-ol (224 mg, 26.4%) como un sólido amarillo. LCMS (ESI): $m/z = 192.0 [M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.62 (dd, $J = 5.3, 1.3$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H). 6-Bromo-2-fluoropiridin-3-ol (112 mg, 13.2%) también se aisló.

Paso 2: Preparación de 4-bromo-2-fluoro-3-metoxipiridina

Carbonato de cesio (755 mg, 2.32 mmol, 2.0 eq) se agregó a una solución de 4-bromo-2-fluoropiridin-3-ol (224 mg, 1.16 mmol, 1 eq) en acetona (5.8 mL). Yoduro de metilo (79 μL , 1.27 mmol, 1.1 eq) se agregó entonces y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Acetona se removió bajo vacío y el residuo se diluyó en DCM y agua. La capa acuosa se extrajo tres veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron y se

concentraron bajo vacío para dar 4-bromo-2-fluoro-3-metoxipiridina (193 mg, 81.0%) como un líquido amarillo (ivolátil!). El producto se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.73 (dd, $J = 5.1, 1.5$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 4.01 (d, $J = 2.0$ Hz, 3H).

Paso 3: Preparación de 3-(2-fluoro-3-metoxipiridin-4-il)azetidina-1-carboxilato de terc-

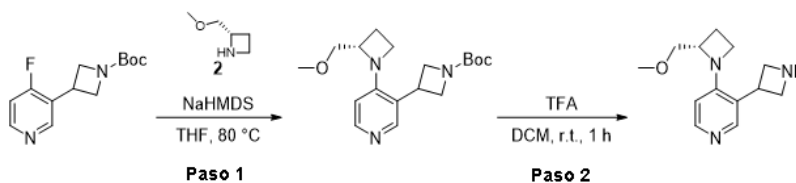
5 *butilo*

Se cargó un tubo secado al fuego con una mezcla de 4-bromo-2-fluoro-3-metoxipiridina (194 mg, 0.94 mmol, 1 eq), 3-yodoazetidina-1-carboxilato de terc-butilo (266 mg, 0.94 mmol, 1.2 eq), complejo de etilenglicol dimetil éter de cloruro de níquel (II) (20.6 mg, 0.094 mmol, 0.1 eq), clorhidrato de piridina-2-carboximidamida (14.8 mg, 0.094 mmol, 0.1 eq), yoduro de sodio (70.4 mg, 0.47 mmol, 0.5 eq), cinc preactivado (122 mg, 1.88 mmol, 2.0 eq) y TFA (7 μL , 0.094 mmol, 0.1 eq) en THF (4.70 mL). La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno durante 20 minutos y el tubo se selló y se colocó en un baño pre-equilibrado a 80°C. La mezcla de reacción se agitó durante 18 horas. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite y se lavó con EtOAc. El filtrado se diluyó con agua y el producto se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron dos veces con salmuera, se secaron con Na_2SO_4 anhidro y se concentró bajo vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de fase normal en un cartucho de gel de sílice de 40 g usando un gradiente de 0 a 100% de EtOAc en heptano para dar 3-(2-fluoro-3-metoxipiridin-4-il)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (27.9 mg, 10.5%) como un aceite amarillo. LCMS (ESI): $m/z = 283.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Paso 4: Preparación de 4-(azetidina-3-il)-2-fluoro-3-metoxipiridina

20 TFA (1 mL, 13 mmol, 130 eq) se agregó a una solución de 3-(2-fluoro-3-metoxipiridin-4-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (28 mg, 0.99 mmol, 1 eq) en cloruro de metileno (1 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró bajo vacío para dar la sal de TFA de 4-(azetidina-3-il)-2-fluoro-3-metoxipiridina (18 mg, cuant., sal de TFA) como un aceite amarillo. El producto crudo se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS (ESI): $m/z = 183.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Síntesis de 3-(azetidín-3-il)-4-[(2*S*)-2-(metoximetil)azetidín-1-il]piridina



Paso 1: Preparación de (S)-3-(4-(2-(metoximetil)azetidín-1-il)piridin-3-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo

30 En un tubo secado al fuego, una solución de NaHMDS (1 M en THF) (1.18 mL, 1.18 mmol, 3.0 eq) se agregó a una solución de (2*S*)-2-(metoximetil)azetidina (48.0 mg, 0.47 mol, 1.2 eq) en THF (1.97 mL) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 5 minutos y 3-(4-fluoropiridin-

TFA (1 mL, 13 mmol, 150 eq) se agregó a una solución de (S)-3-(4-(2-(metoximetil)azetidín-1-il)piridin-3-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (27 mg, 0.86 mmol, 1 eq) en cloruro de metileno (1 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró bajo vacío para dar (S)-3-(azetidín-3-il)-4-(2-(metoximetil)azetidín-1-il)piridina (20 mg, cuant., sal de TFA) como un aceite amarillo. El producto crudo se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS (ESI): m/z = 234.2 [M+H]⁺.

Paso 1

Paso 2

Paso 3

Paso 4

A una solución de 2,4-dicloropirimidina (150 mg, 1.00 mmol, 1 eq) y 3-yodoazetidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (185 mg, 0.6556 mmol, 1.2 eq) en *N,N*-dimetilacetamida (5 mL) en un tubo se agregaron respectivamente NaI (74.9 mg, 0.5 mmol, 0.5 eq), clorhidrato de piridina-2-carboximidamida (15.6 mg, 0.1 mmol, 0.1 eq), complejo de etilenglicol dimetil éter de cloruro de níquel (II) (21.9 mg, 0.1 mmol, 0.1 eq), polvo de Zn (130 mg, 2.00 mmol, 2.0 eq) y TFA (11.4 mg, 0.1 mmol, 0.1 eq). La mezcla resultante se desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos. El tubo se selló y se

colocó en un baño pre-equilibrado a 60°C y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. La mezcla entonces se filtró. El filtrado se diluyó con agua y el producto se extrajo con EtOAc (3 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x) y salmuera (1 x), se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de fase normal en un cartucho de gel de sílice de 24 g que eluye con 0 a 80% de EtOAc en heptano para dar 3-(2-cloropirimidin-4-il)azetidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (56.0 mg, 20.8%). 2D NOESY confirmó la regioquímica deseada. LCMS (ESI): $m/z = 270.1$ $[M+H]^+$.

Paso 2: Preparación de 4-(azetidín-3-il)-2-cloropirimidina

A una solución de 3-(2-cloropirimidin-4-il)azetidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (56 mg, 0.2076 mmol, 1 eq) en DCM (5 mL) se agregó TFA (785 μ L, 10.3 mmol, 50 eq). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción entonces se concentró bajo presión reducida. Sal de TFA cruda de 4-(azetidín-3-il)-2-cloropirimidina se usó como se encuentra en el siguiente paso. LCMS (ESI): $m/z = 170.0$ $[M+H]^+$.

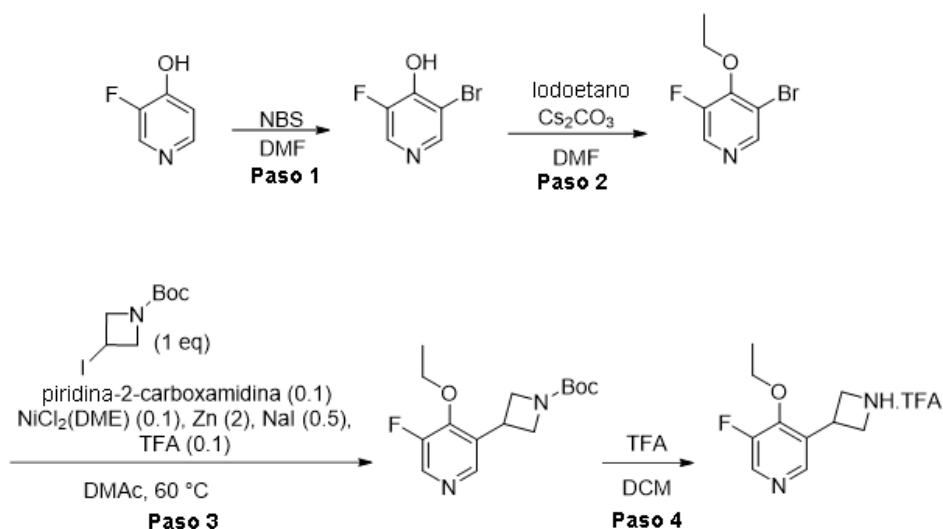
Paso 3: Preparación de N-[(3S,6S,9aS)-3-[3-(2-cloropirimidin-4-il)azetidina-1-carbonil]-5-oxo-octahidro-1H-pirrolol[1,2-a]azepin-6-il]carbamato de tert-butilo

A una solución de sal de TFA de 4-(azetidín-3-il)-2-cloropirimidina (59 mg, 0.2076 mmol, 1 eq), ácido (3S,6S,9aS)-6-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-5-oxooctahidro-1H-pirrolol[1,2-a]azepina-3-carboxílico (103 mg, 0.3301 mmol, 1.6 eq) y DIPEA (287 μ L, 1.65 mmol, 7.9 eq) en DMF (5 mL) se agregó HATU (163 mg, 0.4291 mmol, 2.1 eq). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción cruda se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa con un cartucho C18 de 50 g usando un gradiente de 5 a 100% de MeCN en agua (con 0.1% de ácido fórmico) para dar N-[(3S,6S,9aS)-3-[3-(2-cloropirimidin-4-il)azetidina-1-carbonil]-5-oxo-octahidro-1H-pirrolol[1,2-a]azepin-6-il]carbamato de *tert*-butilo (87.0 mg, 90.3%). LCMS (ESI): $m/z = 464.2$ $[M+H]^+$.

Paso 4: Preparación de N-[(3S,6S,9aS)-3-[3-(2-hidroxipirimidin-4-il)azetidina-1-carbonil]-5-oxo-octahidro-1H-pirrolol[1,2-a]azepin-6-il]carbamato de tert-butilo

A una solución de hidróxido de sodio (7.4 mg, 0.1853 mmol, 2 eq) en agua (3 mL) se agregó N-[(3S,6S,9aS)-3-[3-(2-cloropirimidin-4-il)azetidina-1-carbonil]-5-oxo-octahidro-1H-pirrolol[1,2-a]azepin-6-il]carbamato de *tert*-butilo (43 mg, 0.09268 mmol, 1 eq). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 5 días. La mezcla de reacción entonces directamente se purificó mediante cromatografía de fase inversa con un cartucho C18 de 50 g que eluye con 5 a 50% de MeCN en agua (con 0.1% de ácido fórmico) para dar N-[(3S,6S,9aS)-3-[3-(2-hidroxipirimidin-4-il)azetidina-1-carbonil]-5-oxo-octahidro-1H-pirrolol[1,2-a]azepin-6-il]carbamato de *tert*-butilo (16.0 mg, 50.0%). LCMS (ESI): $m/z = 446.2$ $[M+H]^+$.

Síntesis de 3-(azetidín-3-il)-4-etoxi-5-fluoropiridina



Paso 1: Preparación de 3-bromo-5-fluoropiridin-4-ol

En una solución de 3-fluoropiridin-4-ol (1 g, 8.84 mmol, 1 eq) en *N,N*-dimetilformamida (8 mL) se agregó *N*-bromosuccinimida (1.57 g, 8.84 mmol, 1.0 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El producto crudo 3-bromo-5-fluoropiridin-4-ol en DMF se usó para el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS (ESI): $m/z = 192.0$ $[M+H]^+$.

Paso 2: Preparación de 3-bromo-4-etoxi-5-fluoropiridina

Carbonato de cesio (5.40 g, 16.6 mmol, 2.0 eq) se agregó a una solución de 3-bromo-5-fluoropiridin-4-ol (1.6 g, 8.33 mmol, 1 eq) y yodoetano (2.58 g, 16.6 mmol, 2 eq) en *N,N*-dimetilformamida (6 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El producto crudo se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa con un cartucho C18 de 100 g usando un gradiente de 0 a 10% de MeCN en agua para dar 3-bromo-4-etoxi-5-fluoropiridina (858 mg, 46.8%) como un aceite marrón. LCMS (ESI): $m/z = 220.0$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.73 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.48 (dd, $J = 6.0, 2.3$ Hz, 1H), 3.94 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.52 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H).

Paso 3: Preparación de 3-(4-etoxi-5-fluoropiridin-3-yl)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo

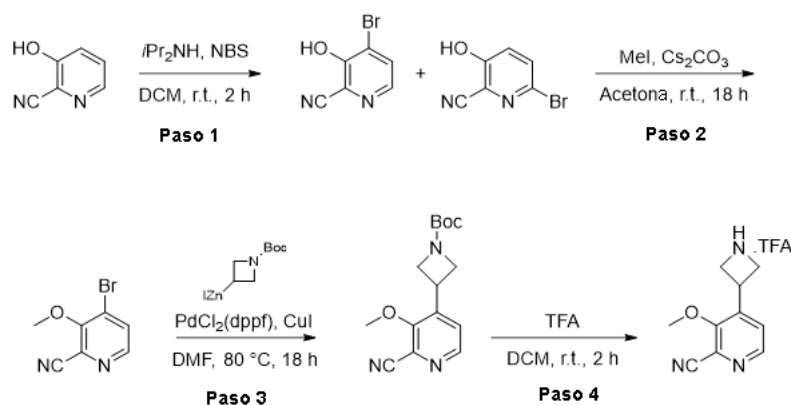
En un tubo sellado, una mezcla de 3-bromo-4-etoxi-5-fluoropiridina (160 mg, 636 μ mol, 1 eq), 3-yodoazetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (180 mg, 636 μ mol, 1 eq), complejo de etilenglicol dimetil éter de cloruro de níquel (II) (13.9 mg, 63.6 μ mol, 0.1 eq), clorhidrato de piridina-2-carboximidamida (10.0 mg, 63.6 μ mol, 0.1 eq), yoduro de sodio (47.6 mg, 318 μ mol, 0.5 eq), cinc (83.0 mg, 1.27 mmol, 2.0 eq) y TFA (7.25 mg, 63.6 μ mol, 0.1 eq) en *N,N*-dimetilacetamida (3.5 mL) se desgasificó con N_2 durante 20 minutos. El tubo se colocó en un baño pre-equilibrado a 60°C y la mezcla de reacción se agitó durante 18 horas. La mezcla se filtró. El producto crudo se purificó

mediante cromatografía de fase inversa en un cartucho C18 de 50 g que eluye con 5 a 100% de MeCN en agua (con 0.1% de ácido fórmico). Las fracciones combinadas se concentraron bajo presión reducida para dar 3-(4-etoxi-5-fluoropiridin-3-il)azetidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (152 mg, 48.4%, 60% de pureza) como un sólido blanco. LCMS (ESI): $m/z = 297.2$ $[M+H]^+$.

5 *Paso 4: Preparación de 3-(azetidin-3-il)-4-etoxi-5-fluoropiridina*

A una solución de 3-(4-etoxi-5-fluoropiridin-3-il)azetidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (150 mg, 303 μ mol) en diclorometano (1 mL) se agregó TFA (0.5 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar 3-(azetidin-3-il)-4-etoxi-5-fluoropiridina (sal de TFA). La sal de TFA cruda se usó directamente para el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS (ESI): $m/z = 197.2$ $[M+H]^+$.

Síntesis de 4-(azetidina-3-il)-3-metoxipiridina-2-carbonitrilo



Paso 1: Preparación de 4-bromo-3-hidroxipiridina-2-carbonitrilo

En un frasco seco bajo nitrógeno se disolvió 3-hidroxipiridina-2-carbonitrilo (1.14 g, 9.49 mmol, 1 *eq*) en cloruro de metileno (47.1 mL). Diisopropilamina (2.1 mL, 15.1 mmol, 1.6 *eq*) se agregó lentamente a temperatura ambiente seguido por *N*-bromosuccinimida (1.68 g, 9.49 mmol, 1.0 *eq*). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El LCMS mostró una mezcla 1:3 de regioisómeros 4-bromo y 6-bromo. El solvente se removió bajo vacío y el producto crudo se purificó mediante cromatografía de fase inversa en un cartucho C18 de 150 g usando un gradiente de 5 a 95% de MeCN en agua (con 0.1% de ácido fórmico) para dar 4-bromo-3-hidroxipiridina-2-carbonitrilo (241 mg, 29 %) como un sólido amarillo. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.13 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H). LCMS (ESI): $m/z = 199.0$ $[M+H]^+$. 6-Bromo-3-hidroxipiridina-2-carbonitrilo (610 mg, 32 %) también se aisló.

Paso 2: Preparación de 4-bromo-3-metoxipiridina-2-carbonitrilo

Carbonato de cesio (788 mg, 2.42 mmol, 2.0 *eq*) se agregó a una solución de 4-bromo-3-hidroxipiridina-2-carbonitrilo (241 mg, 1.21 mmol, 1 *eq*) en acetona (6.1 mL). Yoduro de metilo (165 μ L, 2.66 mmol, 1.1 *eq*) se agregó entonces y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente

durante 2 horas. Acetona se removió bajo vacío y el residuo se adsorbió sobre gel de sílice. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de fase normal en un cartucho de gel de sílice de 40 g usando un gradiente de 0 a 100% de EtOAc en heptano para dar 4-bromo-3-metoxipiridina-2-carbonitrilo (70.9 mg, 27.5%) como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.25 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.16 (s, 3H). LCMS (ESI): m/z = 213.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

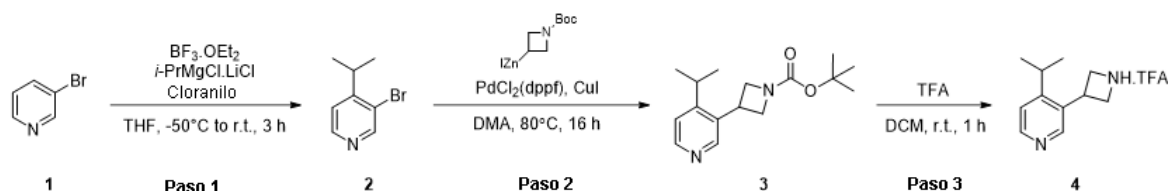
Paso 3: Preparación de 3-(2-ciano-3-metoxipiridin-4-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo

Se cargó un frasco de fondo redondo secado al fuego con cinc (980 mg, 15 mmol, 5.0 eq.) y DMF anhidro (1.5 mL). 1,2-Dibromoetano (33.5 μL , 0.40 mmol, 0.15 eq.) se agregó lentamente, seguido por TMSCl (50 μL , 0.40 mmol, 0.15 eq.) y la reacción se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. Una solución de N-Boc-3-yodoazetidina (849 mg, 3.0 mmol, 1 eq.) en DMF anhidro (1.5 mL) se agregó gota a gota. La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Un tubo secado al fuego se cargó con 4-bromo-3-metoxipiridina-2-carbonitrilo (71 mg, 0.33 mmol, 1 eq) en DMF anhidro (3.32 mL) bajo atmósfera de nitrógeno seguido por la adición de CuI (6.3 mg, 0.033 mmol, 0.1 eq) y $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (24.4 mg, 0.033 mmol, 0.1 eq). La reacción se desgasificó con nitrógeno durante 10 minutos y la solución de zincato 1 M previamente preparada (0.6 mL, 0.66 mmol, 2.0 eq) se transfirió mediante cánula. El tubo se selló y se colocó en un baño pre-equilibrado a 80°C y la reacción se agitó durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de una almohadilla de Celite y la almohadilla se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró bajo vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de fase inversa en un cartucho C18 de 50 g usando un gradiente de 5 a 95% de MeCN en agua (con 0.1% de ácido fórmico) para dar 3-(2-ciano-3-metoxipiridin-4-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (65.6 mg, 68.1%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.45 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 4.36 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 4.14 (s, 2H), 4.07 - 3.92 (m, 3H), 1.47 (s, 9H). LCMS (ESI): m/z = 290.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Paso 4: Preparación de 4-(azetidina-3-il)-3-metoxipiridina-2-carbonitrilo

TFA (1 mL, 13 mmol, 52 eq) se agregó a una solución de 3-(2-fluoro-3-metoxipiridin-4-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (65 mg, 0.25 mmol, 1 eq) en cloruro de metileno (1 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró bajo vacío para dar 4-(azetidina-3-il)-3-metoxipiridina-2-carbonitrilo (47 mg, cuant., sal de TFA) como un aceite amarillo. El producto crudo se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS (ESI): m/z = 190.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Síntesis de 3-(azetidin-3-il)-4-isopropilpiridina



Paso 1: Preparación de 3-bromo-4-(propan-2-il)piridina

En un frasco secado, eterato dietílico de trifluoruro de boro (492 mg, 3.47 mmol, 1.1 eq) se agregó a una solución de 3-bromopiridina (500 mg, 3.16 mmol, 1 eq) en THF (6.32 mL) a 0°C . La mezcla de reacción se agitó 15 minutos a 0°C . La mezcla de reacción entonces se enfrió a -50°C y solución compleja de cloruro de litio y cloruro de isopropilmagnesio (1.3 M en THF) (2.9 mL, 3.79 mmol, 1.2 eq) se agregó gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a -50°C durante 30 minutos. Cloranilo (1.55 g, 6.32 mmol, 2 eq) se agregó entonces y la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. A solución acuosa al 28% de hidróxido de amonio (5 mL) se agregó entonces. El producto se extrajo con Et_2O (3 x). Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio y se filtraron a través de una almohadilla de gel de sílice. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía de fase normal en un cartucho de gel de sílice que eluye con un gradiente de 0 a 100% de EtOAc en heptano para proporcionar 3-bromo-4-(propan-2-il)piridina (210 mg, 33.2%) como un aceite marrón rojo. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.66 (s, 1H), 8.45 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 3.33 (m, 1H), 1.27 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H). LCMS (ESI): $m/z = 200.0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Paso 2: Preparación de 3-[4-(propan-2-il)piridin-3-il]azetidina-1-carboxilato de terc-butilo

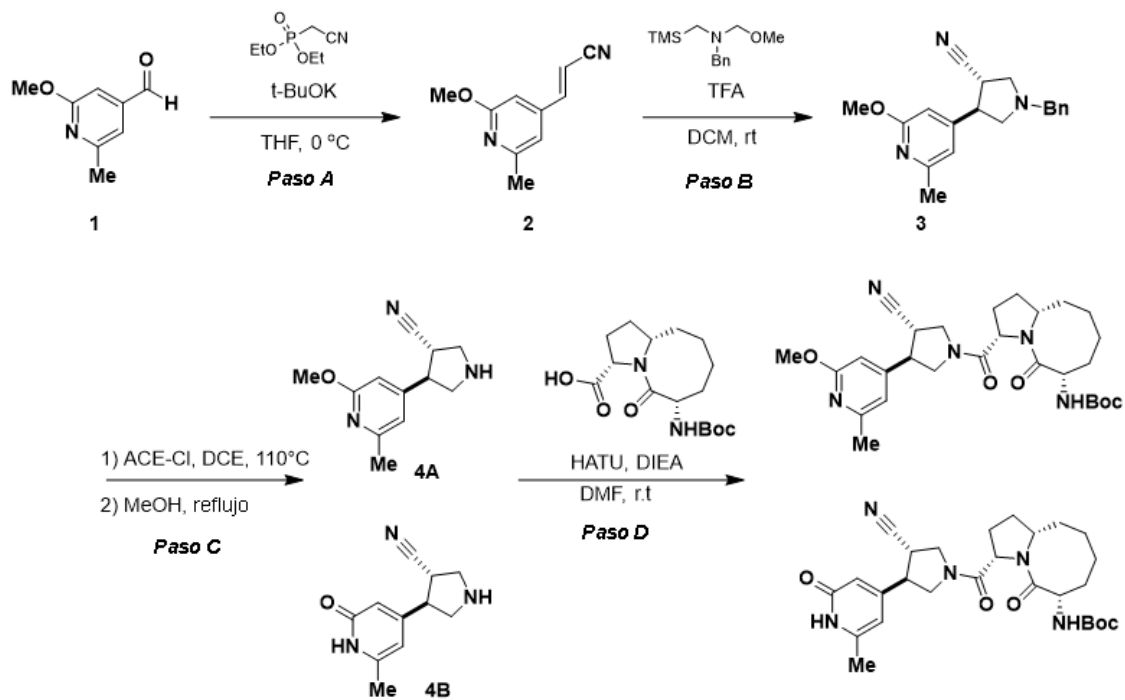
Se cargó un frasco de fondo redondo secado al fuego con cinc (84.3 mg, 1.29 mmol, 2.0 eq.) y N,N-dimetilacetamida anhidra (1 mL). 1,2-Dibromoetano (24.2 mg, 129 μmol , 0.2 eq.) se agregó lentamente, seguido por TMSCl (14 mg, 129 μmol , 0.2 eq.) y la reacción se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. Una solución de N-Boc-3-yodoazetidina (365 mg, 1.29 mmol, 2 eq.) en N,N-dimetilacetamida anhidra (1 mL) se agregó gota a gota. La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se cargó un tubo secado al fuego con 3-bromo-4-(propan-2-il)piridina (130 mg, 0.65 mmol, 1 eq) en N,N-dimetilacetamida anhidra (2 mL) bajo atmósfera de nitrógeno seguido por la adición de CuI (12.3 mg, 0.065 mmol, 0.1 eq) y $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (47.5 mg, 0.065 mmol, 0.1 eq). La reacción se desgasificó con nitrógeno durante 15 minutos y la solución previamente preparada de cincato (2 mL, 1.29 mmol, 2.0 eq) se transfirió mediante cánula. El tubo se selló y se colocó en un baño pre-equilibrado a 80°C y la reacción se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de una almohadilla de Celite y la almohadilla se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró bajo vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de fase inversa en un cartucho C18 de 50 g usando un gradiente de 5 a 95% de MeCN en agua (con

0.1% de ácido fórmico) para dar 3-[4-(propan-2-il)piridin-3-il]azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (64.9 mg, 24.2%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.62 (s, 1H), 8.49 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.21 (br. s., 1H), 4.42 - 4.33 (m, 2H), 4.12 - 4.05 (m, 2H), 3.78 - 3.66 (m, 1H), 3.01 - 2.92 (m, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.23 (d, J = 6.6 Hz, 6H). LCMS (ESI): m/z = 277.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5 *Paso 3: Preparación de 3-(azetidin-3-il)-4-isopropilpiridina*

TFA (0.73 mL, 9.63 mmol, 41 eq) se agregó a una solución de 3-[4-(propan-2-il)piridin-3-il]azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (65 mg, 0.235 mmol, 1 eq) en cloruro de metileno (2.3 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró bajo vacío para dar 3-(azetidin-3-il)-4-isopropilpiridina (68 mg, cuant., sal de TFA) como un
10 aceite amarillo. El producto crudo se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS (ESI): m/z = 177.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Síntesis de ((3S,6S,10aS)-3-((3S,4R)-3-ciano-4-(2-metoxi-6-metilpiridin-4-il)pirrolidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrolo[1,2-a]azocin-6-il)carbamato de terc-butilo, ((3S,6S,10aS)-3-((3R,4S)-3-ciano-4-(2-metoxi-6-metilpiridin-4-il)pirrolidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrolo[1,2-a]azocin-6-il)carbamato de terc-butilo, ((3S,6S,10aS)-3-((3S,4R)-3-ciano-4-(6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)pirrolidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrolo[1,2-a]azocin-6-il)carbamato de terc-butilo, y ((3S,6S,10aS)-3-((3R,4S)-3-ciano-4-(6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)pirrolidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrolo[1,2-a]azocin-6-il)carbamato de terc-butilo



20

PASO A: Preparación de (E)-3-(2-metoxi-6-metilpiridin-4-il)acrilonitrilo

A una solución de (cianometil)fosfonato de dietilo (102 mg, 581 μ mol, 1.1 eq.) en THF (16 mL) se agregó t-BuOK (59 mg, 529 μ mol, 1.0 eq.) a 0°C. La solución se agitó a 0°C durante 10 minutos, entonces 2-metoxi-6-metilisonicotinaldehído (80 mg, 529 μ mol, 1.0 eq.) se agregó a la solución a 0°C. La solución se agitó a 0°C durante 10 minutos. Después de la finalización, la mezcla de reacción se diluyó con H₂O (10 mL), se extrajo con EtOAc (10 mL x 3). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar (E)-3-(2-metoxi-6-metilpiridin-4-il)acrilonitrilo (135 mg, cuant.) como un sólido blanco que se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS (ESI): m/z = 175 [M+H]⁺.

10 *PASO B: Preparación de racémico-(3S,4R)-1-bencil-4-(2-metoxi-6-metilpiridin-4-il)pirrolidina-3-carbonitrilo*

A una solución de (E)-3-(2-metoxi-6-metilpiridin-4-il)acrilonitrilo (183 mg, 774 μ mol, 1 eq.) en DCM (10 mL) bencil(metoximetil)[(trimetilsilil)metil]amina (183 mg, 774 μ mol, 1 eq.) se agregó TFA (0.02 mL) a temperatura ambiente. La solución se agitó durante a 25°C durante 40 minutos. Después de la finalización, la mezcla de reacción se diluyó con H₂O (10 mL), se extrajo con EtOAc (10 mL x 3). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar racémico-(3S,4R)-1-bencil-4-(2-metoxi-6-metilpiridin-4-il)pirrolidina-3-carbonitrilo (230 mg, cuant.) como un sólido blanco, que se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS (ESI): m/z = 308 [M+H]⁺.

20 *PASO C: Preparación de racémico-(3S,4R)-4-(2-metoxi-6-metilpiridin-4-il)pirrolidina-3-carbonitrilo y racémico-(3S,4R)-4-(6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)pirrolidina-3-carbonitrilo*

A una solución de racémico-(3S,4R)-1-bencil-4-(2-metoxi-6-metilpiridin-4-il)pirrolidina-3-carbonitrilo (230 mg, 0.75 mmol, 1 eq.) en DCE (5 mL) se agregó carbonocloruro de 1-cloroetilo (536 mg, 3.8 mmol, 5 eq.). La solución se agitó a 110°C durante 24 horas, entonces se concentró bajo vacío, el producto crudo se disolvió en MeOH (5 mL), la solución se agitó a 60°C durante 1 hora. LCMS mostró que la reacción se completó y se encontró DP. La solución se enfrió a temperatura ambiente, entonces bajo presión reducida para proporcionar una mezcla de racémico-(3S,4R)-4-(2-metoxi-6-metilpiridin-4-il)pirrolidina-3-carbonitrilo y racémico-(3S,4R)-4-(6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)pirrolidina-3-carbonitrilo (mezcla de **4A**, **4B**, 230 mg, cuant.) como un aceite amarillo que se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS (ESI): m/z = 218 & 204 [M+H]⁺

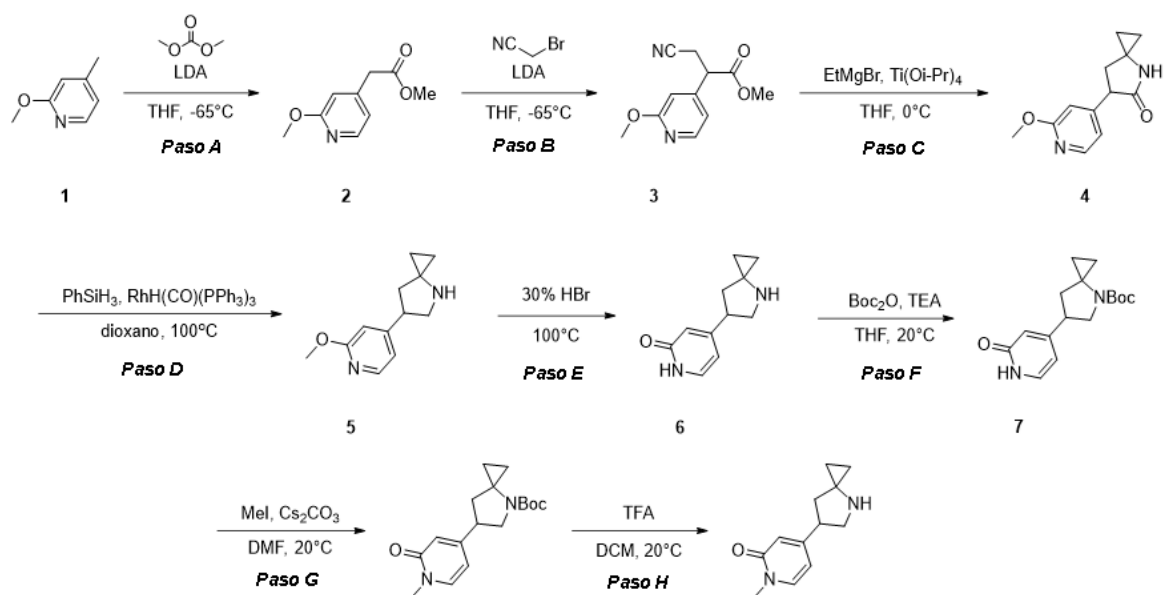
35 *PASO D: Preparación ((3S,6S,10aS)-3-((3S,4R)-3-ciano-4-(2-metoxi-6-metilpiridin-4-il)pirrolidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamato de terc-butilo, ((3S,6S,10aS)-3-((3R,4S)-3-ciano-4-(2-metoxi-6-metilpiridin-4-il)pirrolidina-1-carbonil)-5-*

oxodecahidropirrololo[1,2-a]azocin-6-il)carbamato de terc-butilo, ((3S,6S,10aS)-3-((3S,4R)-3-ciano-4-(6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)pirrolidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrololo[1,2-a]azocin-6-il)carbamato de terc-butilo, y ((3S,6S,10aS)-3-((3R,4S)-3-ciano-4-(6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)pirrolidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrololo[1,2-a]azocin-6-il)carbamato de terc-butilo

- 5 A una solución de ácido (3S,6S,10aS)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-oxodecahidropirrololo[1,2-a]azocina-3-carboxílico (342 mg, 1.05 mmol, 1 eq.) en DMF (5 mL) se agregaron DIEA (271 mg, 2.1 mmol, 2.0 eq), HATU (441 mg, 1.16 mmol, 1.1 eq.) y proporcionó una mezcla de racémico-(3S,4R)-4-(2-metoxi-6-metilpiridin-4-il)pirrolidina-3-carbonitrilo y racémico-(3S,4R)-4-(6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)pirrolidina-3-carbonitrilo (230 mg, 1.05 mmol, 1 eq.).
- 10 La solución se agitó a 25°C durante 1 hora. Después de la finalización, la mezcla de reacción se purificó mediante prep-HPLC para proporcionar una mezcla de ((3S,6S,10aS)-3-((3S,4R)-3-ciano-4-(2-metoxi-6-metilpiridin-4-il)pirrolidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrololo[1,2-a]azocin-6-il)carbamato de terc-butilo y ((3S,6S,10aS)-3-((3R,4S)-3-ciano-4-(2-metoxi-6-metilpiridin-4-il)pirrolidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrololo[1,2-a]azocin-6-il)carbamato de terc-butilo (94 mg, 178 µmol, 17%) como un
- 15 aceite amarillo. LCMS (ESI): $m/z = 526 [M+H]^+$.

- Adicionalmente, ((3S,6S,10aS)-3-((3S,4R)-3-ciano-4-(6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)pirrolidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrololo[1,2-a]azocin-6-il)carbamato de terc-butilo y ((3S,6S,10aS)-3-((3R,4S)-3-ciano-4-(6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)pirrolidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrololo[1,2-a]azocin-6-il)carbamato de terc-butilo (230 mg, 449 µmol, 43%)
- 20 como un aceite amarillo. LCMS (ESI): $m/z = 512 [M+H]^+$.

Síntesis de 4-(4-azaespiro[2.4]heptan-6-il)piridin-2(1H)-ona y 1-metil-4-(4-azaespiro[2.4]heptan-6-il)piridin-2(1H)-ona:



PASO A: 2-(2-metoxipiridin-4-il)acetato de metilo

A una solución de 2-metoxi-4-metilpiridina (**1**, 50 g, 406 mmol, 1.0 eq.) en THF (500 mL) se agregó gota a gota LDA (243 mL, 485 mmol, 2M, 1.2 eq.) a -65°C. La solución de reacción se agitó a -65°C durante 1 hora y carbonato de dimetilo (40 g, 445 mmol, 1.1 eq.) se agregó en la mezcla de reacción. Después de la adición, la mezcla se agitó a -65°C durante 1 hr adicional. Después de la finalización, la mezcla de reacción se apagó con solución de NH₄Cl saturado (aq.) (500 mL) y se extrajo con EtOAc (500 mL x 3). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (500 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna flash sobre gel de sílice para proporcionar 2-(2-metoxipiridin-4-il)acetato de metilo (**2**, 35 g, 192 mmol, 47%) como un aceite amarillo. LCMS (ESI): m/z = 182.2 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.14-8.04 (m, 1H), 6.84-6.77 (m, 1H), 6.67 (s, 1H), 3.96-3.90 (m, 3H), 3.73-3.68 (m, 3H), 3.58 (s, 2H).

PASO B: 3-ciano-2-(2-metoxipiridin-4-il)propanoato de metilo

A una solución de 2-(2-metoxipiridin-4-il)acetato de metilo (**2**, 35 g, 192 mmol, 1.0 eq.) en THF (500 mL) se agregó gota a gota LDA (148 mL, 296 mmol, 2M, 1.5 eq.) a -65°C bajo N₂. La solución de reacción se agitó a -65°C durante 1 hora y 2-bromoacetronitrilo (28.4 g, 239 mmol, 1.2 eq.) se agregó en la mezcla de reacción. Después de la adición, la mezcla se agitó a -65°C durante 1 hora adicional. Después de la finalización, la mezcla de reacción se apagó con solución de NH₄Cl saturado (aq.) (500 mL) y se extrajo con EtOAc (300 mL x 3). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (500 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna flash sobre gel de sílice para proporcionar 3-ciano-2-(2-metoxipiridin-4-il)propanoato de metilo (**3**, 39 g, 177 mmol, 92%) como un aceite amarillo. LCMS (ESI): m/z = 221.1 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.18 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 5.3, 1.5 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.88 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.06-2.97 (m, 1H), 2.87-2.77 (m, 1H).

PASO C: 6-(2-metoxipiridin-4-il)-4-azaespiro[2.4]heptan-5-ona

A una solución de 3-ciano-2-(2-metoxipiridin-4-il)propanoato de metil (**3**, 39 g, 177 mmol, 1.0 eq.) y tetraisopropanolato de titanio (23.3 g, 82 mmol, 0.5 eq.) en THF (800 mL) se agregó gota a gota EtMgBr (134 mL, 402 mmol, 3M, 2.3 eq.) a 0°C. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 hora. Después de la finalización, la mezcla de reacción se apagó con solución acuosa de HCl (250 mL, 2N) y se filtró, el filtrado se extrajo con EtOAc (500 mL x 3). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna flash sobre gel de sílice para proporcionar 6-(2-metoxipiridin-4-il)-4-azaespiro[2.4]heptan-5-ona (**4**, 12 g, 54.8 mmol, 31%) como un sólido blanco. LCMS (ESI): m/z = 219.2 [M+H]⁺.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.14 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 6.88 (dd, $J = 5.3, 1.4$ Hz, 1H), 6.81-6.65 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.87-3.78 (m, 1H), 2.58-2.48 (m, 1H), 2.38-2.27 (m, 1H), 0.98-0.92 (m, 1H), 0.91-0.85 (m, 1H), 0.81-0.72 (m, 2H).

PASO D: 6-(2-metoxipiridin-4-il)-4-azaespiro[2.4]heptano

5 A una solución de 6-(2-metoxipiridin-4-il)-4-azaespiro[2.4]heptan-5-ona (**4**, 11 g, 50.2 mmol, 1.0 eq.) y metanilidinoxidano tris(trifenilfosfano) hidrógeno rodio (2.31 g, 2.52 mmol, 0.05 eq.) en dioxano (200 mL) se agregó fenilsilano (33 g, 306 mmol, 6.0 eq.). La solución de reacción se agitó a 100°C durante 12 horas. Después de la finalización, la mezcla de reacción se enfrió a 20°C y se vertió en solución acuosa de HCl (100 mL, 2N). La solución resultante se agitó a 20°C durante 1
10 hora y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar 6-(2-metoxipiridin-4-il)-4-azaespiro[2.4]heptano (**5**, 11 g, 53.7 mmol, cuant.) como un sólido marrón, que se usó en el siguiente paso directamente sin purificación adicional. LCMS (ESI): $m/z = 205.2[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.08 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 6.79 (dd, $J = 5.3, 1.4$ Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.49-3.36 (m, 2H), 3.03-2.91 (m, 1H), 2.19-2.15 (m, 1H), 1.97-1.87 (m, 1H), 0.85-0.80 (m, 2H), 0.66-
15 0.58 (m, 2H).

PASO E: 4-(4-azaespiro[2.4]heptan-6-il)piridin-2(1H)-ona (sal de HBr)

Una solución de 6-(2-metoxipiridin-4-il)-4-azaespiro[2.4]heptano (**5**, 11 g, 53.7 mmol, 1.0 eq.) en una mezcla de 30% de HBr/AcOH (50 mL) y 30% de HBr/ H_2O (100 mL) se agitó a 100°C durante 12 horas. Después de la finalización, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida.
20 El residuo se neutralizó cuidadosamente con NaHCO_3 (aq.) hasta que el pH se ajustó a un pH = 7. La mezcla se concentró bajo presión reducida para proporcionar 4-(4-azaespiro[2.4]heptan-6-il)piridin-2(1H)-ona crudo (**6**, 11 g, 57.6 mmol, cuant.) como un sólido amarillo, que se usó en el siguiente paso directamente sin purificación adicional. LCMS (ESI): $m/z = 191.2[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.48 (s, 1H), 7.37 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.29 (d, $J = 0.6$ Hz, 1H), 6.22 (dd, $J = 6.8, 1.7$ Hz, 1H),
25 3.71-3.62 (m, 1H), 3.56-3.41 (m, 1H), 3.26-3.19 (m, 1H), 2.24-2.03 (m, 2H), 1.21-1.02 (m, 2H), 0.94-0.78 (m, 2H).

PASO F: 6-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carboxilato de terc-butilo

A una mezcla de 4-(4-azaespiro[2.4]heptan-6-il)piridin-2(1H)-ona (**6**, 11 g, 57.9
30 mmol, 1.0 eq.) y TEA (15 mL, 108 mmol, 1.9 eq.) en THF (200 mL) se agregó Boc_2O (20 g, 91.7 mmol, 1.6 eq.). La mezcla resultante se agitó a 20°C durante 12 horas. Después de la finalización, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna flash sobre gel de sílice para proporcionar 6-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carboxilato de terc-butilo (**7**, 4 g, 13.7 mmol, 24%) como un sólido amarillo.
35 LCMS (ESI): $m/z = 291 [\text{M}+\text{H}]^+$.

PASO G: 6-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carboxilato de terc-butilo

A una solución de 6-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carboxilato de *terc*-butilo (**7**, 4 g, 13.7 mmol, 1.0 eq.) y Cs₂CO₃ (14 g, 42.9 mmol, 3.1 eq.) en DMF (100 mL) se agregó MeI (2 mL, 32.1 mmol, 2.3 eq.). La mezcla resultante se agitó a 20°C durante 12 horas. Después de la finalización, la mezcla se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con EtOAc (150 mL x3). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (100 mL x 2), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna flash sobre gel de sílice para proporcionar 6-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carboxilato de *terc*-butilo (**8**, 3.0 g, 9.84 mmol, 72%) como un aceite amarillo. LCMS (ESI) *m/z* = 305 [M+H]⁺.

PASO H: 1-metil-4-(4-azaespiro[2.4]heptan-6-il)piridin-2(1H)-ona

A una solución de 6-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carboxilato de *terc*-butilo (**8**, 3.0 g, 9.84 mmol, 1.0 eq.) en DCM (30 mL) se agregó TFA (6 mL) y la mezcla resultante se agitó a 20°C durante 1 hora. Después de la finalización, la mezcla se concentró bajo presión reducida para dar 1-metil-4-(4-azaespiro[2.4]heptan-6-il)piridin-2(1H)-ona cruda (**9**, 2 g, 9.76 mmol, cuant.) como un aceite rojo, que se usó en el siguiente paso directamente sin purificación adicional. LCMS (ESI): *m/z* = 205 [M+H]⁺.

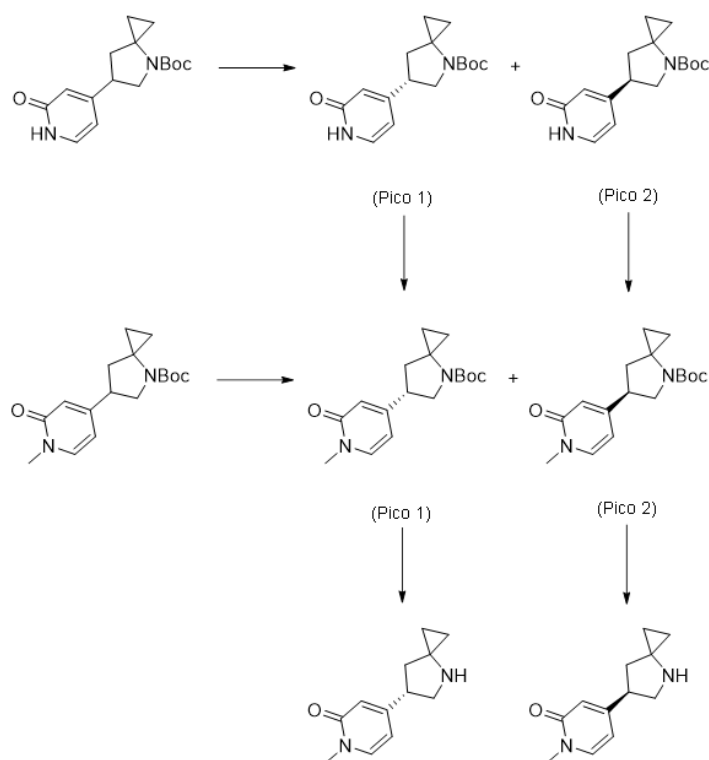
6-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carboxilato de *terc*-butilo se preparó como se describió anteriormente para proporcionar una mezcla racémica. Los estereoisómeros individuales se purificaron mediante condiciones de SFC quirales y se asignó configuración absoluta como se ilustra a continuación, con base en la comparación de espectros de dicroísmo circular vibracional (VCD) experimental con espectros VCD teóricos obtenidos de cálculos de DFT.

Método de separación preparativa para 6-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carboxilato de *terc*-butilo:

Instrumento: Waters Thar 80 preparative SFC; Columna: ChiralPak AD, 250x21.2mm I.D., 5μm; Fase móvil: A para CO₂ y B para metanol (0.1% de NH₃H₂O); Gradiente: B 40%; caudal: 40 mL/min; Contrapresión: 10,000 kPa (100 bar); Temperatura de columna: 35°C; Longitud de onda: 220 nm; Tiempo de ciclo: 10 minutos.

(S)-1-metil-4-(4-azaespiro[2.4]heptan-6-il)piridin-2(1H)-ona y (R)-1-metil-4-(4-azaespiro[2.4]heptan-6-il)piridin-2(1H)-ona cada uno se preparó con el procedimiento descrito para 1-metil-4-(4-azaespiro[2.4]heptan-6-il)piridin-2(1H)-ona racémica utilizando los materiales de partida apropiados.

6-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carboxilato de *tert*-butilo se preparó como se describió anteriormente para proporcionar una mezcla racémica. Los estereoisómeros individuales se purificaron mediante condiciones de SFC quirales y se asignó configuración absoluta como se ilustra a continuación. Se verificó la asignación de configuración absoluta por síntesis independiente de (S)-6-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carboxilato *tert*-butilo enantiopuro mediante alquilación de (S)-6-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carboxilato de *tert*-butilo, y de (R)-6-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carboxilato de *tert*-butilo enantiopuro mediante alquilación de (R)-6-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carboxilato de *tert*-butilo, con los procedimientos descritos para racémico 6-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carboxilato de *tert*-butilo.



Método de separación preparativa para 6-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carboxilato de *tert*-butilo:

Instrumento: SHIMADZU PREP SOLUTION SFC; Columna: ChiralPak AD, 250×30mm I.D., 5µm; Fase móvil: A para CO₂ y B para metanol (0.1% de NH₃H₂O); Gradiente: B 40%; caudal: 60 mL/min; Contrapresión: 10,000 kPa (100 bar); Temperatura de columna: 35°C; Longitud de onda: 220 nm; Tiempo de ciclo: 7 minutos.

CUADRO 106

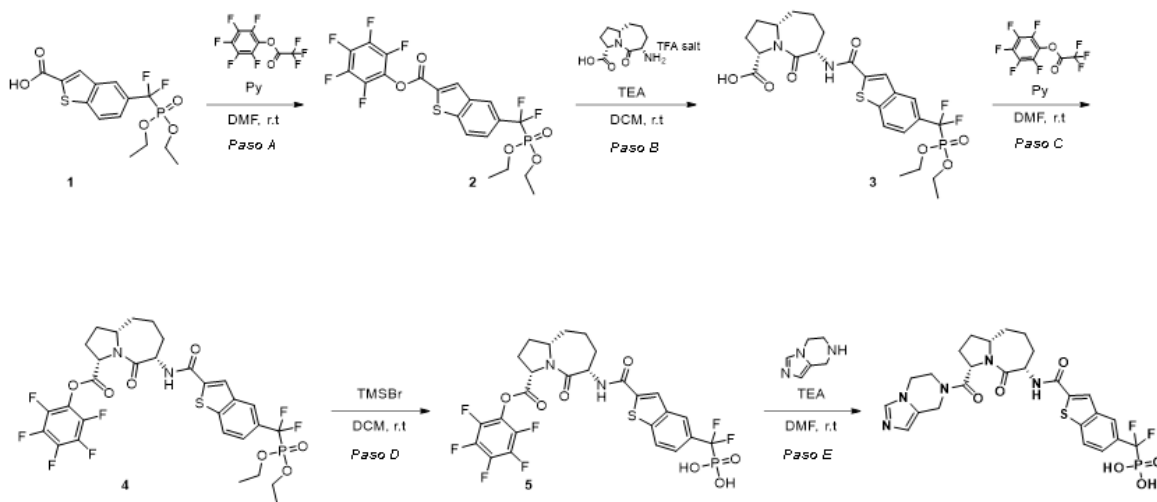
Nombre	Estructura	LCMS
(S)-6-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carboxilato de terc-butilo (Pico 1)		305 [M+H] ⁺
(R)-6-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carboxilato de terc-butilo (Pico 2)		305 [M+H] ⁺
(S)-6-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carboxilato de terc-butilo (Pico 1)		291 [M+H] ⁺
(R)-6-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carboxilato de terc-butilo (Pico 2)		291 [M+H] ⁺

(S)-4-(4-azaespiro[2.4]heptan-6-il)piridin-2(1H)-ona y (R)-4-(4-azaespiro[2.4]heptan-6-il)piridin-2(1H)-ona cada una se preparó con el procedimiento descrito para 1-metil-4-(4-azaespiro[2.4]heptan-6-il)piridin-2(1H)-ona utilizando los materiales de partida apropiados.

5

Síntesis de análogos de ácido fosfónico: Esquema General 3

Síntesis de ácido (difluoro(2-(((3S,6S,9aS)-5-oxo-3-(5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazina-7-carbonil)octahidro-1H-pirrollo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico (203)



PASO A: *5-((dietoxifosforil)difluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de perfluorofenilo*

A una solución de ácido 5-((dietoxifosforil)difluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico (1, 3.64 g, 9.99 mmol, 1 eq.) en DMF (30 mL) se agregaron piridina (1.60 mL, 19.9 mmol, 2 eq.) y
 5 2,3,4,5,6- 2,2,2-trifluoroacetato de pentafluorofenilo (2.55 mL, 14.9 mmol, 1.5 eq.) bajo N₂ con agitación. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la finalización, la mezcla de reacción se vertió en H₂O (20 mL), entonces se extrajo con EtOAc (50 mL x 3). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar 5-
 10 ((dietoxifosforil)difluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de perfluorofenilo (2, 5.20 g, cuant.) como un sólido blanco. LCMS (ESI) *m/z* = 531.0 [M+H]⁺.

PASO B: *ácido (3S,6S,9aS)-6-(5-((dietoxifosforil)difluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxamido)-5-oxooctahidro-1H-pirrolol[1,2-a]azepina-3-carboxílico*

A una solución de 5-((dietoxifosforil)difluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de
 15 perfluorofenilo (2, 5.3 g, 9.99 mmol, 1 eq.) en DCM (50 mL) se agregaron TEA (4.05 g, 40.1 mmol, 4.0 eq.) y ácido (3S,6S,9aS)-6-amino-5-oxooctahidro-1H-pirrolol[1,2-a]azepina-3-carboxílico (2.3 g, 10.8 mmol, 1.1 eq.) bajo N₂ con agitación. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de la finalización, la mezcla de reacción se vertió en H₂O (20 mL), entonces se extrajo con EtOAc (50 mL x 3). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (50
 20 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar ácido (3S,6S,9aS)-6-{5- [(dietoxifosforil)difluorometil]-1-benzotiofeno-2-amido}-5-oxo-octahidro-1H-pirrolol[1,2-a]azepina-3-carboxílico (**3**, 5.0 g, cuant.) como un sólido blanco, que se usó en el siguiente paso directamente sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z* = 559.1[M+H]⁺.

PASO C: *(3S,6S,9aS)-6-(5-((dietoxifosforil)difluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxamido)-5-oxooctahidro-1H-pirrolol[1,2-a]azepina-3-carboxilato de perfluorofenilo*

A una solución de ácido (3S,6S,9aS)-6-{5-[(dietoxifosforil)difluorometil]-1-benzotiofeno-2-amido}-5-oxo-octahidro-1H-pirrolol[1,2-a]azepina-3-carboxílico (3, 5.58 g, 9.99 mmol, 1 eq.) en DMF (35 mL) se agregaron piridina (1.60 mL, 19.9 mmol, 2 eq.) y 2,2,2- trifluoroacetato de 2,3,4,5,6-pentafluorofenilo (2.55 mL, 14.9 mmol, 1.5 eq.) bajo N₂ con agitación. La mezcla resultante
 30 se agitó a temperatura ambiente durante 0.5 horas. Después de la finalización, la mezcla de reacción se vertió en H₂O (20 mL), entonces se extrajo con EtOAc (50 mL x 3). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna flash sobre gel de sílice para proporcionar (3S,6S,9aS)-6-(5-((dietoxifosforil)difluorometil)benzo[b]tiofeno-2-

carboxamido)-5-oxooctahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepina-3-carboxilato de perfluorofenilo (4, 5.50 g, 7.59 mmol, 76%) como un sólido blanco. LCMS (ESI) m/z = 725.3 [M+H]⁺.

PASO D: *ácido* (difluoro(2-(((3S,6S,9aS)-5-oxo-3-((perfluorofenoxi)carbonil)octahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico

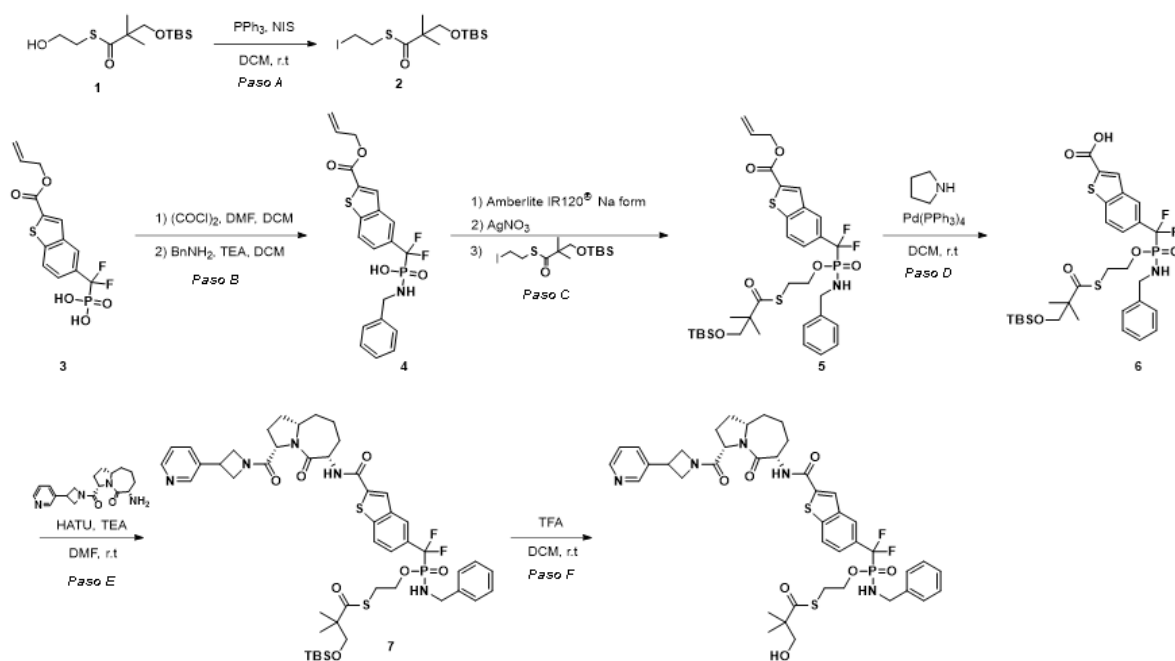
A una solución de (3S,6S,9aS)-6-(5-((dietoxifosforil)difluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxamido)-5-oxooctahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepina-3-carboxilato de perfluorofenilo (4, 2.5 g, 3.45 mmol, 1 eq.) en DCM (10 mL) se agregó TMSBr (455 µL, 3.45 mmol, 1.0 eq.) bajo N₂ con agitación. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de la finalización, la mezcla de reacción se vertió en H₂O (20 mL), entonces se extrajo con DCM (50 mL x 3). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar *ácido* (difluoro(2-(((3S,6S,9aS)-5-oxo-3-((perfluorofenoxi)carbonil)octahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico (5, 2.10 g, cuant.) como un sólido amarillo, que se usó en el siguiente paso directamente sin purificación adicional. LCMS (ESI) m/z = 669.2 [M+H]⁺.

PASO E: *ácido* (difluoro(2-(((3S,6S,9aS)-5-oxo-3-(5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazina-7-carbonil)octahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico

A una solución de 5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazina (50 mg, 405 µmol, 1 eq.) en DMF (2 mL) se agregaron *ácido* (difluoro(2-(((3S,6S,9aS)-5-oxo-3-((perfluorofenoxi)carbonil)octahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico (5, 324 mg, 485 µmol, 1.2 eq.) y TEA (168 µL, 1.21 mmol, 3.0 eq.) bajo N₂ con agitación. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de la finalización, la mezcla de reacción se vertió en H₂O (20 mL), entonces se extrajo con EtOAc (50 mL x 3). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante prep-HPLC para proporcionar *ácido* (difluoro(2-(((3S,6S,9aS)-5-oxo-3-(5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazina-7-carbonil)octahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico (45.2 mg, 74.3 µmol, 18%) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.80-8.69 (m, 1H), 8.48-8.33 (m, 1H), 8.23-8.19 (m, 1H), 8.04-7.98 (m, 2H), 7.56 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 5.04-4.92 (m, 2H), 4.65 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 4.45-4.28 (m, 1H), 4.26-4.00 (m, 4H), 3.86-3.81 (m, 1H), 2.25-1.72 (m, 10H). LCMS (ESI): m/z = 608.0 [M+H]⁺.

Síntesis de 3-hidroxi-2,2-dimetilpropanotioato de S-(2-(((bencilamino)(difluoro(2-(((3S,6S,9aS)-5-oxo-3-(3-(piridin-3-il)azetidina-1-

carbonil)octahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosforil)oxi)etil0) (204)



PASO A: 3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2,2-dimetilpropanotioato de S-(2-yodoetil0)

- 5 A una solución de 3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2,2-dimetilpropanotioato de S-(2-hidroxiethyl) (**1**, 700 mg, 2.39 mmol, 1 eq.) en DCM (20 mL) se agregó PPh₃ (626 mg, 2.39 mmol, 1.0 eq.) en forma de porciones a 0°C y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos. Entonces NIS (537 mg, 2.39 mmol, 1.0 eq) se agregó gota a gota a 0°C y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 hora. Después de la finalización, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida.
- 10 El residuo se purificó mediante cromatografía de columna flash sobre gel de sílice para dar 3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2,2-dimetilpropanotioato de S-(2-yodoetil0) (**2**, 700 mg, 1.73 mmol, 73%) como un aceite claro. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.57 (s, 2H), 3.31-3.24 (m, 2H), 3.23-3.15 (m, 2H), 1.17 (s, 6H), 0.84 (s, 9H), 0.00 (s, 6H).

PASO B: ácido P-((2-((aliloxi)carbonil)benzo[b]tiofen-5-il)difluorometil)-N-bencilfosfonamidico

- 15 Cloruro de oxalilo (1.01 g, 8.00 mmol, 5 eq.) se agregó gota a gota a la solución de ácido ((2-((aliloxi)carbonil)benzo[b]tiofen-5-il)difluorometil)fosfónico (**3**, 150 mg, 0.4307 mmol, 1 eq.) en DCM seco (10 mL) y DMF (1 gota) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 40°C durante 2 horas adicionales. La reacción se monitoreó mediante pipeteo de una pequeña cantidad de muestra cruda y
- 20 al apagarla con MeOH para asegurar que el cloruro de fosforilo bis-Cl ha sido formado completamente (se observó fosfonato de bis-metoxi mediante LCMS). Después de la finalización, el exceso de cloruro de oxalilo y solvente se removieron bajo presión reducida. El residuo se volvió a disolver en DCM

anhidro (10 mL), entonces se agregó a una mezcla de fenilmetanamina (46.0 mg, 430 μ mol, 1 eq.) y TEA (217 mg, 2.15 mmol, 5 eq.) en DCM anhidro (10 mL) a 0°C. La reacción se dejó calentar a 25°C y se agitó durante 2 horas adicionales. Después de la finalización, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna C18 Biotage® para dar ácido P-((2-((aliloxi)carbonil)benzo[b]tiofen-5-il)difluorometil)-N-bencilfosfonamidico (**4**, 100 mg, 0.23 mmol, 53%) como un aceite incoloro. LCMS (ESI): m/z = 438 [M+H]⁺.

PASO C: 5-(((bencilamino)(2-((3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2,2-dimetilpropanoil)tio)etoxi)fosforil)difluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de alilo

NaOH (18.2 mg, 457 μ mol, 2 eq) en agua (2 mL) se agregó gota a gota a una suspensión agitada de ácido P-((2-((aliloxi)carbonil)benzo[b]tiofen-5-il)difluorometil)-N-bencilfosfonamidico (**4**, 100 mg, 0.23 mmol, 1 eq.) en H₂O (6 mL). Cuando la mezcla se convirtió en pH claro (pH~9), se agregó nitrato de plata (85.2 mg, 502 μ mol, 2.2 eq.). Después de agitación a 0°C durante 2 horas, el precipitado gris se recolectó mediante filtración y se secó bajo vacío. El polvo se suspendió en tolueno seco (1 mL) y se agregó 3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2,2-dimetilpropanotioato de S-(2-yodoetilo) (**2**, 1.68 g, 6.96 mmol, 30 eq.). La mezcla se agitó a 80°C durante 24 horas. Después de filtración, el solvente se removió *in vacuo*. El residuo crudo se purificó directamente mediante cromatografía de columna flash sobre gel de sílice para dar 5-(((bencilamino)(2-((3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2,2-dimetilpropanoil)tio)etoxi)fosforil)difluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de alilo (**5**, 40.0 mg, 56 μ mol, 25%) como un sólido blanco. LCMS (ESI): m/z = 734.2 [M+Na]⁺.

PASO D: ácido 5-(((bencilamino)(2-((3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2,2-dimetilpropanoil)tio)etoxi)fosforil)difluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico

A una solución de 5-(((bencilamino)(2-((3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2,2-dimetilpropanoil)tio)etoxi)fosforil)difluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de alilo (**5**, 35 mg, 49 μ mol, 1 eq.) en DCM (1 mL) se agregaron Pd(PPh₃)₄ (2.83 mg, 2.45 μ mol, 0.05 eq.) y pirrolidina (3 mg, 49.1 μ mol, 1 eq.). La mezcla se purgó y se desgasificó con N₂ (tres veces), entonces se agitó a 25°C durante 2 horas. Después de la finalización, la mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna C18 Biotage® para dar ácido 5-(((bencilamino)(2-((3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2,2-dimetilpropanoil)tio)etoxi)fosforil)difluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico (**6**, 20.0 mg, 30 μ mol, 61%) como un aceite incoloro. LCMS (ESI): m/z = 672.1 [M+H]⁺.

PASO E: 3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2,2-dimetilpropanotioato de S-(2-(((bencilamino)(difluoro(2-(((3S,6S,9aS)-5-oxo-3-(3-(piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)octahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosforil)oxi)etilo)

A una solución de (3S,6S,9aS)-6-amino-3-[3-(piridin-3-il)azetidina-1-carbonil]-octahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-5-ona (10 mg, 30 μ mol, 1 eq.), TEA (15 mg, 150 μ mol, 5 eq.) y

ácido

5-(((bencilamino)(2-((3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2,2-dimetilpropanoil)tio)etoxi)fosforil)difluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico (**6**, 20 mg, 30 μ mol, 1 eq.) en DMF (1 mL) se agregó HATU (12 mg, 30 μ mol, 1.0 eq.) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche bajo N₂. Después de la finalización, la mezcla de reacción se purificó mediante prep-HPLC para proporcionar 3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2,2-dimetilpropanotioato de S-(2-(((bencilamino)(difluoro(2-(((3S,6S,9aS)-5-oxo-3-(3-(piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)octahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosforil)oxi)etilo) (**7**, 5 mg, 6 μ mol, 20%). LCMS (ESI): m/z = 982 [M+H]⁺.

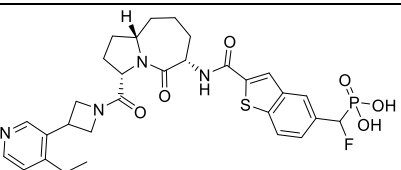
PASO F: 3-hidroxi-2,2-dimetilpropanotioato de S-(2-(((bencilamino)(difluoro(2-(((3S,6S,9aS)-5-oxo-3-(3-(piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)octahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosforil)oxi)etilo)

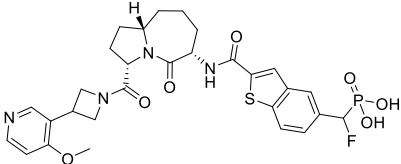
Una solución de 3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2,2-dimetilpropanotioato de S-(2-(((bencilamino)(difluoro(2-(((3S,6S,9aS)-5-oxo-3-(3-(piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)octahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosforil)oxi)etilo) (**7**, 8 mg, 8 μ mol, 1 eq.) en TFA (1 mL) y DCM (3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos bajo N₂. Después de la finalización, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para proporcionar 3-hidroxi-2,2-dimetilpropanotioato de S-(2-(((bencilamino)(difluoro(2-(((3S,6S,9aS)-5-oxo-3-(3-(piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)octahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosforil)oxi)etilo) (6 mg, 7 mmol, 85%) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.16-8.38 (m, 2H), 8.29-7.98 (m, 3H), 7.97-7.76 (m, 2H), 7.74-7.53 (m, 2H), 7.50-7.27 (m, 6H), 5.10-4.39 (m, 5H), 4.31-4.08 (m, 5H), 4.04-3.88 (m, 2H), 3.60-3.33 (m, 3H), 3.07-2.99 (m, 2H), 2.32-2.25 (m, 1H), 2.21-2.15 (m, 1H), 2.11-1.99 (m, 4H), 1.97-1.80 (m, 4H), 1.19-1.08 (m, 6H). LCMS (ESI): m/z = 868 [M+H]⁺.

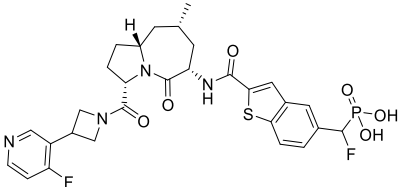
Compuestos preparados de conformidad con el Esquema General 1: Ácidos fosfónicos
Los siguientes compuestos en el Cuadro **107** se prepararon de conformidad con el procedimiento representativo descrito anteriormente para la síntesis de ácido (difluoro(2-(((3S,6S,10aS)-3-(metil(fenil)carbamoil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)-1H-indol-5-il)metil)fosfónico (**1**) y utilizando los materiales de partida y modificaciones apropiados.

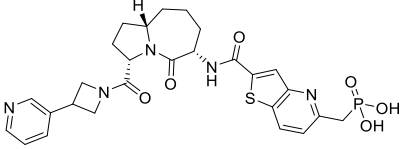
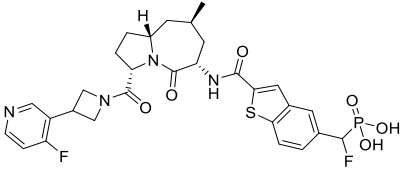
30

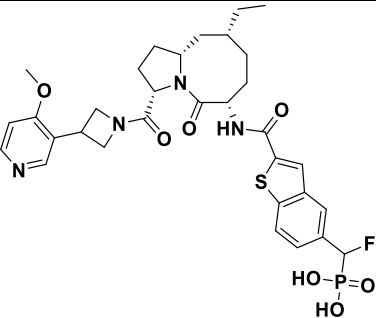
CUADRO 107

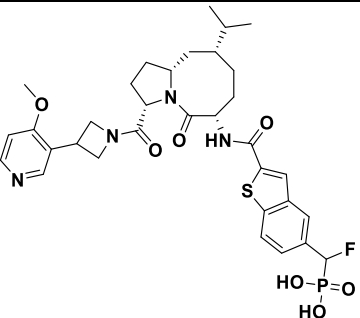
Compuesto	Nombre	Estructura	LCMS [M+H] ⁺	NMR
205	ácido ((2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-etilpiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-		629.2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.78 - 8.67 (m, 1H), 8.42

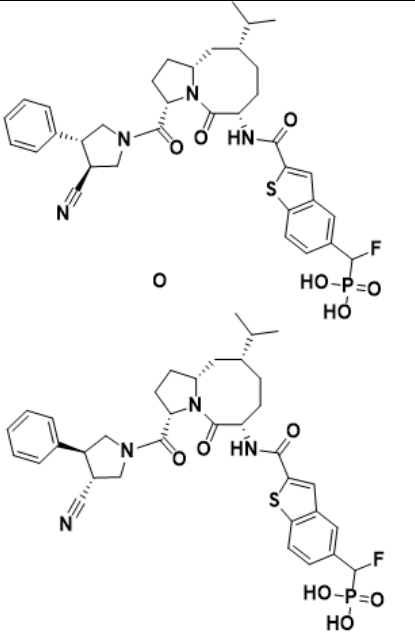
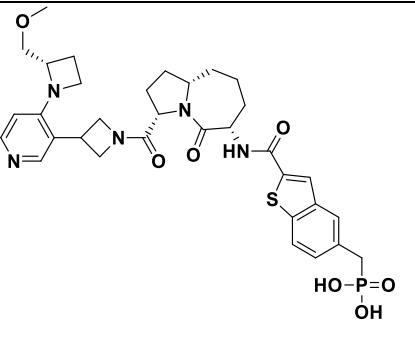
	pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)fosfónico			(d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 8.02 - 7.91 (m, 2H), 7.89 - 7.83 (m, 1H), 7.79 - 7.73 (m, 1H), 7.64 - 7.52 (m, 1H), 5.86 - 5.68 (m, 1H), 4.78 - 4.71 (m, 2H), 4.67 - 4.51 (m, 2H), 4.48 - 4.40 (m, 1H), 4.35 - 4.28 (m, 1H), 4.17 - 4.06 (m, 2H), 2.85 - 2.75 (m, 2H), 2.34 - 1.83 (m, 10H), 1.30 - 1.26 (m, 3H)
206	ácido (fluoro(2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-metoxipiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		631.0	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.78 - 8.69 (m, 1H), 8.55 - 8.38 (m, 2H), 8.27 - 8.14 (m, 1H), 8.08 - 7.91 (m, 2H), 7.54 - 7.50 (m, 1H), 7.29 - 7.16 (m, 1H), 5.92 - 5.69 (m, 1H), 4.74 - 4.51 (m, 2H), 4.45 - 4.40 (m, 1H), 4.33

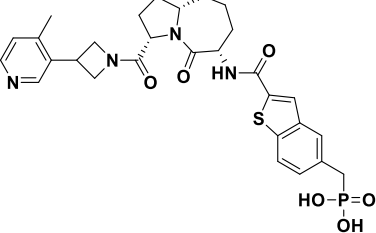
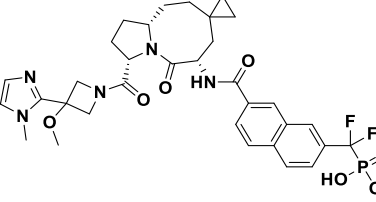
				- 4.26 (m, 1H), 4.25 - 4.14 (m, 2H), 3.99 (d, J = 1.2 Hz, 4H), 3.94 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.23 - 2.15 (m, 1H), 2.08 - 1.92 (m, 2H), 1.90 - 1.63 (m, 7H)
207	ácido (fluoro(2-(((3S,6S,8R,9aR)-3-(3-(4-fluoropiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-8-metil-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		633.0	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.86 - 8.64 (m, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.08 - 7.93 (m, 2H), 7.92 - 7.85 (m, 1H), 7.63 - 7.47 (m, 2H), 5.90 - 5.70 (m, 1H), 4.82 - 4.64 (m, 2H), 4.60 - 4.51 (m, 1H), 4.47 - 3.98 (m, 5H), 2.37 - 2.26 (m, 1H), 2.20 - 1.91 (m, 5H), 1.79 (m, 1H), 1.70 - 1.52 (m, 2H), 1.05 (d, J = 6.4 Hz, 3H)

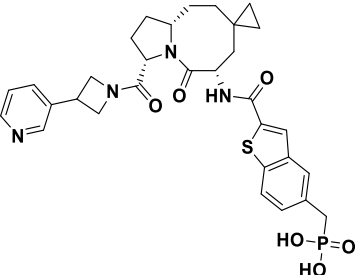
208	ácido ((2-(((3S,6S,9aS)-5-oxo-3-(3-(piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)octahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)thieno[3,2-b]piridin-5-il)metil)fosfónico		584.1 ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.59 - 8.50 (m, 1H), 8.46 - 8.42 (m, 1H), 8.28 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.17 - 7.91 (m, 2H), 7.64 - 7.61 (m, 1H), 7.49 - 7.43 (m, 1H), 4.78 - 4.74 (m, 1H), 4.70 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.63 - 4.55 (m, 2H), 4.44 - 4.28 (m, 1H), 4.14 - 3.93 (m, 3H), 3.40 - 3.33 (m, 2H), 2.38 - 2.27 (m, 1H), 2.19 - 2.07 (m, 2H), 2.06 - 1.95 (m, 3H), 1.94 - 1.79 (m, 4H)
209	ácido (fluoro(2-(((3S,6S,8S,9aR)-3-(3-(4-fluoropiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-8-metil-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		633.1 ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.85 - 8.64 (m, 1H), 8.61 - 8.51 (m, 1H), 8.10 - 7.83 (m, 3H), 7.63 - 7.53 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 5.88 -

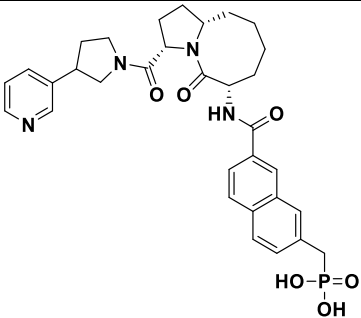
				5.70 (m, 1H), 5.04 - 4.95 (m, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.75 - 4.66 (m, 1H), 4.54 - 4.40 (m, 2H), 4.27 (m, 1H), 4.23 - 4.08 (m, 2H), 2.39 - 2.24 (m, 2H), 2.21 - 2.10 (m, 1H), 2.09 - 1.91 (m, 4H), 1.87 - 1.78 (m, 1H), 1.61 (m, 1H), 1.28 - 1.16 (m, 3H)
210	ácido ((2-(((3S,6S,9R,10aR)-9-etil-3-(3-(4-metoxipiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)fosfónico		673.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.69 - 8.21 (m, 2H), 8.10 - 7.73 (m, 3H), 7.63 - 7.52 (m, 1H), 7.33 - 7.17 (m, 1H), 5.78 - 5.54 (m, 1H), 5.09 - 4.93 (m, 1H), 4.65 - 4.62 (m, 1H), 4.48 - 4.38 (m, 2H), 4.35 - 4.28 (m, 1H), 4.20 - 3.92 (m, 6H), 2.31 - 2.21 (m, 2H), 2.07 - 1.85 (m,

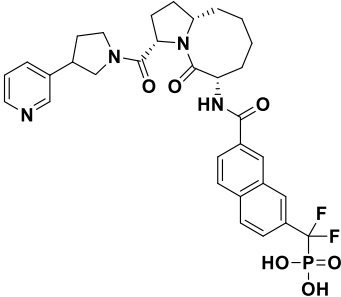
				6H), 1.67 - 1.50 (m, 3H), 1.43 - 1.33 (m, 2H), 0.99 - 0.94 (m, 3H)
211	ácido (fluoro(2- (((3S,6S,9R,10aR)-9- isopropil-3-(3-(4- metoxipiridin-3- il)azetidina-1- carbonil)-5- oxodecahidropirrol[1 ,2-a]azocin-6- il)carbamoil)benzo[b] tiofen-5- il)metil)fosfónico		687.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.40 - 8.27 (m, 2H), 8.13 - 7.97 (m, 2H), 7.88 - 7.83 (m, 1H), 7.68 - 7.58 (m, 1H), 7.11 - 6.98 (m, 1H), 5.73 - 5.55 (m, 1H), 5.08 - 5.01 (m, 1H), 4.63 - 4.59 (m, 1H), 4.53 - 4.37 (m, 4H), 4.34 - 4.19 (m, 1H), 4.13 - 4.04 (m, 1H), 3.94 - 3.91 (m, 3H), 2.34 - 2.20 (m, 2H), 2.08 - 1.83 (m, 6H), 1.71 - 1.51 (m, 4H), 0.95 - 0.87 (m, 6H)

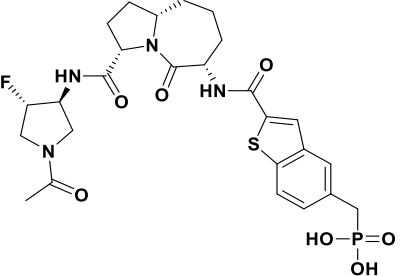
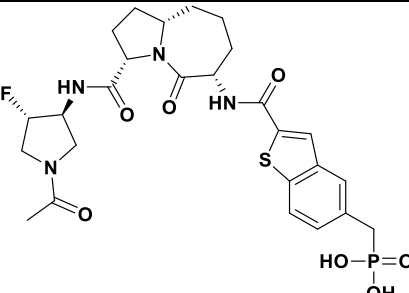
212	ácido ((2-(((3S,6S,9R,10aR)-3-((3R,4S)-3-ciano-4-fenilpirrolidina-1-carbonil)-9-isopropil-5-oxodecahidropirrololo[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)fosfónico O ácido ((2-(((3S,6S,9R,10aR)-3-((3S,4R)-3-ciano-4-fenilpirrolidina-1-carbonil)-9-isopropil-5-oxodecahidropirrololo[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)fosfónico O	 Pico de SFC 2 de bloque de construcción de pirrolidina se usó para síntesis y prueba biológica	695.1 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.11 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 8.02 (br. s., 1H), 7.93 (t, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.59 - 7.57 (m, 1H), 7.43 - 7.29 (m, 5H), 5.92 - 5.71 (m, 1H), 5.10 - 5.00 (m, 1H), 4.75 - 4.64 (m, 1H), 4.57 - 4.39 (m, 2H), 4.11 - 3.92 (m, 1H), 3.88 - 3.47 (m, 4H), 2.41 - 2.21 (m, 2H), 2.10 - 1.84 (m, 6H), 1.75 - 1.52 (m, 4H), 0.95 - 0.89 (m, 6H)
213	ácido ((2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-((S)-2-(metoximetil)azetidina-1-il)piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrololo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		682.1 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.35 - 7.32 (m, 6H), 6.85 - 6.50 (m, 1H), 4.81 - 4.40 (m, 6H), 4.40 - 4.25 (m, 1H), 4.22 - 4.10 (m, 1H), 4.10 - 3.85 (m, 3H), 3.76 - 3.56 (m, 2H), 3.39

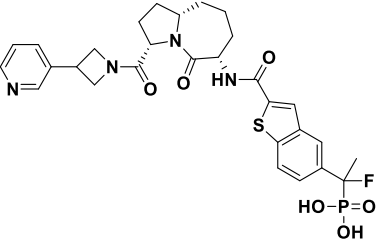
				- 3.32 (m, 3H), 3.18 - 3.02 (m, 2H), 2.62 - 2.50 (m, 1H), 2.40 - 1.72 (m, 11H).
214	ácido ((2- (((3S,6S,9aS)-3-(3- (4-metilpiridin-3- il)azetidina-1- carbonil)-5- oxooctahidro-1H- pirrolo[1,2-a]azepin- 6- il)carbamoil)benzo[b] tiofen-5- il)metil)fosfónico		597.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.57 (d, <i>J</i> = 17.1 Hz, 1H), 8.36 - 8.31 (m, 1H), 8.00 (d, <i>J</i> = 11.2 Hz, 1H), 7.93 (d, <i>J</i> = 11.2 Hz, 1H), 7.76 - 7.71 (m, 1H), 7.61 - 7.56 (m, 1H), 7.32 - 7.26 (m, 1H), 5.02 - 4.95 (m, 1H), 4.79 - 4.69 (m, 2H), 4.66 - 4.52 (m, 1H), 4.48 - 4.39 (m, 1H), 4.32 - 4.05 (m, 3H), 3.02 (dd, <i>J</i> = 19.6, 3.2 Hz, 2H), 2.34 (s, 4H), 2.24 - 1.74 (m, 9H)
215	ácido (difluoro(7- (((3'S,6'S,10a'S)-3'- (3-metoxi-3-(1-metil- 1H-imidazol-2- il)azetidina-1- carbonil)-5'- oxooctahidro-5'H-		686.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.64 - 8.58 (m, 1H), 8.57 - 8.50 (m,

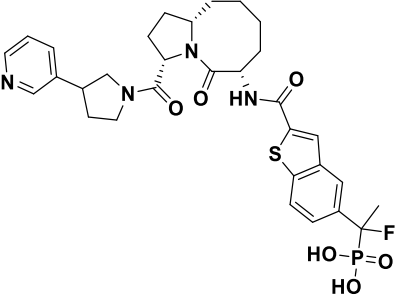
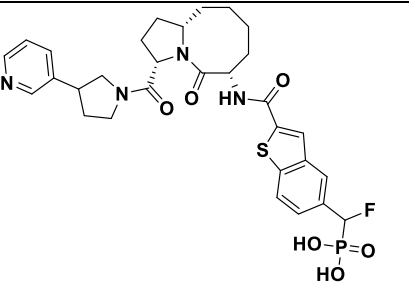
	espiro[ciclopropano-1,8'-pirrolo[1,2-a]azocin]-6'-il)carbamoil)naftalen-2-il)metil)fosfónico			1H), 8.14 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 8.05 - 7.90 (m, 3H), 7.77 - 7.69 (m, 1H), 7.22 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 5.04 - 4.89 (m, 1.5H), 4.72 (q, J = 9.5 Hz, 1H), 4.50 - 4.30 (m, 3.5H), 4.11 - 3.98 (m, 1H), 3.55 (d, J = 7.6 Hz, 3H), 2.90 (d, J = 11.0 Hz, 3H), 2.26 - 2.16 (m, 0.5H), 2.15 - 2.02 (m, 1.5H), 1.98 - 1.80 (m, 3H), 1.80 - 1.67 (m, 2H), 1.64 - 1.46 (m, 3H), 0.53 - 0.28 (m, 4H)
216	ácido ((2-(((3'S,6'S,10a'S)-5'-oxo-3'-(3-(piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)octahidro-5'H-espiro[ciclopropano-1,8'-pirrolo[1,2-a]azocin]-6'-		623.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.70 - 8.59 (m, 1H), 8.58 - 8.53 (m, 1H), 8.50 - 8.44 (m,

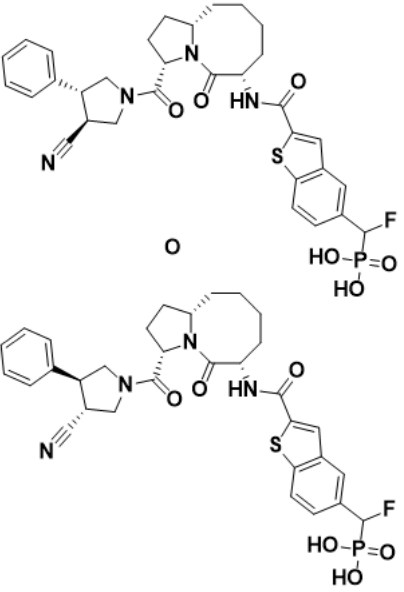
	il)carbamoil)benzo[b] tiofen-5- il)metil)fosfónico			1H), 8.31 (s, 1H), 8.12 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.88 - 7.75 (m, 2H), 7.72 - 7.66 (m, 1H), 7.40 (dt, J = 7.9, 4.2 Hz, 1H), 7.33 - 7.26 (m, 1H), 4.98 - 4.84 (m, 1.5H), 4.66 - 4.57 (m, 0.5H), 4.56 - 4.48 (m, 0.5H), 4.42 - 4.18 (m, 4H), 3.99 - 3.83 (m, 2.5H), 2.86 - 2.75 (m, 2H), 2.22 - 2.00 (m, 2H), 1.99 - 1.66 (m, 5H), 1.60 - 1.44 (m, 3H), 0.54 - 0.32 (m, 4H)
217	ácido ((7- (((3S,6S,10aS)-5- oxo-3-(3-(piridin-3- il)pirrolidina-1- carbonil)decahidropirr olo[1,2-a]azocin-6- il)carbamoil)naftalen- 2-il)metil)fosfónico		605.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.66 - 8.50 (m, 2H), 8.48 - 8.36 (m, 2H), 7.98 - 7.79 (m, 4H), 7.77 - 7.69 (m, 1H), 7.57 - 7.48 (m, 1H), 7.40

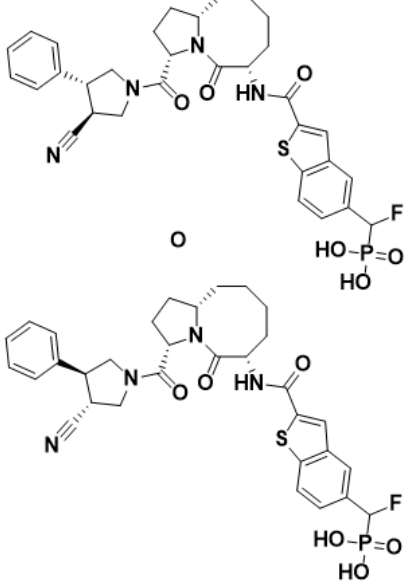
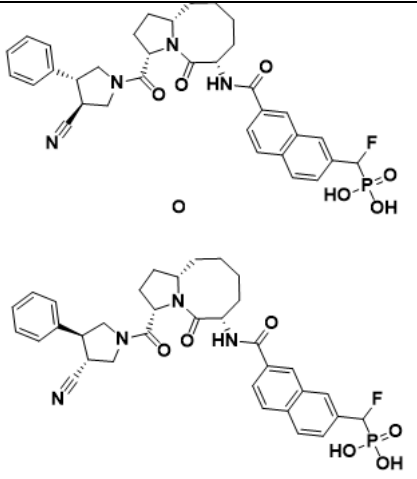
				- 7.25 (m, 1H), 5.09 - 4.92 (m, 1H), 4.64 - 4.49 (m, 1H), 4.39 - 4.20 (m, 1H), 4.06 - 3.89 (m, 1H), 3.87 - 3.71 (m, 1H), 3.65 - 3.47 (m, 2H), 3.15 - 3.06 (m, 2H), 2.32 - 2.17 (m, 2H), 2.14 - 1.69 (m, 10H), 1.66 - 1.47 (m, 3H)
218	ácido (difluoro(7- (((3S,6S,10aS)-5- oxo-3-(3-(piridin-3- il)pirrolidina-1- carbonil)decahidropirr olo[1,2-a]azocin-6- il)carbamoil)naftalen- 2-il)metil)fosfónico		641.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.70 - 8.15 (m, 5H), 7.99 - 7.74 (m, 5H), 5.19 - 5.06 (m, 1H), 4.76 - 4.66 (m, 1H), 4.55 - 4.43 (m, 1H), 4.13 - 4.00 (m, 1H), 3.98 - 3.65 (m, 3H), 2.40 - 2.23 (m, 3H), 2.13 - 1.96 (m, 7H), 1.94 - 1.78 (m, 3H), 1.71 (br. s., 2H)

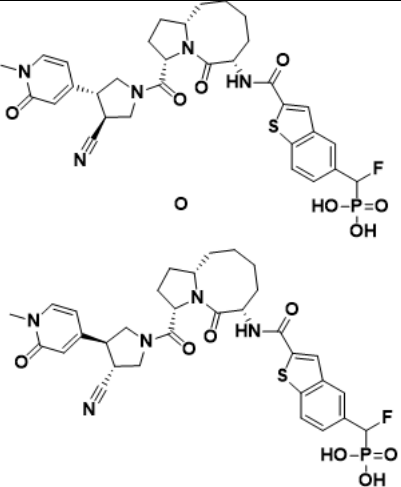
219	ácido ((2-(((3S,6S,9aS)-3-(((3S,4S)-1-acetil-4-fluoropirrolidin-3-il)carbamoil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		595.1 ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.49 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 8.40 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1H), 8.00 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 7.89 - 7.78 (m, 2H), 7.43 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 5.18 - 4.95 (m, 1H), 4.72 (d, <i>J</i> = 10.8 Hz, 1H), 4.54 - 4.35 (m, 2H), 4.11 - 3.99 (m, 1H), 3.95 - 3.80 (m, 1H), 3.80 - 3.60 (m, 3H), 3.28 - 3.20 (m, 2H), 2.35 - 2.22 (m, 1H), 2.18 - 1.75 (m, 12H)
220	ácido ((2-(((3S,6S,9aS)-3-(((3S,4S)-1-acetil-4-fluoropirrolidin-3-il)carbamoil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		595.1 ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.51 - 8.44 (m, 1H), 8.02 - 7.97 (m, 1H), 7.88 - 7.80 (m, 2H), 7.46 - 7.38 (m, 1H), 5.28 - 5.03 (m, 1H), 4.73 (d, <i>J</i> = 11.0 Hz, 1H), 4.67

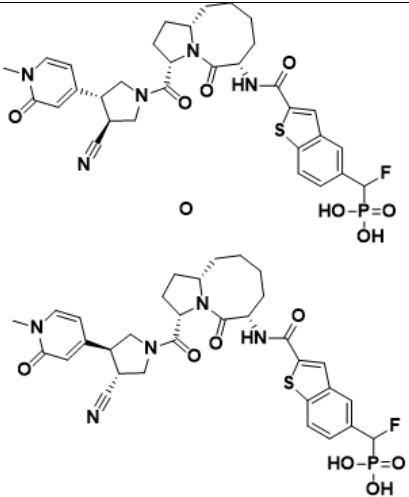
				- 4.43 (m, 2H), 4.10 - 4.00 (m, 1H), 4.00 - 3.92 (m, 1H), 3.92 - 3.80 (m, 1H), 3.79 - 3.53 (m, 1H), 3.41 (t, $J = 10.3$ Hz, 0.6H), 3.29 - 3.17 (m, 2.4H), 2.36 - 2.24 (m, 1H), 2.20 - 1.72 (m, 12H)
221	ácido (1-fluoro-1-(2-(((3S,6S,9aS)-5-oxo-3-(3-(piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)octahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)etil)fosfónico		615.1	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.58 - 8.41 (m, 2H), 8.14 - 7.93 (m, 3H), 7.85 - 7.83 (m, 1H), 7.72 - 7.70 (m, 1H), 7.50 - 7.44 (m, 1H), 4.99 - 4.94 (m, 1H), 4.72 - 4.68 (m, 1H), 4.62 - 4.53 (m, 2H), 4.46 - 4.28 (m, 1H), 4.11 - 3.97 (m, 3H), 2.37 - 2.25 (m, 1H), 2.20 - 2.07 (m, 2H), 2.05 - 1.79 (m, 10H)

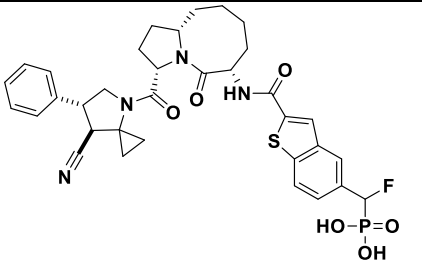
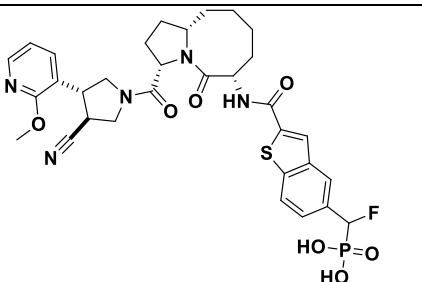
222	ácido (1-fluoro-1-(2-(((3S,6S,10aS)-5-oxo-3-(3-(piridin-3-il)pirrolidina-1-carbonil)decahidropirrololo[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)etil)fosfónico		643.1 ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.54 - 8.48 (m, 1H), 8.45 - 8.37 (m, 1H), 8.14 - 8.05 (m, 2H), 7.91 - 7.73 (m, 3H), 7.47 - 7.37 (m, 1H), 5.09 - 5.00 (m, 1H), 4.76 - 4.66 (m, 1H), 4.48 - 4.36 (m, 1H), 4.18 - 3.75 (m, 2H), 3.74 - 3.34 (m, 3H), 2.51 - 2.20 (m, 3H), 2.20 - 1.76 (m, 12H), 1.75 - 1.59 (m, 2H)
223	ácido (fluoro(2-(((3S,6S,10aS)-5-oxo-3-(3-(piridin-3-il)pirrolidina-1-carbonil)decahidropirrololo[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		629.1 ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.56 - 8.47 (m, 1H), 8.44 - 8.36 (m, 1H), 8.12 - 8.02 (m, 2H), 7.90 - 7.78 (m, 2H), 7.68 - 7.66 (m, 1H), 7.47 - 7.37 (m, 1H), 5.72 - 5.52 (m, 1H), 5.09 - 5.03 (m, 1H), 4.75 - 4.72 (m, 1H), 4.47

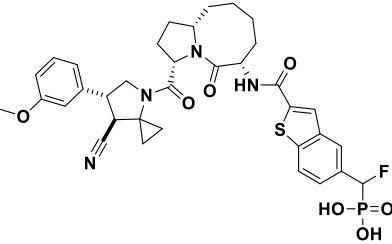
				- 4.38 (m, 1H), 4.18 - 3.77 (m, 2H), 3.74 - 3.34 (m, 3H), 2.49 - 2.21 (m, 3H), 2.20 - 1.92 (m, 7H), 1.91 - 1.58 (m, 4H)
224	ácido ((2-(((3S,6S,10aS)-3-((3S,4R)-3-ciano-4-fenilpirrolidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrololo[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)fosfónico O ácido ((2-(((3S,6S,10aS)-3-((3R,4S)-3-ciano-4-fenilpirrolidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrololo[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)fosfónico	 Pico de SFC 2 de bloque de construcción de pirrolidina se usó para síntesis y prueba biológica	653.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.11 (s, 1H), 8.03 (br. s., 1H), 7.96 - 7.88 (m, 1H), 7.61 - 7.59 (m, 1H), 7.43 - 7.29 (m, 5H), 5.87 - 5.68 (m, 1H), 5.07 - 4.98 (m, 1H), 4.74 - 4.64 (m, 1H), 4.57 - 4.38 (m, 2H), 4.10 - 3.92 (m, 1H), 3.88 - 3.67 (m, 2H), 3.66 - 3.48 (m, 2H), 2.40 - 2.17 (m, 2H), 2.11 - 1.93 (m, 6H), 1.91 - 1.76 (m, 2H), 1.74 - 1.57 (m, 2H)

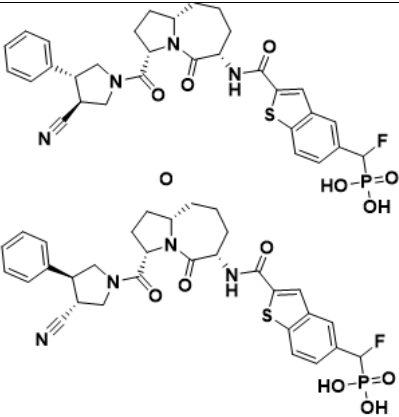
225	ácido ((2-(((3S,6S,10aS)-3-((3S,4R)-3-ciano-4-fenilpirrolidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrolo[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)fosfónico O ácido ((2-(((3S,6S,10aS)-3-((3R,4S)-3-ciano-4-fenilpirrolidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrolo[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)fosfónico O	 Pico de SFC 1 de bloque de construcción de pirrolidina se usó para síntesis y prueba biológica	653.1 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.15 - 8.07 (m, 1H), 8.03 (br. s., 1H), 7.98 - 7.90 (m, 1H), 7.60 - 7.58 (m, 1H), 7.46 - 7.28 (m, 5H), 5.90 - 5.73 (m, 1H), 5.07 - 4.99 (m, 1H), 4.68 - 4.59 (m, 1H), 4.48 - 4.39 (m, 1H), 4.22 - 4.17 (m, 1H), 4.15 - 4.06 (m, 1H), 3.96 - 3.73 (m, 1H), 3.69 - 3.37 (m, 3H), 2.41 - 2.19 (m, 2H), 2.12 - 1.93 (m, 6H), 1.92 - 1.76 (m, 2H), 1.74 - 1.57 (m, 2H)
226	ácido ((7-(((3S,6S,10aS)-3-((3R,4S)-3-ciano-4-fenilpirrolidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrolo[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)naftalen-2-il)fluorometil)fosfónico O ácido ((7-(((3S,6S,10aS)-3-((3S,4R)-3-ciano-4-		647.1 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.48 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.12 - 8.05 (m, 1H), 8.00 - 7.91 (m, 3H), 7.77 - 7.69 (m, 1H), 7.44 - 7.29 (m, 5H), 5.99 - 5.80 (m,

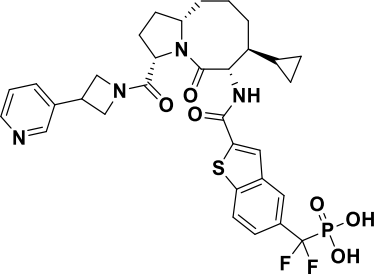
	fenilpirrolidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrololo[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)naftalen-2-il)fluorometil)fosfónico	Pico de SFC 2 de bloque de construcción de pirrolidina se usó para síntesis y prueba biológica		1H), 5.15 - 5.04 (m, 1H), 4.76 - 4.64 (m, 1H), 4.59 - 4.41 (m, 2H), 4.07 (dd, $J = 11.5, 8.1$ Hz, 0.5H), 3.96 (dd, $J = 11.7, 7.8$ Hz, 0.5H), 3.85 (t, $J = 9.5$ Hz, 0.5H), 3.80 - 3.50 (m, 3.5H), 2.42 - 2.18 (m, 2H), 2.13 - 1.94 (m, 6H), 1.93 - 1.76 (m, 2H), 1.76 - 1.59 (m, 2H)
227	ácido ((2-(((3S,6S,10aS)-3-(((3S,4R)-3-ciano-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)pirrolidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrololo[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)fosfónico O O ácido ((2-(((3S,6S,10aS)-3-((3R,4S)-3-ciano-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)pirrolidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrololo[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]	 Pico de SFC 2 de bloque de construcción de pirrolidina se usó para síntesis y prueba biológica	684.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.11 - 8.09 (m, 1H), 8.04 - 8.00 (m, 1H), 7.96 - 7.89 (m, 1H), 7.70 - 7.54 (m, 2H), 6.64 - 6.56 (m, 1H), 6.48 - 6.43 (m, 1H), 5.89 - 5.71 (m, 1H), 5.07 - 4.97 (m, 1H), 4.66 - 4.57 (m, 1H), 4.49 - 4.39 (m, 1H), 4.22

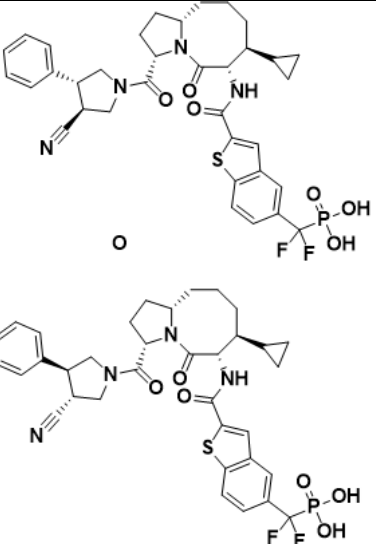
	tiofen-5-il)fluorometil)fosfónico			- 4.06 (m, 2H), 3.92 - 3.35 (m, 7H), 2.40 - 2.18 (m, 2H), 2.10 - 1.92 (m, 6H), 1.90 - 1.75 (m, 2H), 1.74 - 1.57 (m, 2H)
228	ácido ((2-(((3S,6S,10aS)-3-((3S,4R)-3-ciano-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)pirrolidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrolo[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)fosfónico O ácido ((2-(((3S,6S,10aS)-3-((3R,4S)-3-ciano-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)pirrolidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrolo[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)fosfónico O	 Pico de SFC 1 de bloque de construcción de pirrolidina se usó para síntesis y prueba biológica	684.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.11 (s, 1H), 8.02 (br. s., 1H), 7.96 - 7.89 (m, 1H), 7.67 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.60 - 7.58 (m, 1H), 6.58 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 6.47 - 6.39 (m, 1H), 5.89 - 5.68 (m, 1H), 5.04 - 4.97 (m, 1H), 4.69 - 4.65 (m, 1H), 4.56 - 4.39 (m, 2H), 4.07 - 3.56 (m, 5H), 3.56-3.54 (m, 3H), 2.39 - 2.19 (m, 2H), 2.12 - 1.94 (m, 6H), 1.91 - 1.76 (m, 2H), 1.74 - 1.57 (m, 2H)

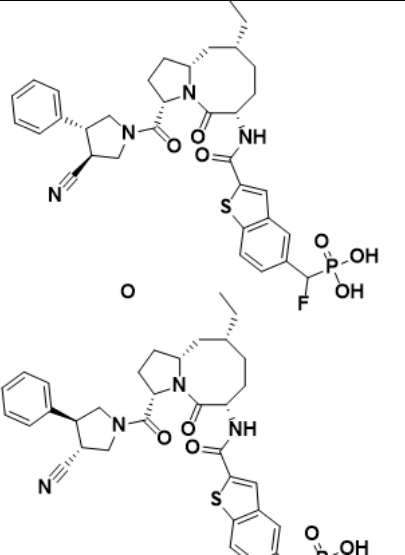
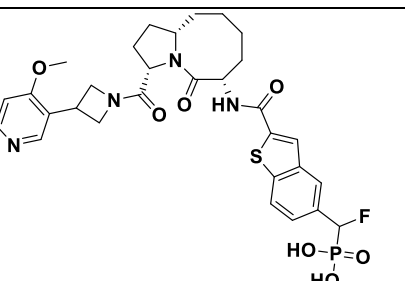
229	ácido ((2-(((3S,6S,10aS)-3-((<i>re/trans</i>)-7-ciano-6-fenil-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)fosfónico		679.1 ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.10 (s, 1H), 8.04 - 7.97 (m, 1H), 7.92 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.59 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.49 - 7.24 (m, 5H), 5.90 - 5.69 (m, 1H), 5.08 - 4.96 (m, 1H), 4.66 - 4.55 (m, 1H), 4.46 - 4.31 (m, 1H), 4.22 - 4.05 (m, 1H), 3.85 - 3.66 (m, 2H), 2.42 - 2.12 (m, 3H), 2.12 - 1.48 (m, 12H), 1.04 - 0.92 (m, 1H), 0.78 - 0.62 (m, 1H)
230	ácido ((2-(((3S,6S,10aS)-3-((<i>re/trans</i>)-3-ciano-4-(2-metoxipiridin-3-il)pirrolidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)fosfónico		684.1 ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.16 - 8.06 (m, 2H), 8.05 - 7.99 (m, 1H), 7.97 - 7.88 (m, 1H), 7.82 - 7.75 (m, 0.3H), 7.73 - 7.65 (m, 0.7H), 7.63 - 7.55 (m,

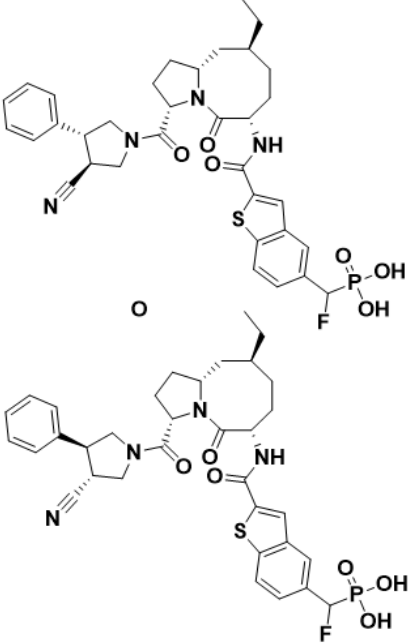
				1H), 7.03 - 6.94 (m, 1H), 5.87 - 5.69 (m, 1H), 5.09 - 4.98 (m, 1H), 4.72 - 4.61 (m, 1H), 4.49 - 4.36 (m, 1.5H), 4.13 - 3.58 (m, 8.5H), 2.41 - 2.18 (m, 2H), 2.12 - 1.93 (m, 6H), 1.92 - 1.75 (m, 2H), 1.74 - 1.58 (m, 2H)
231	ácido ((2- (((3S,6S,10aS)-3- ((<i>rel-trans</i>)-7-ciano-6- (3-metoxifenil)-4- azaespiro[2.4]heptan o-4-carbonil)-5- oxodecahidropirrol[1 ,2-a]azocin-6- il)carbamoil)benzo[b] tiofen-5- il)fluorometil)fosfónic o		709.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.14 - 8.07 (m, 1H), 8.05 - 7.98 (m, 1H), 7.93 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 7.59 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.33 - 7.22 (m, 1H), 7.07 - 7.00 (m, 1H), 6.99 - 6.94 (m, 1H), 6.90 - 6.82 (m, 1H), 5.91 - 5.70 (m, 1H), 5.05 - 4.96 (m, 1H), 4.67 - 4.55 (m, 1H), 4.45 - 4.33 (m, 1H), 4.20

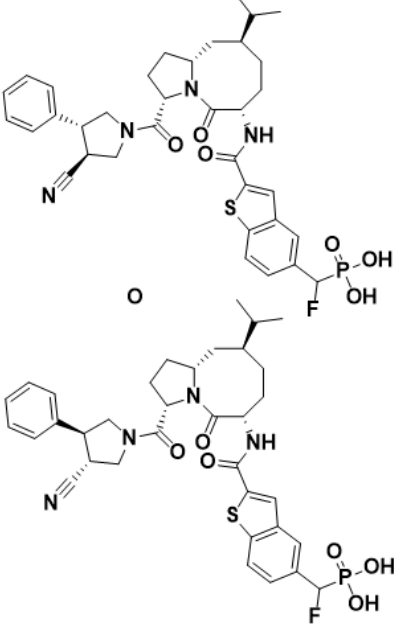
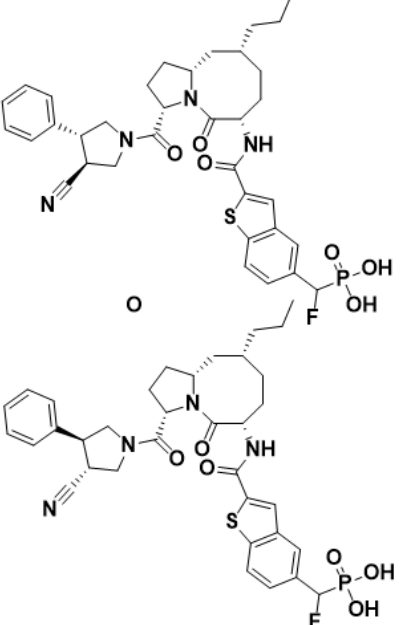
				- 4.06 (m, 1H), 3.83 - 3.68 (m, 5H), 2.43 - 2.12 (m, 3H), 2.08 - 1.73 (m, 9H), 1.71 - 1.53 (m, 2H), 1.38 - 1.24 (m, 1H), 1.02 - 0.93 (m, 1H), 0.79 - 0.65 (m, 1H)
232	ácido ((2-(((3S,6S,9aS)-3-((3S,4R)-3-ciano-4-fenilpirrolidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)fosfónico	 Pico de SFC 2 de bloque de construcción de pirrolidina se usó para síntesis y prueba biológica	639.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.08 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.98 - 7.92 (m, 1H), 7.63 - 7.57 (m, 1H), 7.46 - 7.30 (m, 5H), 5.90 - 5.73 (m, 1H), 4.83 - 4.72 (m, 2H), 4.53 - 4.33 (m, 1H), 4.14 - 3.95 (m, 2H), 3.89 - 3.49 (m, 4H), 2.39 - 2.25 (m, 1H), 2.25 - 2.06 (m, 2H), 2.06 - 1.97 (m, 2H), 1.97 - 1.78 (m, 5H)

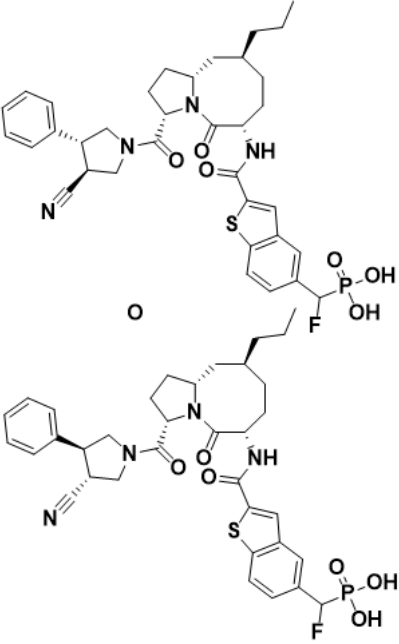
233	ácido ((2-(((3S,6S,7S,10aS)-7-ciclopropil-5-oxo-3-(3-(piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)decahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)difluorometil)fosfónico		673.1 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.63 - 8.50 (m, 1H), 8.48 - 8.41 (m, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.13 - 8.10 (m, 1H), 8.09 - 7.92 (m, 1H), 7.90 - 7.83 (m, 2H), 7.56 - 7.41 (m, 1H), 5.29 - 5.15 (m, 1H), 4.73 - 4.57 (m, 1H), 4.50 - 4.22 (m, 3H), 4.12 - 3.91 (m, 2H), 2.33 - 2.00 (m, 5H), 1.94 - 1.82 (m, 4H), 1.75 - 1.64 (m, 1H), 1.28 - 1.17 (m, 1H), 1.09 - 1.01 (m, 1H), 0.98 - 0.84 (m, 1H), 0.67 - 0.51 (m, 2H), 0.46 - 0.34 (m, 1H), 0.09 - -0.03 (m, 1H)
-----	--	--	---

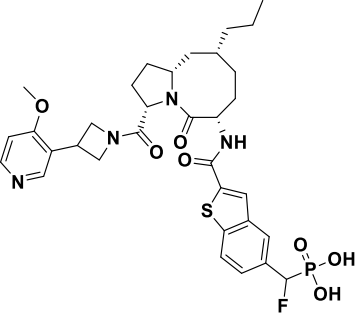
234	ácido ((2-(((3S,6S,7S,10aS)-3-((3R,4S)-3-ciano-4-fenilpirrolidina-1-carbonil)-7-ciclopropil-5-oxodecahidropirrololo[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)difluorometil)fosfónico O ácido ((2-(((3S,6S,7S,10aS)-3-((3S,4R)-3-ciano-4-fenilpirrolidina-1-carbonil)-7-ciclopropil-5-oxodecahidropirrololo[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)difluorometil)fosfónico	 Pico de SFC 2 de bloque de construcción de pirrolidina se usó para síntesis y prueba biológica	711.1 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.21 - 8.15 (m, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.06 - 7.95 (m, 1H), 7.74 - 7.63 (m, 1H), 7.45 - 7.28 (m, 5H), 5.29 - 5.19 (m, 1H), 4.72 - 4.62 (m, 1H), 4.54 - 4.38 (m, 2H), 4.13 - 3.92 (m, 1H), 3.89 - 3.49 (m, 4H), 2.43 - 2.15 (m, 3H), 2.14 - 1.79 (m, 6H), 1.75 - 1.63 (m, 1H), 1.29 - 1.13 (m, 1H), 0.98 - 0.83 (m, 1H), 0.65 - 0.50 (m, 2H), 0.46 - 0.34 (m, 1H), 0.08 - -0.04 (m, 1H)
-----	--	--	---

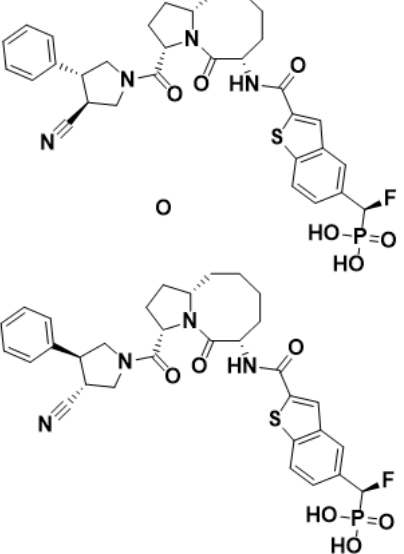
235	ácido ((2-(((3S,6S,9R,10aR)-3-((3S,4R)-3-ciano-4-fenilpirrolidina-1-carbonil)-9-etil-5-oxodecahidropirrololo[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)fosfónico O ácido ((2-(((3S,6S,9R,10aR)-3-((3R,4S)-3-ciano-4-fenilpirrolidina-1-carbonil)-9-etil-5-oxodecahidropirrololo[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)fosfónico O	 Pico de SFC 2 de bloque de construcción de pirrolidina se usó para síntesis y prueba biológica	681.1 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.14 - 7.87 (m, 3H), 7.60 - 7.58 (m, 1H), 7.43 - 7.29 (m, 5H), 5.90 - 5.67 (m, 1H), 5.09 - 4.98 (m, 1H), 4.75 - 4.65 (m, 1H), 4.58 - 4.40 (m, 2H), 4.09 - 3.90 (m, 1H), 3.88 - 3.47 (m, 4H), 2.39 - 2.22 (m, 2H), 2.16 - 1.83 (m, 6H), 1.70 - 1.48 (m, 3H), 1.39 - 1.33 (m, 2H), 1.02 - 0.92 (m, 3H)
236	ácido (fluoro(2-(((3S,6S,10aS)-3-(3-(4-metoxipiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrololo[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		645.1 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.50 - 8.22 (m, 2H), 8.13 - 7.73 (m, 3H), 7.66 - 7.49 (m, 1H), 7.35 - 7.17 (m, 1H), 5.81 - 5.56 (m, 1H), 5.05 - 4.93 (m, 1H), 4.70 - 4.59 (m, 1H), 4.50 - 4.37 (m, 2H), 4.36

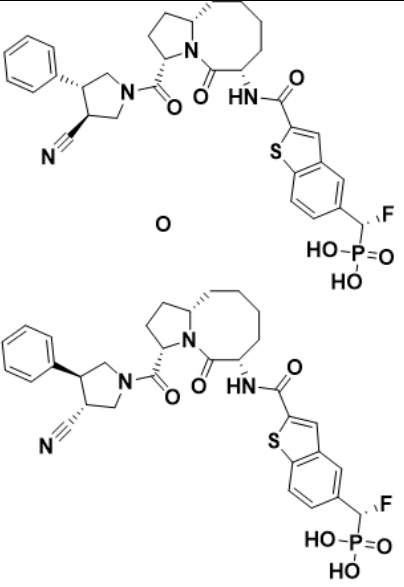
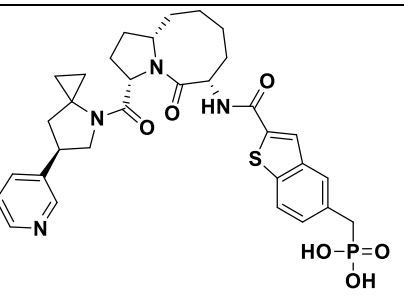
				- 4.28 (m, 1H), 4.21 - 4.13 (m, 1H), 4.10 - 4.02 (m, 2H), 3.99 (s, 2H), 2.35 - 2.14 (m, 2H), 2.13 - 1.56 (m, 1H)
237	ácido ((2- (((3S,6S,9S,10aR)-3- ((3R,4S)-3-ciano-4- fenilpirrolidina-1- carbonil)-9-etil-5- oxodecahidropirrol[1 ,2-a]azocin-6- il)carbamoil)benzo[b] tiofen-5- il)fluorometil)fosfónico O O ácido ((2- (((3S,6S,9S,10aR)-3- ((3S,4R)-3-ciano-4- fenilpirrolidina-1- carbonil)-9-etil-5- oxodecahidropirrol[1 ,2-a]azocin-6- il)carbamoil)benzo[b] tiofen-5- il)fluorometil)fosfónico O	 Pico de SFC 2 de bloque de construcción de pirrolidina se usó para síntesis y prueba biológica	681.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.11 - 8.01 (m, 2H), 7.93 - 7.90 (m, 1H), 7.64 - 7.56 (m, 1H), 7.45 - 7.30 (m, 5H), 5.83 - 5.67 (m, 1H), 4.84 - 4.78 (m, 1H), 4.71 - 4.65 (m, 1H), 4.59 - 4.42 (m, 2H), 4.11 - 3.93 (m, 1H), 3.86 - 3.50 (m, 4H), 2.46 - 2.29 (m, 1H), 2.21- 2.16 (m, 1H), 2.13 - 2.02 (m, 1H), 2.00 - 1.91 (m, 1H), 1.88 - 1.62 (m, 5H), 1.46 - 1.32 (m, 4H), 0.99 - 0.93 (m, 3H)

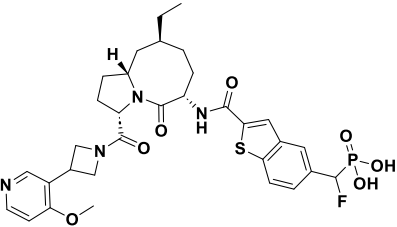
238	ácido ((2-(((3S,6S,9S,10aR)-3-((3R,4S)-3-ciano-4-fenilpirrolidina-1-carbonil)-9-isopropil-5-oxodecahidropirrololo[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)fosfónico O ácido ((2-(((3S,6S,9S,10aR)-3-((3S,4R)-3-ciano-4-fenilpirrolidina-1-carbonil)-9-isopropil-5-oxodecahidropirrololo[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)fosfónico O	 Pico de SFC 2 de bloque de construcción de pirrolidina se usó para síntesis y prueba biológica	695.1 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.12 - 7.87 (m, 3H), 7.64 - 7.53 (m, 1H), 7.44 - 7.27 (m, 5H), 5.89 - 5.68 (m, 1H), 4.82 - 4.75 (m, 1H), 4.71 - 4.61 (m, 1H), 4.56 - 4.38 (m, 2H), 4.11 - 3.92 (m, 1H), 3.86 - 3.51 (m, 4H), 2.45 - 2.27 (m, 1H), 2.26 - 1.99 (m, 3H), 1.93 - 1.63 (m, 6H), 1.58 - 1.42 (m, 2H), 0.97 - 0.88 (m, 6H)
239	ácido ((2-(((3S,6S,9R,10aR)-3-((3S,4R)-3-ciano-4-fenilpirrolidina-1-carbonil)-5-oxo-9-propildecadropirrololo[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)fosfónico O ácido ((2-(((3S,6S,9R,10aR)-3-((3R,4S)-3-ciano-4-fenilpirrolidina-1-carbonil)-5-oxo-9-propildecadropirrololo[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)fosfónico O		695.1 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.15 - 7.98 (m, 2H), 7.93 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.60 - 7.58 (m, 1H), 7.44 - 7.28 (m, 5H), 5.91 - 5.65 (m, 1H), 5.04 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 4.75 - 4.66 (m, 1H), 4.57 - 4.37 (m,

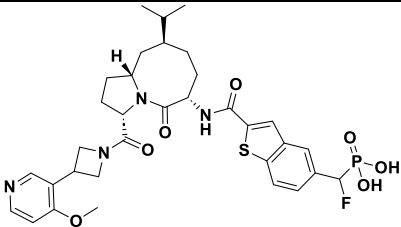
	il)fluorometil)fosfónico	Pico de SFC 2 de bloque de construcción de pirrolidina se usó para síntesis y prueba biológica		2H), 4.10 - 3.93 (m, 1H), 3.86 - 3.48 (m, 4H), 2.38 - 2.20 (m, 2H), 2.14 - 1.82 (m, 6H), 1.73 - 1.61 (m, 2H), 1.57 - 1.50 (m, 1H), 1.45 - 1.30 (m, 4H), 0.96 - 0.92 (m, 3H)
240	ácido ((2-(((3S,6S,9S,10aR)-3-((3S,4R)-3-ciano-4-fenilpirrolidina-1-carbonil)-5-oxo-9-propildecahidropirrolo [1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)fosfónico ácido ((2-(((3S,6S,9S,10aR)-3-((3R,4S)-3-ciano-4-fenilpirrolidina-1-carbonil)-5-oxo-9-propildecahidropirrolo [1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)fosfónico	 Pico de SFC 2 de bloque de construcción de pirrolidina se usó para síntesis y prueba biológica	695.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.12 - 8.01 (m, 2H), 7.95 - 7.92 (m, 1H), 7.60 - 7.58 (m, 1H), 7.45 - 7.28 (m, 5H), 5.90 - 5.71 (m, 1H), 4.84 - 4.81 (m, 1H), 4.71 - 4.63 (m, 1H), 4.58 - 4.42 (m, 2H), 4.12 - 3.93 (m, 1H), 3.87 - 3.47 (m, 4H), 2.44 - 2.24 (m, 1H), 2.24 - 1.91 (m, 4H), 1.87 - 1.77 (m, 3H), 1.72 - 1.61 (m, 1H), 1.47 - 1.26 (m, 6H), 0.97 - 0.89 (m, 3H)

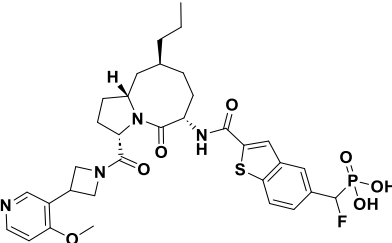
241	ácido (fluoro(2-(((3S,6S,9R,10aR)-3-(3-(4-metoxipiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxo-9-propildecahidropirroló [1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		687.1 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.40 - 8.26 (m, 2H), 8.13 - 7.96 (m, 2H), 7.88 - 7.83 (m, 1H), 7.67 - 7.58 (m, 1H), 7.11 - 6.97 (m, 1H), 5.74 - 5.55 (m, 1H), 5.09 - 5.01 (m, 1H), 4.63 - 4.59 (m, 1H), 4.52 - 4.37 (m, 4H), 4.34 - 4.19 (m, 1H), 4.14 - 4.05 (m, 1H), 3.94 - 3.91 (m, 3H), 2.34 - 2.19 (m, 2H), 2.13 - 1.76 (m, 6H), 1.71 - 1.59 (m, 2H), 1.56 - 1.28 (m, 5H), 0.94 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H)
-----	---	--	--

242	ácido ((R)-(2-(((3S,6S,10aS)-3-((3R,4S)-3-ciano-4-fenilpirrolidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)fosfónico O ácido ((R)-(2-(((3S,6S,10aS)-3-((3S,4R)-3-ciano-4-fenilpirrolidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)fosfónico O	 Pico de SFC 2 de bloque de construcción de pirrolidina se usó para síntesis y prueba biológica	653.2 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.14 - 8.09 (m, 1H), 8.06 - 8.00 (m, 1H), 7.99 - 7.91 (m, 1H), 7.63 - 7.55 (m, 1H), 7.46 - 7.29 (m, 5H), 5.93 - 5.73 (m, 1H), 5.09 - 4.99 (m, 1H), 4.75 - 4.63 (m, 1H), 4.58 - 4.37 (m, 2H), 4.12 - 3.91 (m, 1H), 3.89 - 3.65 (m, 2H), 3.63 - 3.49 (m, 2H), 2.43 - 2.15 (m, 2H), 2.12 - 1.90 (m, 6H), 1.90 - 1.78 (m, 2H), 1.73 - 1.59 (m, 2H)
-----	---	--	--

243	ácido ((R)-(2-(((3S,6S,10aS)-3-((3R,4S)-3-ciano-4-fenilpirrolidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrololo[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)fosfónico O ácido ((R)-(2-(((3S,6S,10aS)-3-((3S,4R)-3-ciano-4-fenilpirrolidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrololo[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)fosfónico O	 Pico de SFC 2 de bloque de construcción de pirrolidina se usó para síntesis y prueba biológica	653.2 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.14 - 8.09 (m, 1H), 8.06 - 7.99 (m, 1H), 7.98 - 7.91 (m, 1H), 7.63 - 7.53 (m, 1H), 7.43 - 7.30 (m, 5H), 5.93 - 5.73 (m, 1H), 5.09 - 4.96 (m, 1H), 4.75 - 4.62 (m, 1H), 4.59 - 4.38 (m, 2H), 4.11 - 3.93 (m, 1H), 3.88 - 3.67 (m, 2H), 3.64 - 3.50 (m, 2H), 2.42 - 2.17 (m, 2H), 2.11 - 1.95 (m, 6H), 1.91 - 1.76 (m, 2H), 1.75 - 1.59 (m, 2H)
244	ácido ((2-(((3S,6S,10aS)-5-oxo-3-((R)-6-(piridin-3-il)-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)decahidropirrololo[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		637.3 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.78 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.60 - 8.53 (m, 1H), 8.46 - 8.39 (m, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.82 - 7.74 (m, 2H)

				7.37 – 7.29 (m, 2H), 4.99 – 4.87 (m, 1H), 4.55 – 4.44 (m, 1H), 4.26 – 4.19 (m, 1H), 4.18 – 4.09 (m, 1H), 3.84 – 3.77 (m, 1H), 3.61 – 3.55 (m, 1H), 3.09 (d, J = 21.2 Hz, 2H), 2.34 – 2.21 (m, 1H), 2.19 – 2.07 (m, 2H), 2.06 – 1.93 (m, 3H), 1.91 – 1.68 (m, 6H), 1.66 – 1.44 (m, 4H), 0.52 – 0.38 (m, 2H)
245	ácido ((2- (((3S,6S,9S,10aR)-9- etil-3-(3-(4- metoxipiridin-3- il)azetidina-1- carbonil)-5- oxodecahidropirrol[1 ,2-a]azocin-6- il)carbamoil)benzo[b] tiofen-5- il)fluorometil)fosfónic o		673.1	1H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.40 - 8.23 (m, 2H), 8.09 - 7.91 (m, 2H), 7.87 - 7.76 (m, 1H), 7.66 - 7.54 (m, 1H), 7.14 - 6.99 (m, 1H), 5.72 - 5.56 (m, 1H), 4.71 - 4.58 (m,

				2H), 4.50 - 4.36 (m, 3H), 4.35 - 4.19 (m, 1H), 4.14 - 4.00 (m, 2H), 3.95 - 3.90 (m, 3H), 2.36 - 2.26 (m, 1H), 2.24 - 1.92 (m, 4H), 1.88 - 1.60 (m, 5H), 1.44 - 1.32 (m, 3H), 1.00 - 0.89 (m, 3H)
246	ácido (fluoro(2- (((3S,6S,9S,10aR)-9- isopropil-3-(3-(4- metoxipiridin-3- il)azetidina-1- carbonil)-5- oxodecahidropirrol[1 ,2-a]azocin-6- il)carbamoil)benzo[b] tiofen-5- il)metil)fosfónico		687.1	1H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.38 - 8.29 (m, 2H), 8.11 - 8.02 (m, 2H), 7.83 - 7.69 (m, 2H), 7.10 - 7.04 (m, 1H), 5.68 - 5.54 (m, 1H), 4.77 - 4.57 (m, 3H), 4.49 - 4.36 (m, 3H), 4.34 - 4.21 (m, 1H), 4.15 - 4.06 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.38 - 2.28 (m, 1H), 2.25 - 2.12 (m, 2H), 2.10 - 1.99 (m, 1H), 1.89 - 1.73 (m, 4H), 1.73 - 1.62 (m, 2H), 1.58

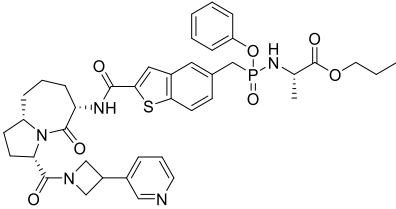
				- 1.42 (m, 2H), 0.93 - 0.88 (m, 6H)
247	ácido (fluoro(2-(((3S,6S,9S,10aR)-3-(3-(4-metoxipiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxo-9-propildecahidropirrolo[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		687.1	1H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.39 - 8.25 (m, 2H), 8.12 - 8.01 (m, 2H), 7.83 - 7.67 (m, 2H), 7.10 - 7.05 (m, 1H), 5.69 - 5.51 (m, 1H), 4.95 - 4.88 (m, 2H), 4.73 - 4.57 (m, 1H), 4.49 - 4.20 (m, 4H), 4.17 - 4.06 (m, 1H), 3.97 - 3.93 (m, 3H), 2.38 - 2.26 (m, 1H), 2.24 - 2.08 (m, 2H), 2.07 - 1.88 (m, 2H), 1.86 - 1.72 (m, 4H), 1.75 - 1.61 (m, 1H), 1.46 - 1.26 (m, 5H), 0.95 - 0.91 (m, 3H)

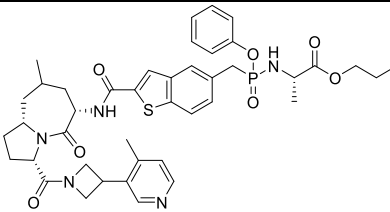
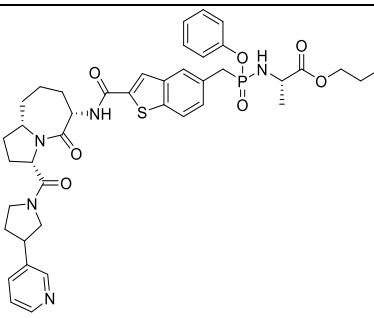
Compuestos preparados de conformidad con el Esquema General 1: Ésteres de Fosfonato

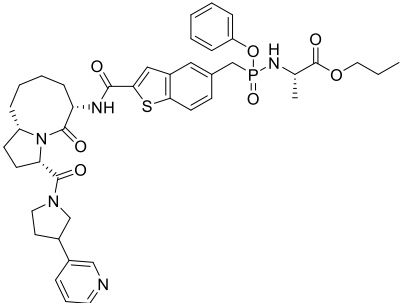
- Los siguientes compuestos en el Cuadro **108** se prepararon de conformidad con el procedimiento representativo descrito anteriormente para la síntesis de (difluoro(2-(((3S,6S,10aS)-3-(metil(fenil)carbamoil)-5-oxodecahidropirrolo[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)-1H-indol-5-il)metil)ácido fosfónico y utilizando los materiales de partida y modificaciones apropiados.

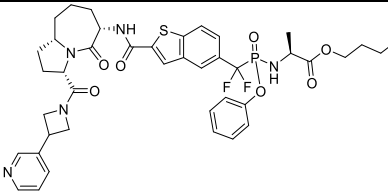
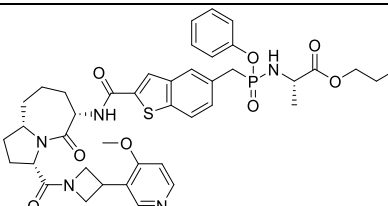
CUADRO 108

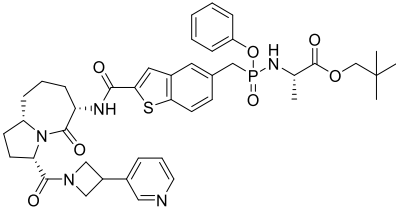
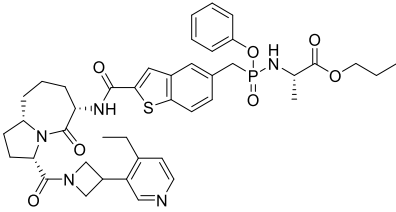
Compuesto	Nombre	Estructura	LCMS [M+H] +	NMR
248	((difluoro(2-(((3S,6S,9aS)-5-oxo-3-(3-(piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)octahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de isopropilo		808.2	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.10 - 8.83 (m, 1H), 8.78 - 8.69 (m, 1H), 8.45 (m, 1H), 8.19 - 7.99 (m, 2H), 7.97 - 7.83 (m, 2H), 7.82 - 7.63 (m, 2H), 7.31 - 7.28 (m, 1H), 7.18 - 7.08 (m, 3H), 5.07 - 4.94 (m, 1H), 4.89 - 4.78 (m, 1H), 4.76 - 4.69 (m, 1H), 4.57 - 4.45 (m, 2H), 4.29 - 4.08 (m, 2H), 4.06 - 3.86 (m, 3H), 2.35 - 2.25 (m, 1H), 2.20 - 2.13 (m, 1H), 2.12 - 1.99 (m, 4H), 1.98 - 1.76 (m, 4H), 1.39 - 1.30 (m, 3H), 1.27 - 1.16 (m, 6H)
249	bis(2,2-dimetilpropanoato) de (((difluoro(2-(((3S,6S)-3-(3-morfolinoazetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosforil)bis(oxi))bis(metileno)		855.3	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.17 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 8.13 - 8.05 (m, 1H), 7.64 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.82 - 5.69 (m, 4H), 4.77 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.63 - 4.48 (m, 2H), 4.43 - 4.27 (m, 1H), 4.17 - 4.05 (m, 2H), 3.96 - 3.82 (m,

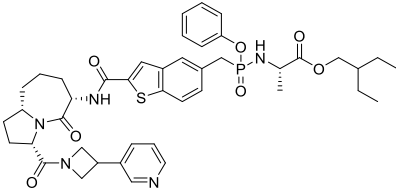
				1H), 3.72 (td, J = 4.4, 13.6 Hz, 4H), 3.30 - 3.22 (m, 1H), 2.46 (s, 4H), 2.37 - 2.27 (m, 1H), 2.11 (d, J = 18.0 Hz, 3H), 1.99 - 1.82 (m, 6H), 1.22 - 1.17 (m, 18H)
250	(((2-(((3S,6S,9aS)-5-oxo-3-(3-(piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)octahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo		772.6	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.70 - 8.54 (m, 2H), 8.08 - 7.85 (m, 1H), 7.84 - 7.75 (m, 3H), 7.74 - 7.63 (m, 1H), 7.53 - 7.44 (m, 1H), 7.44 - 7.37 (m, 1H), 7.33 - 7.27 (m, 2H), 7.19 - 7.10 (m, 3H), 4.73 - 4.63 (m, 2H), 4.61 - 4.52 (m, 1H), 4.27 - 4.15 (m, 1H), 4.07 - 3.88 (m, 5H), 3.52 - 3.31 (m, 3H), 3.27 - 3.08 (m, 1H), 2.98 - 2.84 (m, 2H), 2.34 - 2.14 (m, 2H), 2.10 - 2.00 (m, 3H), 1.97 - 1.92 (m, 1H), 1.86 - 1.68 (m, 2H), 1.63 - 1.50 (m, 2H), 1.47 - 1.40 (m, 1H), 1.16 (dd, J = 7.2, 10.4 Hz, 3H), 0.92 - 0.82 (m, 3H)

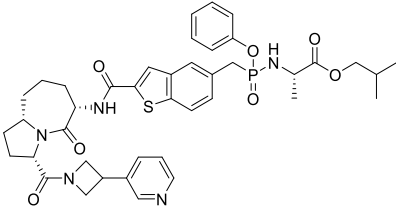
251	(((2-(((3S,6S,9aR)-8-metil-3-(3-(4-metilpiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo		800.4	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.88 - 8.81 (m, 1H), 8.66 - 8.54 (m, 1H), 8.09 - 7.99 (m, 1H), 7.95 - 7.83 (m, 3H), 7.54 - 7.44 (m, 1H), 7.37 - 7.27 (m, 2H), 7.16 (t, J = 8.4 Hz, 3H), 5.04 - 4.92 (m, 1H), 4.77 - 4.72 (m, 1H), 4.66 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.59 - 4.52 (m, 1H), 4.49 - 4.41 (m, 1H), 4.41 - 4.33 (m, 1H), 4.22 - 4.05 (m, 2H), 3.98 - 3.81 (m, 3H), 3.58 - 3.45 (m, 2H), 2.57 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 2.32 (m, 1H), 2.14 - 1.89 (m, 5H), 1.86 - 1.76 (m, 1H), 1.69 - 1.49 (m, 4H), 1.26 - 1.21 (m, 1H), 1.14 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 1.07 (m, 4H), 0.87 (t, J = 7.2 Hz, 3H)
252	(((2-(((3S,6S,9aS)-5-oxo-3-(3-(piridin-3-il)pirrolidina-1-carbonil)octahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo		786.4	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.81 - 8.50 (m, 2H), 8.19 - 7.96 (m, 1H), 7.92 - 7.76 (m, 3H), 7.67 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.54 - 7.30 (m, 4H), 7.21 - 7.11 (m, 3H), 4.83 - 4.68 (m,

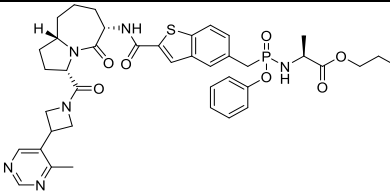
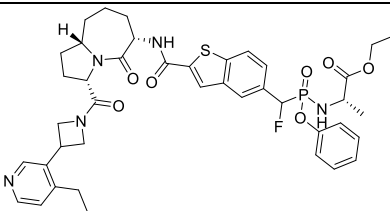
				2H), 4.39 - 4.13 (m, 1H), 4.01 - 3.86 (m, 4H), 3.75 - 3.60 (m, 1H), 3.54 - 3.40 (m, 3H), 3.33 - 3.10 (m, 1H), 2.56 - 2.40 (m, 1H), 2.33 - 2.25 (m, 1H), 2.22 - 2.18 (m, 1H), 2.12 - 2.03 (m, 4H), 1.96 - 1.83 (m, 3H), 1.79 - 1.68 (m, 2H), 1.66 - 1.48 (m, 1H), 1.23 - 1.12 (m, 3H), 0.89 (d, $J = 7.4$ Hz, 3H)
253	(((2-(((3S,6S,10aS)-5-oxo-3-(3-(piridin-3-il)pirrolidina-1-carbonil)decahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo		800.5	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.54 - 8.36 (m, 2H), 7.79 - 7.66 (m, 3H), 7.60 - 7.30 (m, 3H), 7.25 - 7.20 (m, 3H), 7.16 - 7.02 (m, 3H), 5.13 - 5.02 (m, 1H), 4.65 - 4.49 (m, 1H), 4.34 - 4.06 (m, 2H), 3.96 - 3.73 (m, 4H), 3.51 - 3.31 (m, 4H), 3.25 - 3.01 (m, 1H), 2.42 - 2.18 (m, 2H), 2.14 - 1.94 (m, 7H), 1.79 - 1.58 (m, 3H), 1.47 (s, 2H), 1.12 - 1.03 (m, 3H), 0.88 - 0.76 (m, 3H)

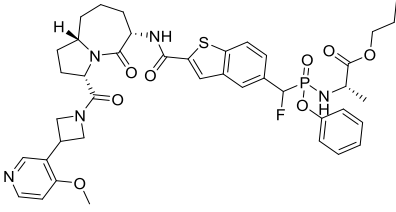
254	((difluoro(2-(((3S,6S,9aS)-5-oxo-3-(3-(piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)octahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de butilo		822.0 ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.84 - 9.12 (m, 1H), 8.69 - 8.82 (m, 1H), 8.44 - 8.54 (m, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.74 - 7.99 (m, 4H), 7.65 - 7.74 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.05 - 7.19 (m, 3H), 4.64 - 4.91 (m, 3H), 4.50 (m, 2H), 4.11 (m, 3H), 3.96 (m, 3H), 2.24 - 2.35 (m, 1H), 2.02 - 2.21 (m, 5H), 1.82 - 1.97 (m, 3H), 1.59 (s, 2H), 1.26 - 1.41 (m, 6H), 0.91 (m, 3H)
255	(((2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-metoxipiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo		802.2 ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.71 - 8.52 (m, 2H), 8.05 - 7.94 (m, 1H), 7.92 - 7.79 (m, 2H), 7.65 - 7.43 (m, 2H), 7.36 - 7.26 (m, 2H), 7.21 - 7.09 (m, 3H), 4.72 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.58 - 4.51 (m, 1H), 4.43 (s, 1H), 4.35 (s, 1H), 4.20 - 4.12 (m, 5H), 4.07 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.00 - 3.78 (m, 3H), 3.64 - 3.39 (m, 2H), 2.40 - 2.23 (m, 1H), 2.20 -

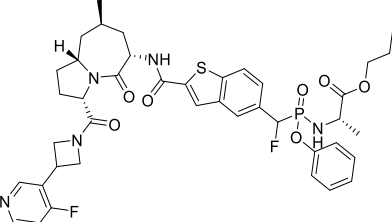
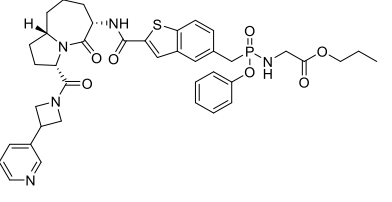
				1.73 (m, 10H), 1.61 - 1.45 (m, 2H), 1.17 - 1.07 (m, 3H), 0.92 - 0.79 (m, 3H)
256	(((2-(((3S,6S,9aS)-5-oxo-3-(3-(piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)octahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de neopentilo		800.2	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.02 - 8.82 (m, 1H), 8.79 - 8.69 (m, 1H), 8.50 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.89 - 7.73 (m, 5H), 7.47 - 7.38 (m, 1H), 7.33 - 7.29 (m, 1H), 7.15 (d, J = 8.0 Hz, 3H), 4.84 - 4.68 (m, 3H), 4.56 - 4.46 (m, 2H), 4.27 - 4.15 (m, 1H), 4.10 - 4.02 (m, 1H), 3.99 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.81 - 3.75 (m, 1H), 3.67 - 3.62 (m, 1H), 3.52 - 3.48 (m, 1H), 3.44 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 2.34 - 2.26 (m, 1H), 2.20 - 2.03 (m, 5H), 1.97 - 1.70 (m, 4H), 1.22 - 1.15 (m, 3H), 0.89 - 0.86 (m, 9H)
257	(((2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-etilpiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo		800.3	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.13 - 8.82 (m, 1H), 8.63 - 8.52 (m, 1H), 8.19 - 7.89 (m, 1H), 7.60 - 7.51 (m, 1H), 7.87 - 7.50 (m, 3H), 7.48 - 7.35 (m, 1H), 7.32 - 7.28 (m,

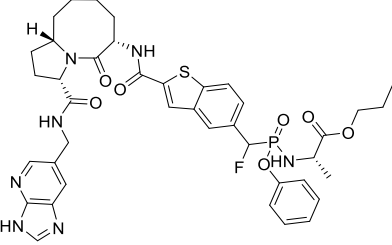
				1H), 7.20 - 7.08 (m, 3H), 5.08 - 4.90 (m, 1H), 4.86 - 4.61 (m, 2H), 4.54 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 4.45 - 4.35 (m, 1H), 4.28 - 4.17 (m, 1H), 4.09 - 3.89 (m, 7H), 3.74 - 3.63 (m, 1H), 3.51 - 3.40 (m, 2H), 2.80 - 2.67 (m, 2H), 2.33 - 2.12 (m, 2H), 2.11 - 1.97 (m, 4H), 1.93 - 1.79 (m, 3H), 1.64 - 1.51 (m, 2H), 1.31 - 1.21 (m, 3H), 1.31 - 1.12 (m, 3H), 0.93 - 0.83 (m, 3H)
258	(((2-(((3S,6S,9aS)-5-oxo-3-(3-(piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)octahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de 2-etilbutilo		814.3	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.60 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 7.98 - 7.76 (m, 4H), 7.73 - 7.64 (m, 1H), 7.50 - 7.42 (m, 1H), 7.41 - 7.34 (m, 1H), 7.32 - 7.27 (m, 2H), 7.20 - 7.10 (m, 3H), 4.72 - 4.40 (m, 4H), 4.21 (m, 1H), 4.10 - 3.98 (m, 2H), 3.97 - 3.93 (m, 2H), 3.92 - 3.86 (m, 1H), 3.51 - 3.40 (m, 2H), 3.36 - 3.10 (m, 1H), 2.33 - 2.26 (m, 1H), 2.25 - 2.19 (m, 1H),

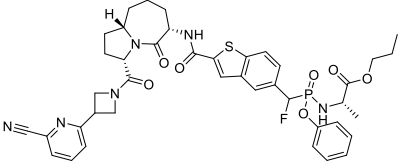
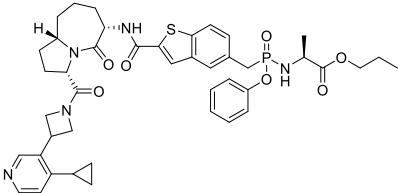
				2.10 - 2.03 (m, 4H), 1.96 (t, J = 10.0 Hz, 2H), 1.85 - 1.70 (m, 2H), 1.48 - 1.41 (m, 1H), 1.34 - 1.28 (m, 4H), 1.26 (s, 3H), 0.88 - 0.82 (m, 6H)
259	(((2-(((3S,6S,9aS)-5-oxo-3-(3-(piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)octahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de isobutilo		786.4	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.66 - 8.56 (m, 1H), 8.09 - 7.96 (m, 1H), 7.91 - 7.76 (m, 3H), 7.72 - 7.59 (m, 1H), 7.56 - 7.45 (m, 1H), 7.44 - 7.37 (m, 1H), 7.33 - 7.28 (m, 2H), 7.21 - 7.10 (m, 3H), 4.79 - 4.71 (m, 1H), 4.70 - 4.61 (m, 1H), 4.60 - 4.51 (m, 1H), 4.50 - 4.40 (m, 1H), 4.25 - 4.16 (m, 1H), 4.04 - 3.88 (m, 3H), 3.85 - 3.71 (m, 2H), 3.52 - 3.39 (m, 2H), 3.37 - 3.25 (m, 1H), 2.31 - 2.19 (m, 2H), 2.10 - 2.01 (m, 4H), 1.98 - 1.91 (m, 3H), 1.88 - 1.82 (m, 2H), 1.21 - 1.13 (m, 3H), 0.90 - 0.83 (m, 6H)

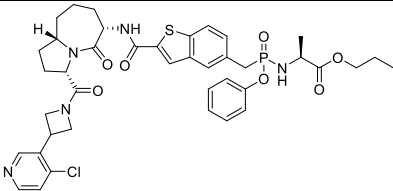
260	(((2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-metilpirimidin-5-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo		787.1	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.08 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 8.92 - 8.71 (m, 1H), 7.88 - 7.77 (m, 3H), 7.67 - 7.61 (m, 1H), 7.49 - 7.38 (m, 1H), 7.32 - 7.28 (m, 1H), 7.18 - 7.09 (m, 3H), 5.10 - 4.77 (m, 1H), 4.75 - 4.61 (m, 2H), 4.59 - 4.40 (m, 1H), 4.34 - 4.25 (m, 1H), 4.17 - 4.08 (m, 1H), 4.03 - 3.88 (m, 4H), 3.55 - 3.18 (m, 3H), 2.53 (d, J = 5.6 Hz, 3H), 2.34 - 2.13 (m, 2H), 2.12 - 1.99 (m, 4H), 1.931.91 (m, 2H), 1.83 (s, 1H), 1.76 - 1.66 (m, 1H), 1.62 - 1.50 (m, 2H), 1.20 - 1.12 (m, 3H), 0.92 - 0.82 (m, 3H)
261	(((2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-etilpiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo		818.3	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.76 - 8.61 (m, 1H), 8.42 - 8.33 (m, 1H), 8.15 - 7.94 (m, 3H), 7.70 - 7.58 (m, 1H), 7.38 - 7.29 (m, 3H), 7.24 - 7.14 (m, 3H), 6.21 - 5.99 (m, 1H), 4.99 - 4.93 (m, 1H), 4.78 - 4.70 (m, 2H), 4.63 -

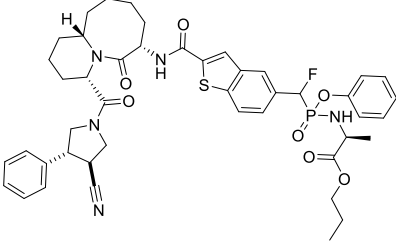
				4.49 (m, 2H), 4.45 - 4.37 (m, 1H), 4.32 - 4.24 (m, 1H), 4.16 - 4.06 (m, 2H), 4.00 - 3.93 (m, 1H), 3.88 - 3.79 (m, 1H), 2.71 - 2.65 (m, 2H), 2.32 - 1.98 (m, 6H), 1.93 - 1.80 (m, 4H), 1.61 - 1.48 (m, 2H), 1.30 - 1.20 (m, 6H), 0.93 - 0.83 (m, 3H)
262	((fluoro(2- (((3S,6S,9aS)-3-(3- (4-metoxipiridin-3- il)azetidina-1- carbonil)-5- oxooctahidro-1H- pirrolo[1,2-a]azepin- 6- il)carbamoil)benzo[b] tiofen-5- il)metil)(fenoxi)fosfori l)-L-alaninato de propilo		820.7	¹ H NMR (400 MHz, ACETONITRIL O-d ₃) δ 8.62 - 8.49 (m, 2H), 8.07 - 7.91 (m, 3H), 7.90 - 7.73 (m, 1H), 7.65 - 7.56 (m, 1H), 7.37 - 7.14 (m, 5H), 6.14 - 5.93 (m, 1H), 4.67 - 4.60 (m, 1H), 4.59 - 4.49 (m, 2H), 4.39 - 4.22 (m, 2H), 4.06 (s, 5H), 4.00 - 3.78 (m, 4H), 2.24 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 2.05 - 1.98 (m, 3H), 1.87 (d, J = 15.6 Hz, 3H), 1.79 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 1.65 - 1.49 (m, 3H), 1.23 - 1.17 (m, 2H), 1.08 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 0.88 - 0.82 (m, 3H)

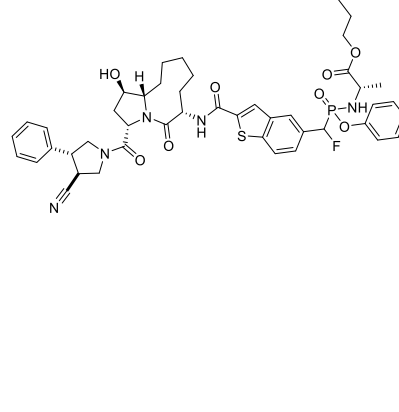
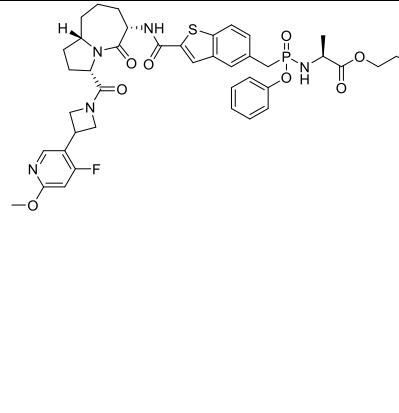
263	((fluoro(2-(((3S,6S,8S,9aR)-3-(3-(4-fluoropiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-8-metil-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo		822.2 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.14 - 8.98 (m, 1H), 8.78 - 8.61 (m, 1H), 8.03 - 7.95 (m, 1H), 7.92 - 7.85 (m, 1H), 7.83 - 7.74 (m, 1H), 7.62 - 7.47 (m, 2H), 7.41 - 7.31 (m, 2H), 7.30 - 7.28 (m, 1H), 7.25 - 7.18 (m, 2H), 7.13 - 7.05 (m, 1H), 6.09 - 5.87 (m, 1H), 5.07 - 4.85 (m, 2H), 4.73 - 4.61 (m, 1H), 4.55 - 4.45 (m, 1H), 4.40 - 4.26 (m, 1H), 4.22 - 4.12 (m, 3H), 4.10 - 3.97 (m, 2H), 3.76 - 3.56 (m, 1H), 2.37 - 2.22 (m, 2H), 2.16 - 2.03 (m, 4H), 2.02 - 1.91 (m, 2H), 1.68 - 1.51 (m, 3H), 1.34 - 1.26 (m, 5H), 1.13 (m, 1H), 0.95 - 0.83 (m, 3H)
264	(((2-(((3S,6S,9aS)-5-oxo-3-(3-(piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)octahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)glicinato de propilo		758.3 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.49 - 8.67 (m, 2H) 7.85 - 7.95 (m, 1H) 7.75 - 7.84 (m, 2H) 7.61 - 7.75 (m, 2H) 7.47 (m, 1H) 7.29 - 7.41 (m, 2H) 7.14 (m, 3H) 4.41 - 4.71 (m, 4H) 4.19 (m, 1H)

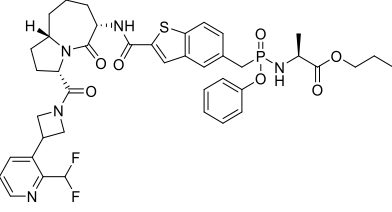
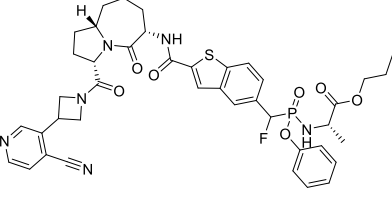
				3.99 - 4.07 (m, 2H) 3.88 - 3.98 (m, 2H) 3.69 - 3.78 (m, 1H) 3.44 - 3.60 (m, 3H) 3.04 - 3.16 (m, 1H) 2.14 - 2.32 (m, 2H) 2.05 (s, 4H) 1.90 - 1.98 (m, 2H) 1.79 - 1.84 (m, 1H) 1.55 - 1.63 (m, 3H) 0.88 (m, 3H)
265	(((2-(((3S,6S,10aS)-3-(((3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)metil)carbamoil)-5-oxodecahidropirrololo[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo		818.0	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.99 (s, 1H), 8.61 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.15 - 8.04 (m, 2H), 8.02 - 7.94 (m, 1H), 7.64 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.39 - 7.29 (m, 2H), 7.27 - 7.13 (m, 3H), 6.19 - 6.01 (m, 1H), 5.04 - 4.99 (m, 1H), 4.82 - 4.76 (m, 1H), 4.52 - 4.40 (m, 3H), 4.00 - 3.95 (m, 1H), 3.95 - 3.86 (m, 1H), 3.85 - 3.78 (m, 1H), 2.33 - 2.19 (m, 2H), 2.13 - 2.05 (m, 1H), 2.02 - 1.90 (m, 5H), 1.88 - 1.74 (m, 2H), 1.71 - 1.65 (m, 1H), 1.64 - 1.46 (m, 3H), 1.22 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.08 (d, J = 7.2 Hz, 1H),

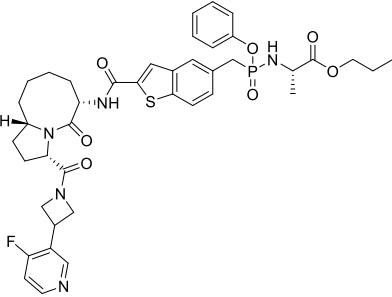
				0.92 - 0.83 (m, 3H)
266	(((2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(6-cianopiridin-2-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo		815.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.80 (s, 1H), 8.28 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 8.12 - 7.89 (m, 4H), 7.77 - 7.56 (m, 2H), 7.39 - 7.31 (m, 2H), 7.23 - 7.10 (m, 3H), 6.30 - 6.08 (m, 2H), 4.78 - 4.52 (m, 2H), 4.48 - 4.43 (m, 1H), 4.37 - 4.27 (m, 1H), 4.26 - 4.16 (m, 1H), 4.15 - 4.03 (m, 2H), 3.97 (d, J = 9.6 Hz, 3H), 3.76 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 2.25 - 2.15 (m, 1H), 2.08 - 1.93 (m, 2H), 1.89 - 1.65 (m, 7H), 1.53 - 1.38 (m, 2H), 1.19 - 0.90 (m, 3H), 0.86 - 0.75 (m, 3H)
267	(((2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-ciclopropilpiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo		812.1	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.65 - 8.56 (m, 1H), 8.45 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.91 - 7.77 (m, 3H), 7.67 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.52 - 7.41 (m, 1H), 7.33 - 7.30 (m, 1H), 7.22 - 7.10 (m, 3H), 6.88 - 6.81 (m, 1H), 5.07 - 4.82 (m, 1H), 4.75 - 4.56 (m, 3H), 4.48 - 4.22 (m,

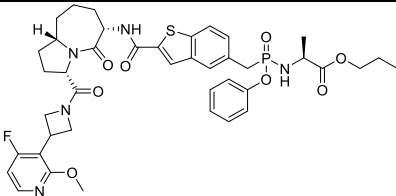
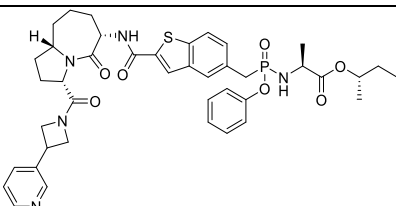
				2H), 3.99 – 3.94 (m, 4H), 3.53 – 3.40 (m, 2H), 3.34 – 3.06 (m, 1H), 2.35 – 2.16 (m, 2H), 2.13 – 2.02 (m, 4H), 2.01 – 1.93 (m, 2H), 1.87 – 1.72 (m, 3H), 1.60 – 1.53 (m, 2H), 1.21 – 1.07 (m, 5H), 0.94 – 0.85 (m, 3H), 0.78 (d, J = 4.0 Hz, 2H)
268	(((2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-cloropiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo		806.2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.78 – 8.67 (m, 1H), 8.48 – 8.42 (m, 1H), 8.06 – 8.01 (m, 1H), 7.94 – 7.84 (m, 2H), 7.61 – 7.57 (m, 1H), 7.51 – 7.46 (m, 1H), 7.35 – 7.29 (m, 2H), 7.21 – 7.12 (m, 3H), 4.74 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.62 – 4.54 (m, 1H), 4.53 – 4.42 (m, 1H), 4.38 – 4.29 (m, 1H), 4.25 – 4.18 (m, 1H), 4.11 – 4.03 (m, 1H), 3.95 – 3.79 (m, 3H), 3.58 – 3.43 (m, 3H), 2.35 – 2.27 (m, 1H), 2.21 – 2.07 (m, 2H), 2.06 – 1.96 (m, 3H), 1.95 – 1.88 (m, 2H), 1.86 – 1.78 (m, 2H), 1.57 – 1.48 (m, 2H), 1.33 –

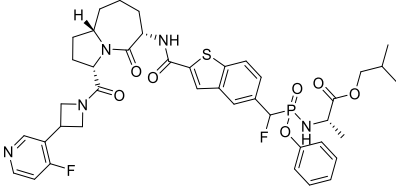
				1.28 (m, 2H), 1.14 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 0.89 - 0.83 (m, 3H)
269	(((2-(((4S,7S,11aS)- 4-((<i>rel-trans</i>)-3-ciano- 4-fenilpirrolidina-1- carbonil)-6- oxodecahidro-2H- pirido[1,2-a]azocin-7- il)carbamoil)benzo[b] tiofen-5- il)fluorometil)(fenoxi)f osforil)-L-alaninato de propilo		856.2	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.98 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.91 - 7.78 (m, 2H), 7.62 - 7.52 (m, 1H), 7.47 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.44 - 7.30 (m, 6H), 7.28 (s, 1H), 7.25 - 7.18 (m, 1H), 7.14 - 7.05 (m, 1H), 6.08 - 5.86 (m, 1H), 5.20 - 5.06 (m, 1H), 4.91 (s, 1H), 4.41 - 4.20 (m, 2H), 4.12 - 3.99 (m, 3H), 3.88 - 3.49 (m, 4H), 3.42 - 3.14 (m, 1H), 2.65 - 2.54 (m, 1H), 2.26 - 2.20 (m, 1H), 2.03 - 1.91 (m, 4H), 1.90 - 1.80 (m, 2H), 1.77 - 1.71 (m, 1H), 1.62 (J = 7.2, 14.6 Hz, 3H), 1.56 - 1.49 (m, 2H), 1.46 - 1.40 (m, 1H), 1.32 - 1.28 (m, 2H), 1.26 (s, 1H), 1.17 - 1.10 (m, 1H), 0.95 - 0.84 (m, 3H)

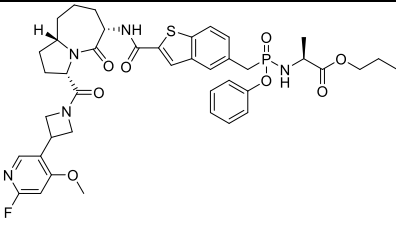
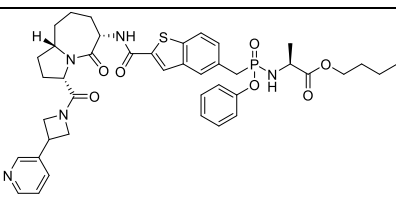
270	((((2-(((1R,3S,6S,11aS)-3-((<i>rel-trans</i>)-3-ciano-4-fenilpirrolidina-1-carbonil)-1-hidroxi-5-oxodecahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azonin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo		872.4 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.14 - 8.05 (m, 2H), 8.01 - 7.91 (m, 1H), 7.68 - 7.58 (m, 1H), 7.44 - 7.27 (m, 7H), 7.24 - 7.11 (m, 3H), 6.18 - 6.00 (m, 1H), 5.15 (m, 1H), 4.95 - 4.89 (m, 1H), 4.22 - 4.08 (m, 3H), 4.07 - 3.70 (m, 5H), 3.68 - 3.37 (m, 3H), 2.30 - 2.20 (m, 1H), 2.16 - 2.02 (m, 3H), 2.00 - 1.89 (m, 2H), 1.85 - 1.72 (m, 3H), 1.68 - 1.47 (m, 5H), 1.24 - 1.19 (m, 2H), 1.05 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 0.91 - 0.82 (m, 3H)
271	((((2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo		820.4 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.23 - 7.90 (m, 2H), 7.88 - 7.70 (m, 2H), 7.59 - 6.95 (m, 6H), 6.64 - 6.40 (m, 1H), 4.67 - 4.45 (m, 3H), 4.37 - 4.24 (m, 1H), 4.12 - 3.69 (m, 9H), 3.54 - 3.33 (m, 3H), 2.27 - 2.15 (m, 1H), 2.10 - 1.65 (m, 9H), 1.55 - 1.35 (m, 2H), 1.16 - 0.92 (m, 3H), 0.89 - 0.68 (m, 3H)

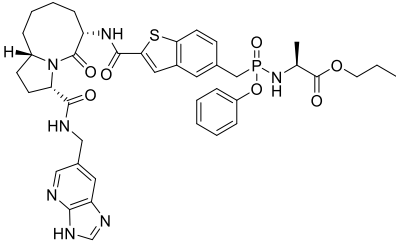
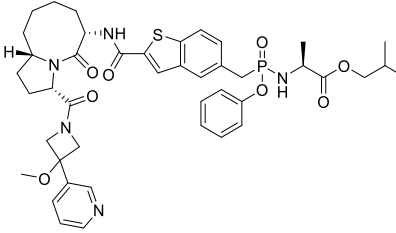
272	(((2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(2-(difluorometil)piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo		822.6	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.56 (s, 1H), 8.31 - 7.99 (m, 1H), 7.91 - 7.74 (m, 3H), 7.71 - 7.62 (m, 1H), 7.58 - 7.51 (m, 1H), 7.49 - 7.39 (m, 1H), 7.31 - 7.29 (m, 1H), 7.21 - 7.08 (m, 3H), 6.87 - 6.53 (m, 1H), 4.71 - 4.67 (m, 1H), 4.64 - 4.53 (m, 3H), 4.45 - 4.10 (m, 2H), 4.07 - 3.86 (m, 4H), 3.53 - 3.39 (m, 2H), 3.38 - 3.09 (m, 1H), 2.27 - 2.18 (m, 2H), 2.11 - 2.00 (m, 4H), 1.99 - 1.90 (m, 2H), 1.87 - 1.67 (m, 2H), 1.64 - 1.49 (m, 2H), 1.17 - 1.13 (m, 3H), 0.95 - 0.80 (m, 3H)
273	(((2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-cianopiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo		815.1	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.97 - 8.63 (m, 1H), 8.52 - 8.42 (m, 1H), 7.75 - 7.67 (m, 1H), 7.63 - 7.51 (m, 2H), 7.43 - 7.20 (m, 3H), 7.09 - 7.03 (m, 1H), 6.94 - 6.88 (m, 1H), 6.86 - 6.69 (m, 2H), 5.81 - 5.55 (m, 1H), 4.55 - 4.45 (m, 1H), 4.41 (t, J =

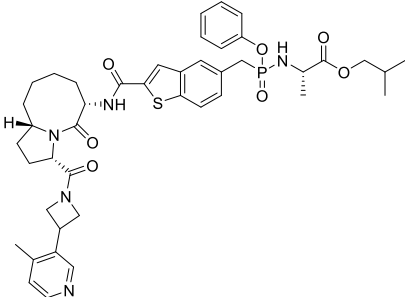
				10.0 Hz, 1H), 4.28 - 4.20 (m, 1H), 4.12 - 3.99 (m, 2H), 3.99 - 3.82 (m, 1H), 3.81 - 3.71 (m, 2H), 3.70 - 3.54 (m, 2H), 3.42 - 3.24 (m, 1H), 2.02 - 1.87 (m, 2H), 1.77 (s, 4H), 1.63 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 1.37 - 1.21 (m, 3H), 1.05 - 0.91 (m, 3H), 0.82 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 0.65 - 0.54 (m, 3H)
274	(((2-(((3S,6S,10aS)-3-(3-(4-fluoropiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo		804.4	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 9.00 - 8.58 (m, 2H), 8.10 - 7.84 (m, 3H), 7.57 - 7.45 (m, 2H), 7.37 - 7.28 (m, 2H), 7.26 - 7.11 (m, 3H), 5.04 - 4.99 (m, 2H), 4.77 - 4.70 (m, 1H), 4.58 - 4.38 (m, 4H), 4.32 - 4.12 (m, 2H), 3.94 - 3.86 (m, 2H), 3.58 - 3.49 (m, 2H), 2.31 - 2.20 (m, 2H), 2.08 - 1.94 (m, 6H), 1.90 - 1.77 (m, 2H), 1.75 - 1.61 (m, 2H), 1.59 - 1.48 (m, 2H), 1.16 - 1.06 (m, 3H), 0.92 - 0.83 (m, 3H)

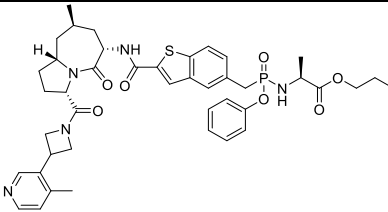
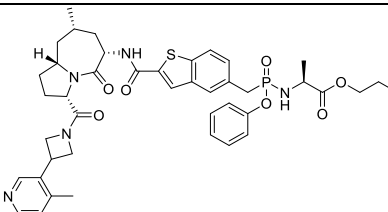
275	(((2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo		820.4	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.07 - 8.00 (m, 2H), 7.88 - 7.86 (m, 2H), 7.50 - 7.45 (m, 1H), 7.31 - 7.29 (m, 2H), 7.19 - 7.13 (m, 3H), 6.80 - 6.79 (m, 1H), 4.76 - 4.72 (m, 2H), 4.60 - 4.58 (m, 2H), 4.28 - 4.27 (m, 3H), 4.09 - 4.04 (m, 1H), 4.00 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 3.93 - 3.90 (m, 3H), 3.56 - 3.50 (m, 2H), 2.33 - 2.28 (m, 1H), 2.13 - 1.80 (m, 9H), 1.58 - 1.51 (m, 2H), 1.14 - 1.06 (m, 3H), 0.88 - 0.84 (m, 3H)
276	(((2-(((3S,6S,9aS)-5-oxo-3-(3-(piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)octahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de (S)-sec-butilo		786.3	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.04 - 8.81 (m, 1H), 8.78 - 8.67 (m, 1H), 8.52 - 8.10 (m, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.85 - 7.77 (m, 3H), 7.77 - 7.60 (m, 1H), 7.48 - 7.37 (m, 1H), 7.32 - 7.28 (m, 1H), 7.20 - 7.07 (m, 3H), 4.80 - 4.66 (m, 4H), 4.58 - 4.42 (m, 2H), 4.28 - 4.13 (m, 1H), 4.10 - 3.92 (m, 3H), 3.53 - 3.40 (m, 2H), 2.35 -

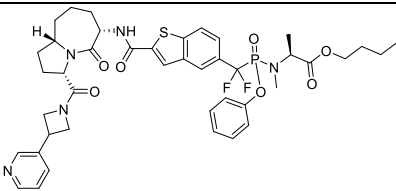
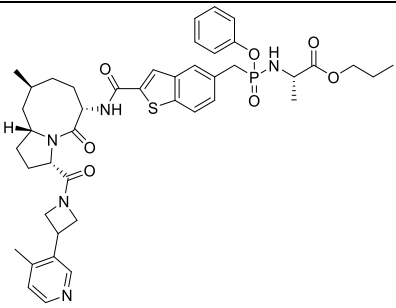
				2.24 (m, 1H), 2.24 - 2.13 (m, 1H), 2.12 - 2.00 (m, 4H), 1.98 - 1.68 (m, 4H), 1.59 - 1.42 (m, 2H), 1.24 - 1.09 (m, 6H), 0.88 - 0.78 (m, 3H)
277	((fluoro(2- (((3S,6S,9aS)-3-(3- (4-fluoropiridin-3- il)azetidina-1- carbonil)-5- oxooctahidro-1H- pirrolo[1,2-a]azepin- 6- il)carbamoil)benzo[b] tiofen-5- il)metil)(fenoxi)fosfori l)-L-alaninato de isobutilo		822.2	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.80 - 8.51 (m, 2H), 7.98 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.92 - 7.78 (m, 2H), 7.73 - 7.65 (m, 1H), 7.62 - 7.52 (m, 1H), 7.40 - 7.32 (m, 1H), 7.27 - 7.14 (m, 2H), 7.11 - 7.04 (m, 2H), 6.08 - 5.85 (m, 1H), 5.02 - 4.74 (m, 1H), 4.71 - 4.55 (m, 3H), 4.39 - 4.32 (m, 1H), 4.24 - 4.09 (m, 2H), 3.97 - 3.86 (m, 2H), 3.86 - 3.77 (m, 1H), 3.72 - 3.51 (m, 1H), 2.32 - 2.26 (m, 1H), 2.25 - 2.18 (m, 1H), 2.10 - 2.01 (m, 4H), 1.99 - 1.88 (m, 3H), 1.85 - 1.80 (m, 1H), 1.38 - 1.22 (m, 3H), 1.17 - 1.07 (m, 1H), 0.95 - 0.80 (m, 6H)

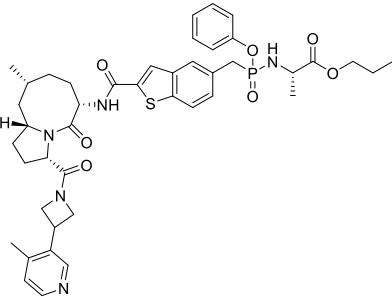
278	(((2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(6-fluoro-4-metoxipiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo		820.4	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.05 - 7.97 (m, 2H), 8.06 - 7.84 (m, 2H), 7.53 - 7.45 (m, 1H), 7.35 - 7.28 (m, 2H), 7.21 - 7.10 (m, 3H), 6.72 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 4.75 - 4.71 (m, 1H), 4.59 - 4.56 (m, 2H), 4.42 - 4.36 (m, 1H), 4.36 - 4.26 (m, 1H), 4.19 - 4.09 (m, 1H), 4.08 - 4.00 (m, 2H), 3.99 - 3.95 (m, 3H), 3.95 - 3.79 (m, 3H), 3.57 - 3.46 (m, 2H), 2.36 - 2.25 (m, 1H), 2.13 - 1.82 (m, 9H), 1.57 - 1.48 (m, 2H), 1.16 - 1.04 (m, 3H), 0.90 - 0.83 (m, 3H)
279	(((2-(((3S,6S,9aS)-5-oxo-3-(3-(piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)octahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de butilo		786.4	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.95 - 8.62 (m, 2H), 8.51 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.88 - 7.74 (m, 4H), 7.49 - 7.35 (m, 1H), 7.29 (s, 2H), 7.18 - 7.02 (m, 3H), 4.81 - 4.37 (m, 5H), 4.28 - 3.89 (m, 6H), 3.71 - 3.36 (m, 3H), 2.33 - 2.10 (m, 3H), 2.06 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 1.98 - 1.69 (m, 4H), 1.57 -

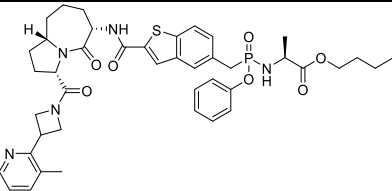
				1.47 (m, 2H), 1.37 - 1.26 (m, 2H), 1.20 - 1.14 (m, 2H), 0.97 - 0.80 (m, 3H)
280	(((2-(((3S,6S,10aS)-3-(((3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)metil)carbamoil)-5-oxodecahidropirrolo[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo		800.4	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.46 - 8.35 (m, 1H), 8.30 - 8.11 (m, 2H), 8.02 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.31 - 7.28 (m, 1H), 7.26 - 7.23 (m, 1H), 7.18 - 7.06 (m, 3H), 5.28 - 5.07 (m, 1H), 4.96 - 4.73 (m, 1H), 4.51 (s, 1H), 4.40 - 4.30 (m, 1H), 4.25 - 4.11 (m, 1H), 4.01 - 3.87 (m, 3H), 3.50 - 3.30 (m, 2H), 2.29 - 1.96 (m, 7H), 1.81 - 1.70 (m, 2H), 1.68 - 1.44 (m, 5H), 1.17 - 1.12 (m, 3H), 0.89 - 0.78 (m, 3H)
281	(((2-(((3S,6S,10aS)-3-(3-metoxi-3-(piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrolo[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de isobutilo		830.1	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.65 (s, 1H), 8.87 - 8.63 (m, 1H), 8.48 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.95 - 7.75 (m, 4H), 7.45 - 7.37 (m, 1H), 7.34 - 7.28 (m, 2H), 7.18 - 7.09 (m, 3H), 5.21 - 5.00 (m,

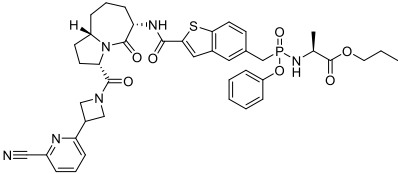
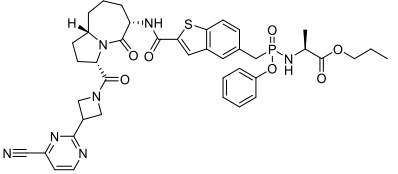
				2H), 4.69 - 4.50 (m, 1H), 4.43 - 4.30 (m, 3H), 4.27 - 4.20 (m, 1H), 4.04 - 3.92 (m, 1H), 3.87 - 3.72 (m, 2H), 3.53 - 3.44 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 2.29 - 2.14 (m, 2H), 2.11 - 1.93 (m, 4H), 1.90 - 1.73 (m, 4H), 1.71 - 1.59 (m, 2H), 1.23 - 1.12 (m, 3H), 0.93 - 0.82 (m, 6H)
282	(((2-(((3S,6S,10aS)-3-(3-(4-metilpiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de isobutilo		814.2	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.12 - 8.44 (m, 1H), 8.35 - 8.15 (m, 1H), 7.88 - 7.65 (m, 4H), 7.49 - 7.30 (m, 3H), 7.14 (d, J = 7.6 Hz, 3H), 5.13 - 4.92 (m, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.45 - 4.27 (m, 3H), 4.13 - 3.94 (m, 3H), 3.87 - 3.72 (m, 2H), 3.66 - 3.56 (m, 1H), 3.54 - 3.38 (m, 2H), 2.37 - 2.25 (m, 3H), 2.18 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 2.13 - 2.02 (m, 2H), 1.97 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 2.01 - 1.71 (m, 6H), 1.69 - 1.50 (m, 2H), 1.29 - 1.16 (m, 3H), 0.95 - 0.82 (m, 6H)

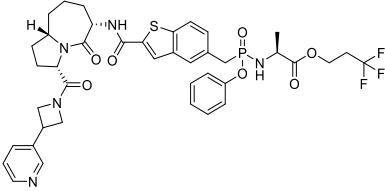
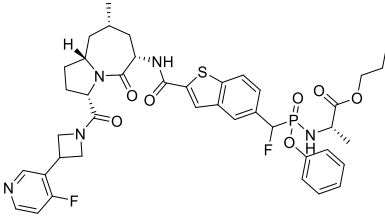
283	(((2-(((3S,6S,8S,9aR)-8-metil-3-(3-(4-metilpiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo		800.4	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.67 - 8.55 (m, 1H), 8.15 - 7.35 (m, 6H), 7.32 - 7.27 (m, 2H), 7.20 - 7.08 (m, 3H), 5.17 - 4.90 (m, 2H), 4.77 - 4.63 (m, 1H), 4.55 - 4.38 (m, 2H), 4.27 - 4.10 (m, 2H), 4.08 - 3.89 (m, 4H), 3.51 - 3.38 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.36 - 2.19 (m, 2H), 2.18 - 1.88 (m, 6H), 1.67 - 1.51 (m, 3H), 1.35 - 1.14 (m, 6H), 0.87 (q, J = 7.2 Hz, 3H)
284	(((2-(((3S,6S,8R,9aR)-8-metil-3-(3-(4-metilpiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo		800.3	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.24 - 8.87 (m, 1H), 8.71 - 8.57 (m, 1H), 7.98 - 7.75 (m, 3H), 7.62 (m, 1H), 7.57 - 7.36 (m, 2H), 7.32 - 7.27 (m, 2H), 7.17 - 7.10 (m, 3H), 5.13 - 5.02 (m, 1H), 4.86 - 4.64 (m, 2H), 4.58 - 4.40 (m, 2H), 4.15 - 3.83 (m, 6H), 3.51 - 3.39 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.34 - 1.98 (m, 6H), 1.84 - 1.46 (m, 5H), 1.22 - 1.12 (m, 3H), 1.06 - 0.98 (m,

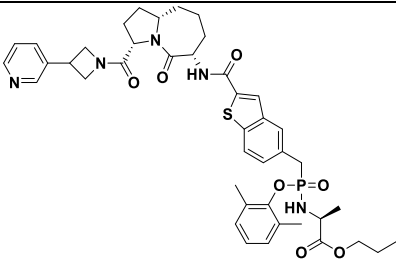
				3H), 0.91 - 0.83 (m, 3H)
285	N-((difluoro(2-(((3S,6S,9aS)-5-oxo-3-(3-(piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)octahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-N-metil-L-alaninato de butilo		836.4	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.13 - 8.83 (m, 1H), 8.80 - 8.68 (m, 1H), 8.58 - 8.11 (m, 2H), 8.03 - 7.89 (m, 2H), 7.88 - 7.75 (m, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.32 - 7.29 (m, 1H), 7.22 - 7.09 (m, 3H), 4.89 - 4.66 (m, 3H), 4.64 - 4.48 (m, 3H), 4.20 - 4.15 (m, 1H), 4.07 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.99 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.88 - 2.76 (m, 3H), 2.17 (d, J = 14.0 Hz, 2H), 2.13 - 1.99 (m, 4H), 1.98 - 1.71 (m, 4H), 1.60 - 1.48 (m, 2H), 1.40 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 1.33 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 0.96 - 0.82 (m, 3H)
286	(((2-(((3S,6S,9S,10aR)-9-metil-3-(3-(4-metilpiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo		814.6	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.53 (s, 1H), 8.69 - 8.53 (m, 1H), 8.23 - 8.07 (m, 1H), 7.99 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.87 - 7.79 (m, 1H), 7.78 - 7.74 (m, 1H), 7.56 (dd, J = 5.2, 18.0 Hz, 1H), 7.46 - 7.34 (m, 1H),

				7.32 - 7.28 (m, 2H), 7.16 - 7.11 (m, 3H), 5.03 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.97 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.74 - 4.67 (m, 1H), 4.49 - 4.43 (m, 1H), 4.37 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 4.24 - 4.08 (m, 1H), 4.07 - 3.98 (m, 2H), 3.97 - 3.93 (m, 2H), 3.51 - 3.41 (m, 2H), 2.48 (d, J = 12.8 Hz, 3H), 2.32 - 2.18 (m, 2H), 2.16 - 2.08 (m, 2H), 2.06 - 1.90 (m, 2H), 1.88 - 1.80 (m, 2H), 1.75 - 1.65 (m, 2H), 1.61 - 1.53 (m, 2H), 1.37 - 1.29 (m, 1H), 1.18 (dd, J = 7.2, 16.4 Hz, 3H), 1.04 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.91 - 0.85 (m, 3H)
287	(((2-(((3S,6S,9R,10aR)-9-metil-3-(3-(4-metilpiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrolo[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo		814.1	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.66 (s, 1H), 8.67 - 8.50 (m, 1H), 8.23 - 8.14 (m, 1H), 8.05 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.85 - 7.74 (m, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.47 - 7.36 (m, 1H), 7.35 - 7.27 (m, 2H), 7.17 - 7.10 (m, 3H), 5.27 - 5.15 (m, 1H), 5.13 -

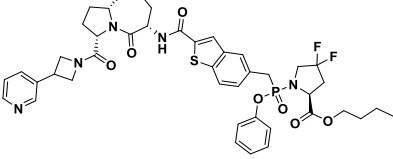
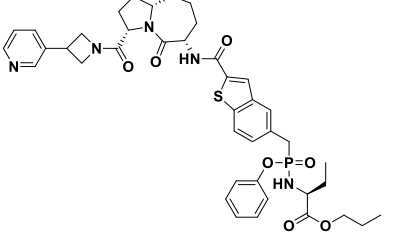
				4.98 (m, 1H), 4.74 - 4.61 (m, 1H), 4.47 - 4.34 (m, 3H), 4.21 - 4.06 (m, 1H), 4.06 - 3.98 (m, 2H), 3.98 - 3.92 (m, 2H), 3.50 - 3.39 (m, 2H), 2.51 - 2.38 (m, 3H), 2.25 - 2.17 (m, 2H), 2.15 - 2.10 (m, 1H), 2.06 - 1.98 (m, 2H), 1.93 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 1.89 - 1.80 (m, 3H), 1.62 - 1.53 (m, 3H), 1.45 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 1.18 (dd, J = 7.2, 19.2 Hz, 3H), 1.03 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 0.92 - 0.84 (m, 3H)
288	(((2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(3-metilpiridin-2-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de butilo		800.0	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.55 - 8.40 (m, 1H), 8.17 - 7.97 (m, 2H), 7.93 - 7.84 (m, 2H), 7.59 - 7.46 (m, 2H), 7.35 - 7.28 (m, 2H), 7.21 - 7.15 (m, 2H), 7.15 - 7.01 (m, 1H), 4.77 - 4.71 (m, 2H), 4.61 - 4.41 (m, 4H), 4.35 - 4.24 (m, 1H), 4.13 - 4.04 (m, 1H), 4.03 - 3.90 (m, 2H), 3.89 - 3.78 (m, 1H), 3.59 - 3.44 (m, 2H), 2.40 (d, J =

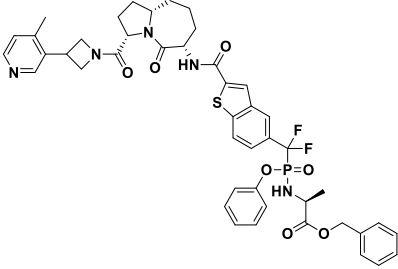
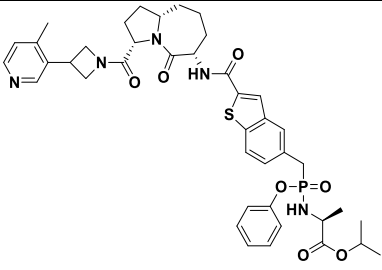
				16.0 Hz, 3H), 2.35 - 2.26 (m, 1H), 2.21 - 2.06 (m, 2H), 2.02 (dd, J = 5.6, 12.0 Hz, 2H), 1.97 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 1.89 - 1.79 (m, 3H), 1.55 - 1.45 (m, 2H), 1.34 - 1.25 (m, 2H), 1.16 - 1.06 (m, 3H), 0.94 - 0.86 (m, 3H)
289	(((2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(6-cianopiridin-2-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo		797.2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.05 - 8.01 (m, 1H), 7.98 - 7.83 (m, 3H), 7.79 - 7.58 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.35 - 7.28 (m, 2H), 7.22 - 7.12 (m, 3H), 4.79 - 4.55 (m, 3H), 4.51 - 4.25 (m, 2H), 4.21 - 4.02 (m, 3H), 3.99 - 3.76 (m, 3H), 3.61 - 3.40 (m, 2H), 2.41 - 2.25 (m, 1H), 2.21 - 2.10 (m, 1H), 2.07 - 1.99 (m, 3H), 1.98 (s, 5H), 1.61 - 1.45 (m, 2H), 1.18 - 1.03 (m, 3H), 0.90 - 0.82 (m, 3H)
290	(((2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-cianopirimidin-2-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-		798.3	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.92 - 9.03 (m, 1H) 7.64 - 7.90 (m, 4H) 7.51 - 7.60 (m, 1H) 7.35 - 7.48 (m, 1H) 7.27 (s, 2H)

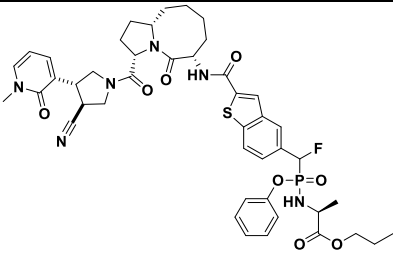
	il)metil)(fenoxi)fosforil-L-alaninato de propilo			7.09 - 7.17 (m, 2H) 4.82 - 5.01 (m, 1H) 4.69 (m, 1H) 4.59 (m, 2H) 4.35 - 4.52 (m, 2H) 4.22 - 4.27 (m, 1H) 3.87 - 4.07 (m, 4H) 3.40 - 3.53 (m, 2H) 2.15 - 2.33 (m, 2H) 1.87 - 2.12 (m, 6H) 1.66 - 1.85 (m, 2H) 1.48 - 1.64 (m, 2H) 1.08 - 1.24 (m, 3H) 0.78 - 0.97 (m, 3H)
291	(((2-(((3S,6S,9aS)-5-oxo-3-(3-(piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)octahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil-L-alaninato de 3,3,3-trifluoropropilo		826.5	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.01 - 8.82 (m, 1H), 8.78 - 8.67 (m, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.28 - 8.02 (m, 2H), 7.87 - 7.78 (m, 4H), 7.45 - 7.39 (m, 1H), 7.18 - 7.09 (m, 3H), 4.81 - 4.45 (m, 4H), 4.29 - 4.11 (m, 3H), 4.09 - 3.93 (m, 3H), 3.66 - 3.35 (m, 3H), 2.43 - 2.25 (m, 3H), 2.19 - 2.01 (m, 5H), 1.97 - 1.67 (m, 4H), 1.22 - 1.10 (m, 3H)
292	((fluoro(2-(((3S,6S,8R,9aR)-3-(3-(4-fluoropiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-8-metil-5-oxooctahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]		822.2	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.81 - 8.51 (m, 2H), 8.02 - 7.93 (m, 1H), 7.90 - 7.80 (m, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.63 - 7.54 (m, 1H),

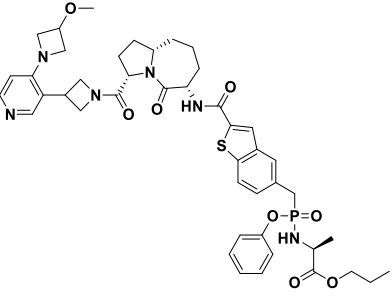
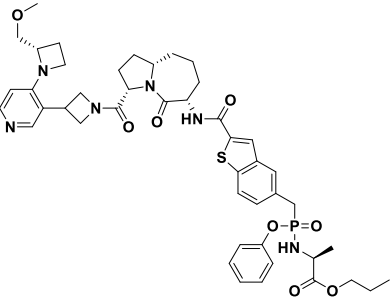
	tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo			7.40 - 7.32 (m, 1H), 7.30 - 7.27 (m, 1H), 7.24 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.15 - 7.06 (m, 3H), 6.08 - 5.84 (m, 1H), 4.70 (m, 1H), 4.66 - 4.54 (m, 2H), 4.42 - 4.30 (m, 1H), 4.23 - 4.09 (m, 2H), 4.06 (m, 2H), 4.01 - 3.91 (m, 2H), 3.75 - 3.57 (m, 1H), 2.29 (m, 1H), 2.16 - 2.01 (m, 5H), 1.80 - 1.68 (m, 2H), 1.67 - 1.58 (m, 2H), 1.56 - 1.49 (m, 1H), 1.35 - 1.28 (m, 3H), 1.02 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 0.95 - 0.89 (m, 3H)
293	((2,6-dimetilfenoxi)((2-(((3S,6S,9aS)-5-oxo-3-(3-(piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)octahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosforil)-L-alaninato de propilo		800.3	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.60 - 8.52 (m, 1H), 8.49 - 8.38 (m, 1H), 8.12 - 8.03 (m, 1.6H), 7.99 - 7.92 (m, 1.4H), 7.91 - 7.85 (m, 1H), 7.55 - 7.45 (m, 1.4H), 7.44 - 7.38 (m, 0.6H), 7.03 - 6.90 (m, 3H), 4.94 (t, J = 8.4 Hz, 0.4H), 4.80 - 4.73 (m, 1H), 4.72 - 4.66 (m, 0.6H), 4.63 - 4.47 (m, 2H), 4.45 - 4.37 (m,

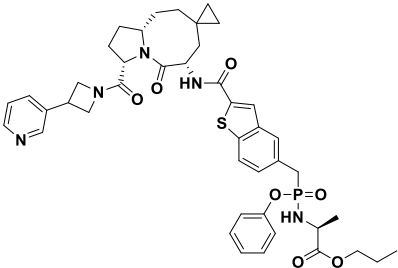
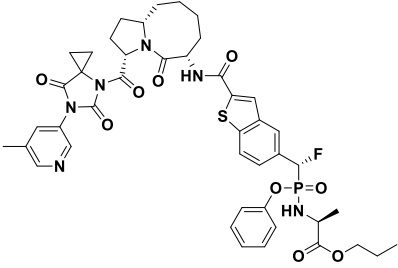
				0.6H), 4.34 - 4.26 (m, 0.4H), 4.13 - 3.76 (m, 6H), 3.69 - 3.48 (m, 2H), 2.36 - 2.25 (m, 5H), 2.22 (s, 2H), 2.20 - 1.78 (m, 9H), 1.59 - 1.46 (m, 2H), 1.15 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 1.03 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 0.91 - 0.80 (m, 3H)
294	2-metil-3-(((2-(((3S,6S,9aS)-5-oxo-3-(3-(piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)octahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)amino)propanoato de propilo		786.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.60 - 8.51 (m, 1H), 8.49 - 8.39 (m, 1H), 8.14 - 7.83 (m, 4H), 7.53 - 7.38 (m, 2H), 7.38 - 7.27 (m, 2H), 7.23 - 7.08 (m, 3H), 4.98 - 4.91 (m, 0.4H), 4.79 - 4.66 (m, 1.6H), 4.62 - 4.48 (m, 2H), 4.46 - 4.38 (m, 0.6H), 4.34 - 4.27 (m, 0.4H), 4.13 - 3.84 (m, 5H), 3.57 - 3.42 (m, 2H), 3.15 - 3.00 (m, 1H), 2.98 - 2.80 (m, 1H), 2.39 - 2.26 (m, 2H), 2.20 - 1.78 (m, 9H), 1.61 - 1.50 (m, 2H), 1.01 - 0.92 (m, 3H), 0.92 - 0.83 (m, 3H)

295	(2S)-4,4-difluoro-1-(((2-(((3S,6S,9aS)-5-oxo-3-(3-(piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)octahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)pirrolidina-2-carboxilato de butilo		848.3 ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.63 - 8.35 (m, 2H), 8.15 - 7.85 (m, 4H), 7.62 - 7.08 (m, 7H), 4.99 - 4.90 (m, 0.4H), 4.80 - 4.38 (m, 4.6H), 4.34 - 4.24 (m, 1H), 4.19 - 3.34 (m, 9H), 2.64 - 2.25 (m, 3H), 2.19 - 1.77 (m, 9H), 1.66 - 1.46 (m, 2H), 1.44 - 1.26 (m, 2H), 1.00 - 0.83 (m, 3H).
296	(2S)-2-(((2-(((3S,6S,9aS)-5-oxo-3-(3-(piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)octahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)amino)butanoato de propilo		786.2 ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.60 - 8.52 (m, 1H), 8.50 - 8.39 (m, 1H), 8.11 - 7.85 (m, 4H), 7.54 - 7.40 (m, 2H), 7.35 - 7.27 (m, 2H), 7.22 - 7.02 (m, 3H), 4.98 - 4.91 (m, 0.4H), 4.79 - 4.66 (m, 1.6H), 4.62 - 4.47 (m, 2H), 4.46 - 4.38 (m, 0.6H), 4.33 - 4.27 (m, 0.4H), 4.12 - 3.97 (m, 3H), 3.96 - 3.80 (m, 2H), 3.79 - 3.68 (m, 1H), 3.62 - 3.44 (m, 2H), 2.37 - 2.26 (m, 1H), 2.19 - 1.77 (m, 9H), 1.61 - 1.39 (m, 4H), 0.90 - 0.81 (m,

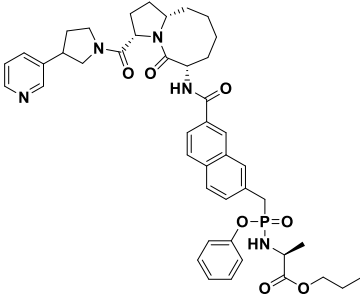
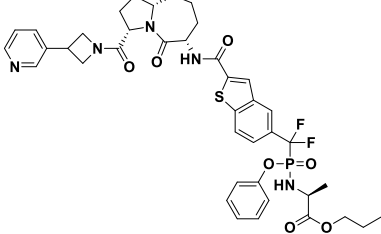
				3H), 0.72 - 0.63 (m, 3H)
297	((difluoro(2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-metilpiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoksi)fosforil)-L-alaninato de bencilo		870.0	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.64 - 8.52 (m, 1H), 8.34 - 8.25 (m, 1H), 8.23 - 8.17 (m, 1H), 8.17 - 8.10 (m, 1H), 8.09 - 8.02 (m, 0.5H), 8.01 - 7.95 (m, 0.5H), 7.75 - 7.66 (m, 1H), 7.40 - 7.10 (m, 11H), 5.10 - 5.06 (m, 1H), 5.06 - 4.98 (m, 1H), 4.98 - 4.91 (m, 0.5H), 4.79 - 4.68 (m, 2H), 4.64 - 4.56 (m, 1H), 4.54 - 4.47 (m, 0.5H), 4.45 - 4.36 (m, 1H), 4.28 - 4.02 (m, 3H), 4.01 - 3.90 (m, 1H), 2.36 - 2.25 (m, 4H), 2.21 - 1.75 (m, 9H), 1.31 - 1.24 (m, 3H)
298	((((2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-metilpiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoksi)fosforil)-L-alaninato de isopropilo		786.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.76 (t, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 8.59 - 8.50 (m, 1H), 8.36 - 8.29 (m, 1H), 8.22 - 8.16 (m, 1H), 7.93 (q, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 7.90 - 7.86 (m, 1H), 7.47 - 7.41 (m, 1H), 7.36 - 7.29 (m, 2H), 7.22 - 7.08 (m, 4H), 5.70 - 5.50 (m,

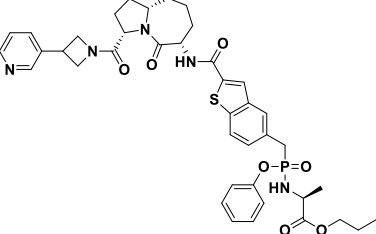
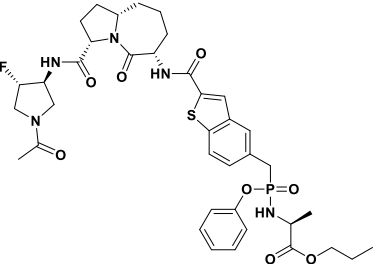
				1H), 4.85 - 4.75 (m, 1.5H), 4.70 - 4.59 (m, 1.5H), 4.50 - 4.42 (m, 1.5H), 4.38 - 4.21 (m, 1.5H), 4.17 - 3.96 (m, 3H), 3.86 - 3.65 (m, 1H), 3.50 - 3.38 (m, 2H), 2.20 (s, 4H), 2.09 - 1.92 (m, 2H), 1.88 - 1.63 (m, 7H), 1.13 - 1.05 (m, 7H), 0.97 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H)
299	(((2-(((3S,6S,10aS)-3-(<i>ret</i> (trans)-3-ciano-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)pirrolidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrolo[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo		873.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.18 - 8.09 (m, 1H), 8.09 - 8.04 (m, 1H), 8.03 - 7.90 (m, 1H), 7.68 - 7.49 (m, 3H), 7.38 - 7.27 (m, 2H), 7.24 - 7.11 (m, 3H), 6.42 - 6.28 (m, 1H), 6.20 - 5.80 (m, 1H), 5.10 - 4.98 (m, 1H), 4.72 - 4.57 (m, 1H), 4.49 - 4.36 (m, 1H), 4.29 - 3.61 (m, 8H), 3.59 - 3.49 (m, 3H), 2.42 - 2.17 (m, 2H), 2.10 - 1.47 (m, 11H), 1.40 - 1.01 (m, 5H), 0.90 - 0.81 (m, 3H)

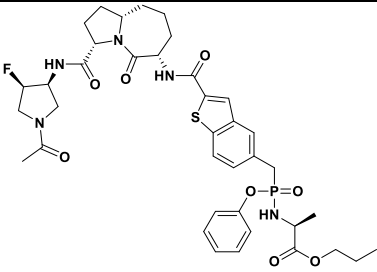
300	(((2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-(3-metoxiazetidin-1-il)piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo		857.2 ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.40 - 8.23 (m, 1H), 8.13 - 7.99 (m, 2H), 7.95 - 7.82 (m, 2H), 7.54 - 7.45 (m, 1H), 7.38 - 7.26 (m, 2H), 7.24 - 7.09 (m, 3H), 6.55 - 6.35 (m, 1H), 4.78 - 4.74 (m, 1H), 4.66 - 4.54 (m, 2H), 4.50 - 4.35 (m, 1H), 4.35 - 4.25 (m, 4H), 4.16 - 4.01 (m, 3H), 4.01 - 3.76 (m, 5H), 3.60 - 3.42 (m, 2H), 3.36 - 3.29 (m, 3H), 2.37 - 2.25 (m, 1H), 2.19 - 1.73 (m, 9H), 1.59 - 1.48 (m, 2H), 1.18 - 1.05 (m, 3H), 0.90 - 0.83 (m, 3H)
301	(((2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-((S)-2-(metoximetil)azetidina-1-il)piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo		871.2 ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.37 - 8.24 (m, 1H), 8.12 - 8.00 (m, 2H), 7.96 - 7.83 (m, 2H), 7.53 - 7.44 (m, 1H), 7.36 - 7.27 (m, 2H), 7.21 (m, 3H), 6.81 - 6.72 (m, 1H), 4.78 - 4.54 (m, 4H), 4.52 - 4.43 (m, 1H), 4.38 - 3.99 (m, 5H), 3.98 - 3.77 (m, 3H), 3.75 - 3.64 (m, 1H), 3.64 - 3.41 (m, 4H),

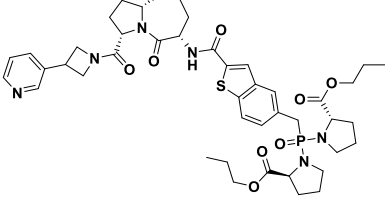
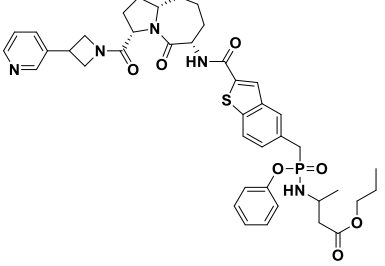
				3.37 - 3.32 (m, 3H), 2.46 - 1.74 (m, 12H), 1.62 - 1.47 (m, 2H), 1.18 - 1.05 (m, 3H), 0.90 - 0.82 (m, 3H)
302	(((2-(((3'S,6'S,10a'S)-5'-oxo-3'-(3-(piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)octahidro-5'H-espiro[ciclopropano-1,8'-pirrolo[1,2-a]azocin]-6'-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo		812.2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.60 (br. s., 0.5H), 8.54 (s, 0.5H), 8.49 - 8.40 (m, 1H), 8.08 - 8.01 (m, 1.5H), 7.97 - 7.82 (m, 2.5H), 7.53 - 7.41 (m, 2H), 7.36 - 7.27 (m, 2H), 7.22 - 7.11 (m, 3H), 5.07 - 4.96 (m, 1.5H), 4.70 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.58 - 4.37 (m, 3H), 4.34 - 4.26 (m, 0.5H), 4.10 - 3.76 (m, 5H), 3.60 - 3.45 (m, 2H), 2.33 - 2.16 (m, 2H), 2.15 - 2.01 (m, 1H), 2.01 - 1.82 (m, 4H), 1.77 - 1.46 (m, 5H), 1.14 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 1.10 - 1.04 (m, 2H), 0.91 - 0.81 (m, 3H), 0.64 - 0.43 (m, 4H)
303	(((R)-fluoro(2-(((3S,6S,10aS)-3-(6-(5-metilpiridin-3-il)-5,7-dioxo-4,6-diazaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)-5-oxodecahidropirrolo[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]		887.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.75 - 8.37 (m, 1H), 8.14 - 8.05 (m, 2H), 8.01 - 7.95 (m, 1H), 7.87 - 7.80 (m, 1H), 7.67 - 7.59 (m,

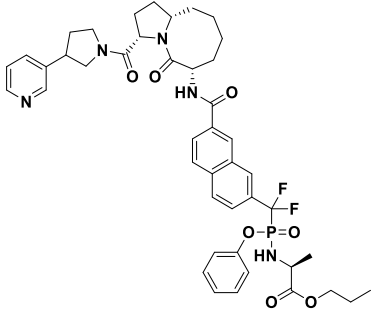
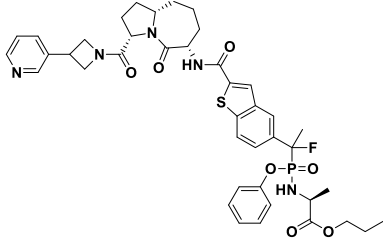
	tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo			1H), 7.37 - 7.29 (m, 2H), 7.23 - 7.12 (m, 3H), 6.18 - 5.99 (m, 1H), 5.61 - 5.53 (m, 1H), 5.09 - 5.00 (m, 1H), 4.53 - 4.43 (m, 1H), 4.00 - 3.67 (m, 3H), 3.26 - 3.11 (m, 1H), 2.63 - 2.52 (m, 1H), 2.46 - 2.39 (m, 4H), 2.34 - 2.28 (m, 1H), 2.07 - 1.81 (m, 5H), 1.76 - 1.62 (m, 1H), 1.62 - 1.45 (m, 2H), 1.40 - 1.34 (m, 3H), 1.33 - 1.25 (m, 3H), 1.23 - 1.18 (m, 2H), 0.98 - 0.82 (m, 4H)
304	(((2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-fluoropiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo		790.3	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.77 - 8.57 (m, 1H), 8.54 - 8.43 (m, 1H), 8.04 (d, <i>J</i> = 3.9 Hz, 1H), 7.95 - 7.82 (m, 2H), 7.53 - 7.43 (m, 1H), 7.36 - 7.09 (m, 6H), 4.92 (t, <i>J</i> = 8.7 Hz, 0.5H), 4.78 - 4.67 (m, 2H), 4.61 - 4.54 (m, 1H), 4.53 - 4.36 (m, 1.5H), 4.26 - 4.11 (m, 2H), 4.10 - 4.01 (m, 1H), 3.98 - 3.76 (m, 3H), 3.60 - 3.41 (m, 2H), 2.37 -

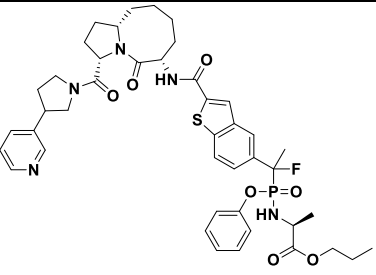
				2.24 (m, 1H), 2.20 - 1.74 (m, 9H), 1.60 - 1.47 (m, 2H), 1.14 (d, J = 7.1 Hz, 1.25H), 1.07 (dd, J = 7.1, 2.2 Hz, 1.75H), 0.91 - 0.81 (m, 3H)
305	((((7-(((3S,6S,10aS)- 5-oxo-3-(3-(piridin-3- il)pirrolidina-1- carbonil)decahidropir- olo[1,2-a]azocin-6- il)carbamoil)naftalen- 2- il)metil)(fenoxi)fosfori l)-L-alaninato de propilo		794.2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.56 - 8.35 (m, 3H), 8.01 - 7.75 (m, 5H), 7.67 - 7.61 (m, 1H), 7.45 - 7.27 (m, 3H), 7.24 - 7.10 (m, 3H), 5.18 - 5.07 (m, 1H), 4.78 - 4.65 (m, 1H), 4.53 - 4.35 (m, 1H), 4.16 - 3.76 (m, 5H), 3.75 - 3.33 (m, 5H), 2.47 - 1.93 (m, 10H), 1.92 - 1.75 (m, 2H), 1.74 - 1.58 (m, 2H), 1.58 - 1.43 (m, 2H), 1.19 - 1.00 (m, 3H), 0.92 - 0.75 (m, 3H)
306	((difluoro(2- (((3S,6S,9aS)-5-oxo- 3-(3-(piridin-3- il)azetidina-1- carbonil)octahidro- 1H-pirrol[1,2- a]azepin-6- il)carbamoil)benzo[b] tiofen-5- il)metil)(fenoxi)fosfori l)-L-alaninato de propilo		809.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.60 - 8.52 (m, 1H), 8.49 - 8.38 (m, 1H), 8.29 - 7.93 (m, 4H), 7.78 - 7.67 (m, 1H), 7.51 - 7.31 (m, 3H), 7.27 - 7.02 (m, 3H), 5.09 - 4.91 (m, 1.4H), 4.80 - 4.74 (m, 1H), 4.73 - 4.66 (m, 0.6H), 4.63 -

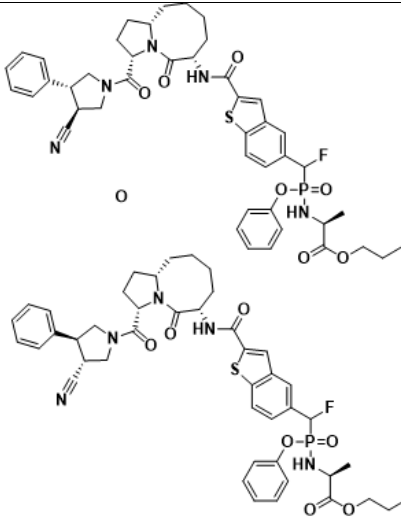
				4.47 (m, 2H), 4.46 - 4.27 (m, 1H), 4.15 - 3.95 (m, 5H), 2.37 - 2.26 (m, 1H), 2.20 - 1.79 (m, 9H), 1.63 - 1.53 (m, 2H), 1.52 - 1.44 (m, 3H), 0.92 - 0.83 (m, 3H)
307	(((2-(((3S,6S,9aS)-5-oxo-3-(3-(piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)octahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo		773.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.59 - 8.55 (m, 1H), 8.50 - 8.37 (m, 1H), 8.11 - 7.84 (m, 4H), 7.56 - 7.38 (m, 2H), 7.37 - 7.26 (m, 2H), 7.24 - 7.11 (m, 2H), 7.10 - 7.03 (m, 1H), 4.98 - 4.86 (m, 1.4H), 4.80 - 4.65 (m, 1.6H), 4.62 - 4.37 (m, 2.6H), 4.30 (dd, J = 9.4, 5.3 Hz, 0.4H), 4.16 - 3.95 (m, 5H), 3.80 - 3.58 (m, 2H), 2.37 - 2.26 (m, 1H), 2.19 - 1.77 (m, 9H), 1.69 - 1.51 (m, 2H), 1.36 (dd, J = 6.8, 1.5 Hz, 3H), 0.98 - 0.80 (m, 3H)
308	(((2-(((3S,6S,9aS)-3-(((3S,4S)-1-acetil-4-fluoropirrolidin-3-il)carbamoil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-		784.3	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.04 - 8.00 (m, 1H), 7.93 - 7.84 (m, 2H), 7.52 - 7.44 (m, 1H), 7.36 - 7.27 (m, 2H), 7.21 - 7.11 (m,

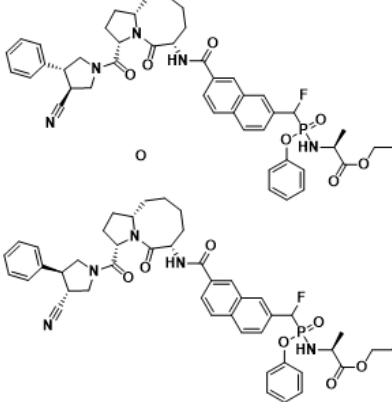
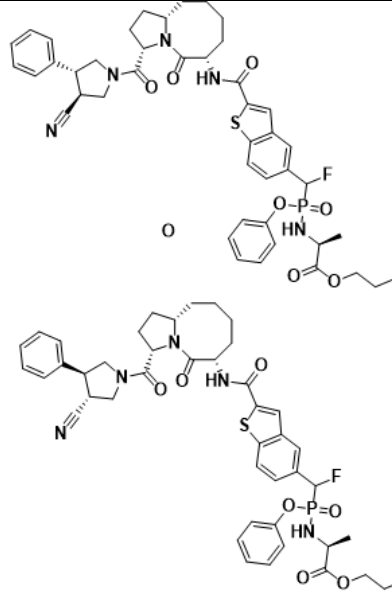
	il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo			3H), 5.19 - 4.94 (m, 1H), 4.73 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 4.54 - 4.36 (m, 2H), 4.11 - 3.99 (m, 1H), 3.98 - 3.42 (m, 9H), 2.34 - 2.22 (m, 1H), 2.17 - 1.73 (m, 12H), 1.61 - 1.46 (m, 2H), 1.14 (d, $J = 7.1$ Hz, 1.15H), 1.07 (d, $J = 7.1$ Hz, 1.85H), 0.86 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H)
309	(((2-(((3S,6S,9aS)-3-(((3S,4R)-1-acetil-4-fluoropirrolidin-3-il)carbamoil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo		784.3	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.05 - 8.00 (m, 1H), 7.94 - 7.84 (m, 2H), 7.53 - 7.45 (m, 1H), 7.36 - 7.27 (m, 2H), 7.21 - 7.11 (m, 3H), 5.29 - 5.04 (m, 1H), 4.74 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 4.67 - 4.42 (m, 2H), 4.11 - 4.02 (m, 1H), 4.01 - 3.64 (m, 6H), 3.61 - 3.37 (m, 3H), 2.36 - 2.24 (m, 1H), 2.19 - 1.72 (m, 12H), 1.59 - 1.47 (m, 2H), 1.14 (d, $J = 7.1$ Hz, 1.25H), 1.07 (d, $J = 7.1$ Hz, 1.75H), 0.86 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H)

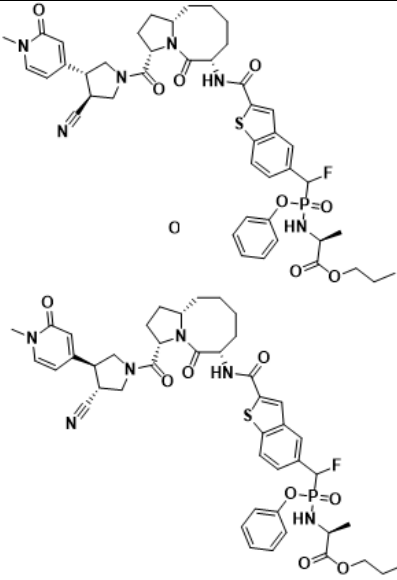
310	(((2-(((3S,6S,9aS)-5-oxo-3-(3-(piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)octahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosforil)(S)-di-L-prolinato de dipropilo		861.2 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.59 - 8.53 (m, 1H), 8.49 - 8.41 (m, 1H), 8.13 - 8.08 (m, 0.5H), 8.07 - 8.03 (m, 1H), 7.99 - 7.94 (m, 0.5H), 7.93 - 7.86 (m, 2H), 7.51 - 7.40 (m, 2H), 4.98 - 4.93 (m, 0.5H), 4.79 - 4.67 (m, 1H), 4.63 - 4.55 (m, 1.5H), 4.46 - 4.37 (m, 1.5H), 4.35 - 4.26 (m, 0.5H), 4.18 - 3.90 (m, 7H), 3.71 - 3.64 (m, 1H), 3.62 - 3.47 (m, 2H), 3.46 - 3.35 (m, 3H), 2.36 - 1.75 (m, 19H), 1.74 - 1.65 (m, 2H), 1.63 - 1.56 (m, 2H), 1.01 - 0.94 (m, 3H), 0.92 - 0.86 (m, 3H)
311	3-(((2-(((3S,6S,9aS)-5-oxo-3-(3-(piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)octahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)amino)butanoato de propilo		786.1 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.62 - 8.55 (m, 1H), 8.52 - 5.40 (m, 1H), 8.16 - 7.84 (m, 4H), 7.54 - 7.41 (m, 2H), 7.38 - 7.26 (m, 2H), 7.22 - 7.08 (m, 3H), 4.99 - 4.91 (m, 0.4H), 4.80 - 4.66 (m, 1.6H), 4.63 - 4.48 (m, 2H), 4.46 - 4.36 (m, 0.6H), 4.33 -

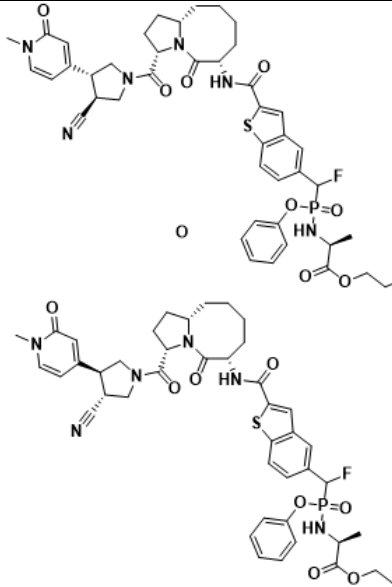
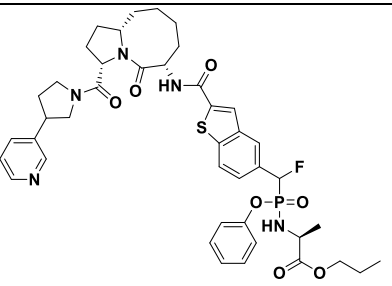
				4.27 (m, 0.4H), 4.13 - 3.84 (m, 5H), 3.74 - 3.38 (m, 3H), 2.39 - 1.74 (m, 12H), 1.62 - 1.49 (m, 2H), 1.00 - 0.92 (m, 3H), 0.91 - 0.83 (m, 3H)
312	((difluoro(7-(((3S,6S,10aS)-5-oxo-3-(3-(piridin-3-il)pirrolidina-1-carbonil)decahidropirrololo[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)naftalen-2-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo		830.3	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.62 - 8.46 (m, 2H), 8.46 - 8.35 (m, 1H), 8.34 - 8.28 (m, 1H), 8.13 - 7.97 (m, 3H), 7.91 - 7.76 (m, 2H), 7.47 - 7.27 (m, 3H), 7.24 - 7.08 (m, 3H), 5.18 - 5.07 (m, 1H), 4.79 - 4.67 (m, 1H), 4.53 - 4.36 (m, 1H), 4.17 - 3.77 (m, 5H), 3.75 - 3.33 (m, 3H), 2.49 - 1.94 (m, 10H), 1.93 - 1.76 (m, 2H), 1.75 - 1.46 (m, 4H), 1.32 - 1.23 (m, 3H), 0.94 - 0.79 (m, 3H)
313	((1-fluoro-1-(2-(((3S,6S,9aS)-5-oxo-3-(3-(piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)octahidro-1H-pirrololo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)etil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo		804.3	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.60 - 8.52 (m, 1H), 8.50 - 8.39 (m, 1H), 8.16 - 8.05 (m, 2.5H), 8.03 - 7.93 (m, 1.5H), 7.72 - 7.64 (m, 1H), 7.52 - 7.32 (m, 2H), 7.31 - 7.16 (m, 2.5H), 7.15 -

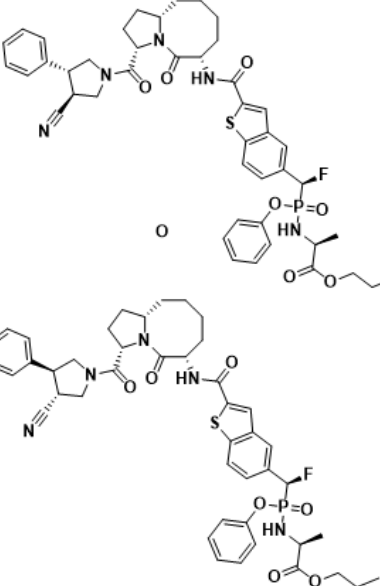
				7.00 (m, 1.5H), 4.99 - 4.91 (m, 0.5H), 4.81 - 4.73 (m, 1H), 4.73 - 4.66 (m, 0.5H), 4.64 - 4.50 (m, 2H), 4.46 - 4.37 (m, 0.5H), 4.35 - 4.26 (m, 0.5H), 4.14 - 3.85 (m, 5H), 2.38 - 2.25 (m, 1H), 2.18 - 1.77 (m, 12H), 1.64 - 1.53 (m, 1H), 1.52 - 1.38 (m, 1H), 1.33 - 1.26 (m, 1H), 1.24 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 1.20 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 1.10 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 0.94 - 0.87 (m, 2H), 0.85 - 0.77 (m, 1H)
314	((1-fluoro-1-(2-(((3S,6S,10aS)-5-oxo-3-(3-(piridin-3-il)pirrolidina-1-carbonil)decahidropirrololo[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)etil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo		832.3	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.57 - 8.47 (m, 1H), 8.46 - 8.35 (m, 1H), 8.19 - 8.04 (m, 2H), 8.02 - 7.91 (m, 1H), 7.90 - 7.78 (m, 1H), 7.71 - 7.61 (m, 1H), 7.46 - 7.32 (m, 2H), 7.31 - 7.16 (m, 2.4H), 7.16 - 6.98 (m, 1.6H), 5.12 - 5.00 (m, 1H), 4.79 - 4.64 (m, 1H), 4.50 - 4.35 (m, 1H), 4.16 - 3.76 (m, 4H), 3.75 - 3.41 (m, 3H),

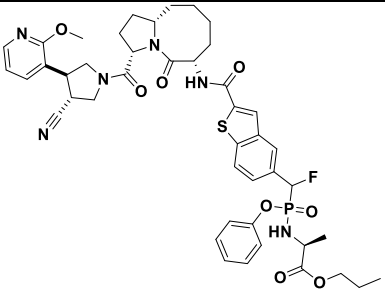
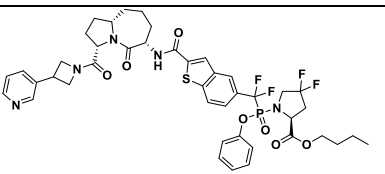
				2.50 - 2.18 (m, 3H), 2.17 - 1.93 (m, 10H), 1.92 - 1.52 (m, 6H), 1.51 - 1.36 (m, 1H), 1.27 - 1.17 (m, 2H), 1.13 - 1.07 (m, 1H), 0.95 - 0.86 (m, 2H), 0.85 - 0.77 (m, 1H)
315	(((2-(((3S,6S,10aS)-3-((3S,4R)-3-ciano-4-fenilpirrolidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrololo[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo O (((2-(((3S,6S,10aS)-3-((3R,4S)-3-ciano-4-fenilpirrolidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrololo[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo	 Pico de SFC 2 de bloque de construcción de pirrolidina se usó para síntesis y prueba biológica	842.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.14 (s, 1H), 8.08 (br. s., 1H), 8.04 - 7.92 (m, 1H), 7.70 - 7.59 (m, 1H), 7.46 - 7.27 (m, 7H), 7.25 - 7.13 (m, 3H), 6.20 - 5.98 (m, 1H), 5.09 - 4.99 (m, 1H), 4.73 - 4.65 (m, 1H), 4.57 - 4.50 (m, 0.5H), 4.49 - 4.39 (m, 1.5H), 4.10 - 4.02 (m, 0.5H), 4.00 - 3.64 (m, 5.5H), 3.63 - 3.49 (m, 2H), 2.42 - 2.15 (m, 2H), 2.10 - 1.92 (m, 6H), 1.91 - 1.76 (m, 2H), 1.73 - 1.48 (m, 4H), 1.25 - 1.18 (m, 2H), 1.09 - 1.02 (m, 1H), 0.93 - 0.80 (m, 3H)

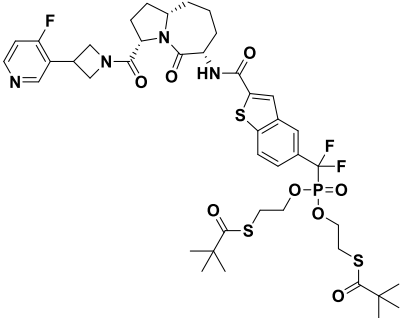
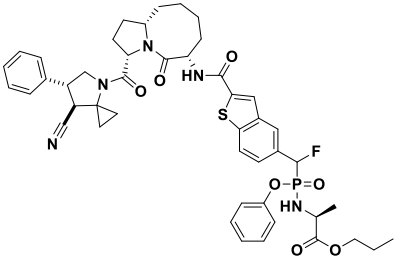
316	(((7-(((3S,6S,10aS)-3-((3S,4R)-3-ciano-4-fenilpirrolidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)naftalen-2-il)fluorometil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo O (((7-(((3S,6S,10aS)-3-((3R,4S)-3-ciano-4-fenilpirrolidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)naftalen-2-il)fluorometil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo	 Pico de SFC 2 de bloque de construcción de pirrolidina se usó para síntesis y prueba biológica	836.2 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.53 - 8.47 (m, 1H), 8.20 - 8.10 (m, 1H), 8.05 - 7.94 (m, 3H), 7.84 - 7.73 (m, 1H), 7.68 - 7.12 (m, 10H), 6.27 - 6.06 (m, 1H), 5.16 - 5.06 (m, 1H), 4.75 - 4.64 (m, 1H), 4.60 - 4.42 (m, 2H), 4.11 - 3.47 (m, 8H), 2.42 - 2.18 (m, 2H), 2.14 - 1.92 (m, 6H), 1.92 - 1.76 (m, 2H), 1.75 - 1.63 (m, 2H), 1.60 - 1.43 (m, 2H), 1.26 - 1.15 (m, 2H), 1.09 - 1.03 (m, 1H), 0.92 - 0.78 (m, 3H)
317	(((2-(((3S,6S,10aS)-3-((3S,4R)-3-ciano-4-fenilpirrolidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo O (((2-(((3S,6S,10aS)-3-((3R,4S)-3-ciano-4-fenilpirrolidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo	 Pico de SFC 1 de bloque de construcción de pirrolidina se usó para síntesis y prueba biológica	842.1 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.17 - 8.11 (m, 1H), 8.08 (br. s., 1H), 8.03 - 7.92 (m, 1H), 7.69 - 7.58 (m, 1H), 7.48 - 7.26 (m, 7H), 7.24 - 7.12 (m, 3H), 6.19 - 5.98 (m, 1H), 5.09 - 4.98 (m, 1H), 4.69 - 4.57 (m, 1H), 4.49 - 4.38 (m, 1H), 4.24 - 4.15 (m, 1H), 4.14 - 4.04 (m, 1.5H), 4.01 - 3.73 (m, 4H), 3.70 - 3.54 (m, 1.5H), 3.51 -

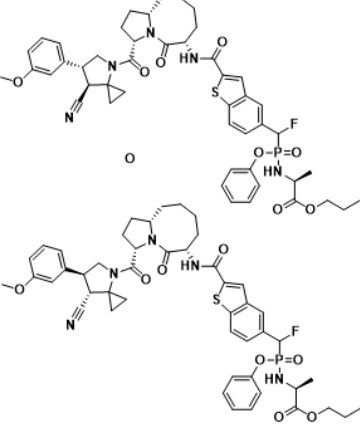
				3.37 (m, 1H), 2.40 - 2.18 (m, 2H), 2.09 - 1.94 (m, 6H), 1.90 - 1.75 (m, 2H), 1.74 - 1.44 (m, 4H), 1.27 - 1.19 (m, 2H), 1.06 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 0.92 - 0.81 (m, 3H)
318	(((2-(((3S,6S,10aS)- 3-((3S,4R)-3-ciano-4- (1-metil-2-oxo-1,2- dihidropiridin-4- il)pirrolidina-1- carbonil)-5- oxodecahidropirrolo[1 ,2-a]azocin-6- il)carbamoil)benzo[b] tiofen-5- il)fluorometil)(fenoxi)f osforil)-L-alaninato de propilo O (((2-(((3S,6S,10aS)- 3-((3R,4S)-3-ciano- 4-(1-metil-2-oxo-1,2- dihidropiridin-4- il)pirrolidina-1- carbonil)-5- oxodecahidropirrolo[1 ,2-a]azocin-6- il)carbamoil)benzo[b] tiofen-5- il)fluorometil)(fenoxi)f osforil)-L-alaninato de propilo	 Pico de SFC 2 de bloque de construcción de pirrolidina se usó para síntesis y prueba biológica	873.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.16 - 8.11 (m, 1H), 8.08 (br. s., 1H), 8.04 - 7.93 (m, 1H), 7.71 - 7.58 (m, 2H), 7.38 - 7.28 (m, 2H), 7.25 - 7.13 (m, 3H), 6.67 - 6.55 (m, 1H), 6.50 - 6.39 (m, 1H), 6.20 - 5.98 (m, 1H), 5.09 - 4.97 (m, 1H), 4.67 - 4.56 (m, 1H), 4.50 - 4.38 (m, 1H), 4.24 - 4.14 (m, 1H), 4.13 - 4.03 (m, 1.5H), 4.01 - 3.77 (m, 3.5H), 3.76 - 3.65 (m, 1H), 3.64 - 3.44 (m, 4.5H), 3.41 - 3.33 (m, 0.5H), 2.41 - 2.18 (m, 2H), 2.11 - 1.91 (m, 6H), 1.91 - 1.75 (m, 2H), 1.74 - 1.47 (m, 4H), 1.22 (t, <i>J</i> = 6.5 Hz, 2H), 1.09 - 1.03 (m, 1H), 0.93 - 0.82 (m, 3H)

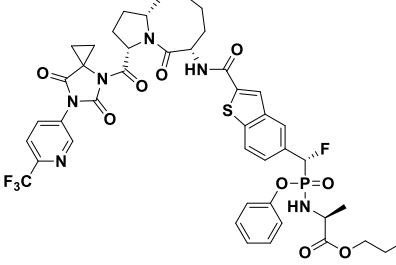
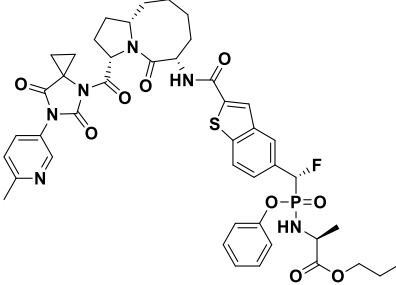
319	(((2-(((3S,6S,10aS)-3-((3S,4R)-3-ciano-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)pirrolidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrolo[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo O (((2-(((3S,6S,10aS)-3-((3R,4S)-3-ciano-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)pirrolidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrolo[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo	 Pico de SFC 1 de bloque de construcción de pirrolidina se usó para síntesis y prueba biológica	873.1 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.14 (s, 1H), 8.08 (br. s., 1H), 8.03 - 7.93 (m, 1H), 7.70 - 7.60 (m, 2H), 7.38 - 7.29 (m, 2H), 7.25 - 7.12 (m, 3H), 6.62 - 6.54 (m, 1H), 6.46 - 6.40 (m, 1H), 6.20 - 5.98 (m, 1H), 5.07 - 4.97 (m, 1H), 4.72 - 4.61 (m, 1H), 4.57 - 4.37 (m, 2H), 4.10 - 3.77 (m, 4.5H), 3.76 - 3.45 (m, 6.5H), 2.42 - 2.16 (m, 2H), 2.12 - 1.92 (m, 6H), 1.91 - 1.74 (m, 2H), 1.73 - 1.46 (m, 4H), 1.26 - 1.18 (m, 2H), 1.06 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 0.93 - 0.82 (m, 3H)
320	((fluoro(2-(((3S,6S,10aS)-5-oxo-3-(3-(piridin-3-il)pirrolidina-1-carbonil)decahidropirrolo[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo		818.1 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.57 - 8.46 (m, 1H), 8.45 - 8.35 (m, 1H), 8.17 - 8.10 (m, 1H), 8.10 - 8.04 (m, 1H), 8.02 - 7.91 (m, 1H), 7.87 - 7.75 (m, 1H), 7.68 - 7.59 (m, 1H), 7.45 - 7.28 (m, 3H), 7.24 - 7.12 (m, 3H), 6.20 - 5.97 (m, 1H), 5.12 - 5.00 (m,

				1H), 4.78 - 4.64 (m, 1H), 4.50 - 4.34 (m, 1H), 4.18 - 3.34 (m, 8H), 2.51 - 1.93 (m, 10H), 1.91 - 1.74 (m, 2H), 1.74 - 1.44 (m, 4H), 1.26 - 1.17 (m, 2H), 1.05 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 0.92 - 0.81 (m, 3H)
321	((S)-(2-(((3S,6S,10aS)-3-((3S,4R)-3-ciano-4-fenilpirrolidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo O ((S)-(2-(((3S,6S,10aS)-3-((3R,4S)-3-ciano-4-fenilpirrolidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo	 Pico de SFC 2 de bloque de construcción de pirrolidina se usó para síntesis y prueba biológica	842.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.16 - 8.12 (m, 1H), 8.11 - 8.06 (m, 1H), 8.03 - 7.92 (m, 1H), 7.69 - 7.60 (m, 1H), 7.43 - 7.28 (m, 7H), 7.25 - 7.14 (m, 3H), 6.19 - 5.98 (m, 1H), 5.08 - 4.99 (m, 1H), 4.73 - 4.64 (m, 1H), 4.57 - 4.38 (m, 2H), 4.11 - 3.90 (m, 3H), 3.88 - 3.64 (m, 3H), 3.63 - 3.50 (m, 2H), 2.42 - 2.16 (m, 2H), 2.12 - 1.93 (m, 6H), 1.92 - 1.74 (m, 2H), 1.73 - 1.60 (m, 2H), 1.59 - 1.48 (m, 2H), 1.23 y 1.06 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.87 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H)

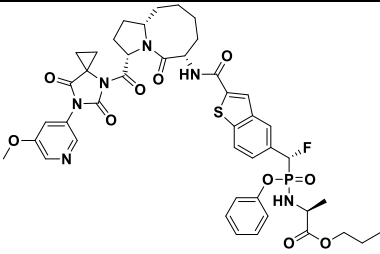
322	(((2-(((3S,6S,10aS)-3-((<i>rel</i> -trans)-3-ciano-4-(2-metoxipiridin-3-il)pirrolidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrolo[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo		873.1 ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.17 - 8.04 (m, 3H), 8.03 - 7.93 (m, 1H), 7.72 - 7.58 (m, 2H), 7.38 - 7.28 (m, 2H), 7.24 - 7.12 (m, 3H), 7.04 - 6.93 (m, 1H), 6.21 - 5.97 (m, 1H), 5.10 - 4.98 (m, 1H), 4.73 - 4.60 (m, 1H), 4.50 - 4.35 (m, 1.5H), 4.25 - 3.55 (m, 11.5H), 2.44 - 2.17 (m, 2H), 2.11 - 1.92 (m, 6H), 1.91 - 1.75 (m, 2H), 1.74 - 1.45 (m, 4H), 1.27 - 1.17 (m, 2H), 1.09 - 1.03 (m, 1H), 0.92 - 0.82 (m, 3H)
323	(2S)-1-((difluoro(2-(((3S,6S,9aS)-5-oxo-3-(3-(piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)octahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-4,4-difluoropirrolidina-2-carboxilato de butilo		884.1 ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.64 - 8.37 (m, 2H), 8.28 - 7.93 (m, 4H), 7.76 - 7.71 (m, 1H), 7.51 - 7.39 (m, 1H), 7.37 - 7.28 (m, 2H), 7.23 - 7.14 (m, 1H), 7.14 - 7.08 (m, 2H), 4.98 - 4.92 (m, 0.5H), 4.80 - 7.74 (m, 1.5H), 4.75 - 4.68 (m, 1H), 4.64 - 4.28 (m, 3H), 4.13 - 3.95 (m, 5H), 3.75 - 3.65 (m, 2H), 2.86 -

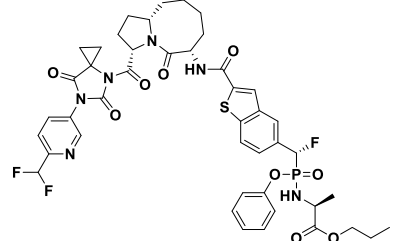
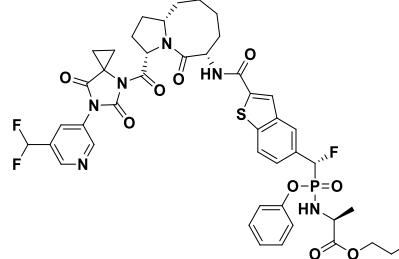
				2.48 (m, 3H), 2.38 - 2.27 (m, 1H), 2.19 - 2.05 (m, 2H), 2.05 - 1.93 (m, 3H), 1.93 - 1.81 (m, 3H), 1.57 - 1.49 (m, 2H), 1.38 - 1.28 (m, 2H), 0.93 - 0.85 (m, 3H)
324	bis(2,2-dimetilpropanotioato) de S,S'-((((difluoro(2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-fluoropiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosforil)bis(oxi))bis(etano-2,1-diilo))		925.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.81 - 8.58 (m, 1H), 8.56 - 8.45 (m, 1H), 8.23 - 8.15 (m, 2H), 8.14 - 8.05 (m, 1H), 7.71 - 7.59 (m, 1H), 7.32 - 7.18 (m, 1H), 4.99 - 4.89 (m, 1H), 4.80 - 4.69 (m, 2H), 4.65 - 4.38 (m, 2H), 4.30 - 4.02 (m, 7H), 3.22 - 3.05 (m, 4H), 2.38 - 2.24 (m, 1H), 2.20 - 1.75 (m, 9H), 1.25 - 1.13 (m, 18H)
325	(((2-(((3S,6S,10aS)-3-((<i>re</i> -trans)-7-ciano-6-fenil-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)-5-oxodecahidropirrolo[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo		868.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.16 - 8.11 (m, 1H), 8.10 - 8.04 (m, 1H), 8.02 - 7.92 (m, 1H), 7.69 - 7.60 (m, 1H), 7.51 - 7.44 (m, 1H), 7.43 - 7.25 (m, 6H), 7.24 - 7.12 (m, 3H), 6.19 - 5.98 (m, 1H), 5.06 - 4.96 (m, 1H), 4.67 - 4.54 (m, 1H), 4.45 - 4.33 (m,

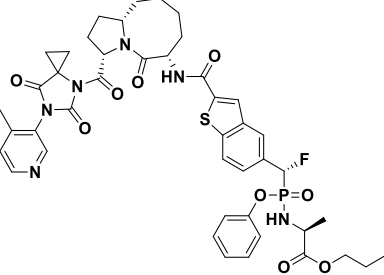
				1H), 4.21 - 4.07 (m, 1H), 4.02 - 3.63 (m, 6H), 2.42 - 2.13 (m, 3H), 2.08 - 1.72 (m, 9H), 1.70 - 1.44 (m, 4H), 1.27 - 1.15 (m, 2H), 1.11 - 1.02 (m, 1H), 1.02 - 0.93 (m, 1H), 0.92 - 0.81 (m, 3H), 0.77 - 0.62 (m, 1H).
326	(((2-(((3S,6S,10aS)-3-(((6R,7S)-7-ciano-6-(3-metoxifenil)-4-azaespiro[2.4]heptan o-4-carbonil)-5-oxodecahidropirrolo[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato propilo de O (((2-(((3S,6S,10aS)-3-(((6S,7R)-7-ciano-6-(3-metoxifenil)-4-azaespiro[2.4]heptan o-4-carbonil)-5-oxodecahidropirrolo[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo		898.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.15 - 8.10 (m, 1H), 8.10 - 8.05 (m, 1H), 8.02 - 7.91 (m, 1H), 7.69 - 7.58 (m, 1H), 7.40 - 7.12 (m, 6H), 7.06 - 7.00 (m, 1H), 7.00 - 6.94 (m, 1H), 6.91 - 6.81 (m, 1H), 6.21 - 5.96 (m, 1H), 5.06 - 4.97 (m, 1H), 4.67 - 4.56 (m, 1H), 4.45 - 4.33 (m, 1H), 4.20 - 4.07 (m, 1H), 4.02 - 3.64 (m, 9H), 2.42 - 2.14 (m, 3H), 2.07 - 1.72 (m, 9H), 1.70 - 1.46 (m, 4H), 1.27 - 1.19 (m, 2H), 1.09 - 1.03 (m, 1H), 1.02 - 0.93 (m, 1H), 0.92 - 0.82 (m, 3H), 0.78 - 0.65 (m, 1H)

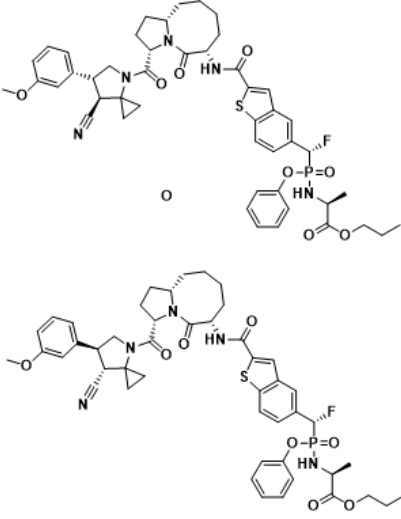
327	(((R)-(2-(((3S,6S,10aS)-3-(5,7-dioxo-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)-4,6-diazaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)-5-oxodecahidropirrolo[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo		941.0 ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.91 - 8.87 (m, 1H), 8.24 - 8.18 (m, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.00 - 7.93 (m, 2H), 7.66 - 7.58 (m, 1H), 7.37 - 7.28 (m, 2H), 7.24 - 7.12 (m, 3H), 6.16 - 5.98 (m, 1H), 5.61 - 5.55 (m, 1H), 5.09 - 5.01 (m, 1H), 4.53 - 4.43 (m, 1H), 3.99 - 3.78 (m, 3H), 2.63 - 2.54 (m, 1H), 2.47 - 2.27 (m, 3H), 2.10 - 1.42 (m, 14H), 1.24 - 1.15 (m, 3H), 0.86 (dt, J = 10.0, 7.5 Hz, 3H)
328	(((R)-fluoro(2-(((3S,6S,10aS)-3-(6-(6-metilpiridin-3-il)-5,7-dioxo-4,6-diazaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)-5-oxodecahidropirrolo[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo		887.1 ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.61 - 8.49 (m, 1H), 8.16 - 8.05 (m, 2H), 8.01 - 7.94 (m, 1H), 7.88 - 7.82 (m, 1H), 7.68 - 7.60 (m, 1H), 7.48 - 7.42 (m, 1H), 7.37 - 7.29 (m, 2H), 7.24 - 7.13 (m, 3H), 6.18 - 5.99 (m, 1H), 5.61 - 5.53 (m, 1H), 5.09 - 5.00 (m, 1H), 4.53 - 4.44 (m, 1H), 4.01 - 3.77 (m, 3H), 2.58 - 2.52 (m, 1H), 2.45 - 2.26 (m,

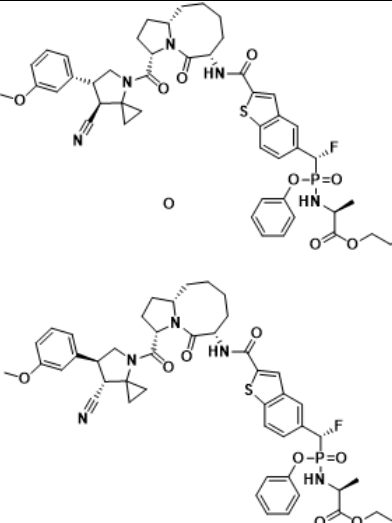
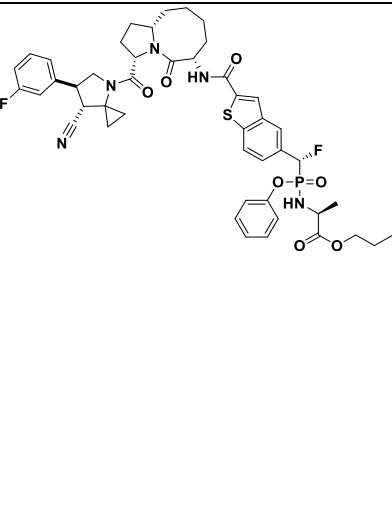
				3H), 2.10 - 1.78 (m, 9H), 1.77 - 1.63 (m, 2H), 1.62 - 1.39 (m, 5H), 1.31 - 1.10 (m, 4H), 0.91 - 0.82 (m, 3H)
329	(((R)-fluoro(2-(((3S,6S,10aS)-3-(6-(6-metoxipiridin-3-il)-5,7-dioxo-4,6-diazaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)-5-oxodecahidropirrolo[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo		903.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.23 - 8.18 (m, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.00 - 7.94 (m, 1H), 7.76 - 7.70 (m, 1H), 7.67 - 7.59 (m, 1H), 7.38 - 7.28 (m, 2H), 7.24 - 7.13 (m, 3H), 6.92 - 6.86 (m, 1H), 6.17 - 5.98 (m, 1H), 5.60 - 5.54 (m, 1H), 5.08 - 5.00 (m, 1H), 4.52 - 4.41 (m, 1H), 4.01 - 3.78 (m, 6H), 2.61 - 2.49 (m, 1H), 2.45 - 2.23 (m, 3H), 2.12 - 1.37 (m, 14H), 1.25 - 1.17 (m, 3H), 0.86 (dt, J = 10.4, 7.4 Hz, 3H)
330	(((R)-(2-(((3S,6S,10aS)-3-(5,7-dioxo-6-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)-4,6-diazaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)-5-oxodecahidropirrolo[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo		941.0	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 9.00 - 8.96 (m, 1H), 8.95 - 8.93 (m, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.99 - 7.93 (m, 1H), 7.66 - 7.56 (m, 1H), 7.38 - 7.28 (m, 2H), 7.23 - 7.12 (m, 3H),

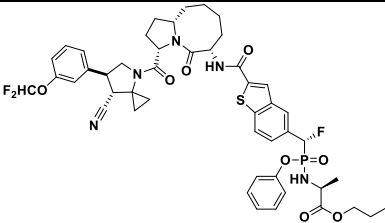
				6.17 - 5.97 (m, 1H), 5.61 - 5.55 (m, 1H), 5.09 - 5.01 (m, 1H), 4.53 - 4.43 (m, 1H), 4.01 - 3.77 (m, 3H), 2.64 - 2.54 (m, 1H), 2.47 - 2.39 (m, 1H), 2.39 - 2.27 (m, 2H), 2.10 - 1.78 (m, 8H), 1.76 - 1.42 (m, 6H), 1.23 - 1.17 (m, 3H), 0.86 (dt, $J = 10.1, 7.5$ Hz, 3H)
331	(((R)-fluoro(2-(((3S,6S,10aS)-3-(6-(5-metoxipiridin-3-il)-5,7-dioxo-4,6-diazaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo		903.2	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.33 - 8.23 (m, 2H), 8.11 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.99 - 7.93 (m, 1H), 7.67 - 7.55 (m, 2H), 7.37 - 7.28 (m, 2H), 7.24 - 7.11 (m, 3H), 6.16 - 5.98 (m, 1H), 5.63 - 5.53 (m, 1H), 5.08 - 5.00 (m, 1H), 4.52 - 4.42 (m, 1H), 4.01 - 3.76 (m, 6H), 2.62 - 2.52 (m, 1H), 2.46 - 2.26 (m, 3H), 2.10 - 1.79 (m, 8H), 1.75 - 1.39 (m, 6H), 1.24 - 1.16 (m, 3H), 0.86 (dt, $J = 10.0, 7.4$ Hz, 3H)

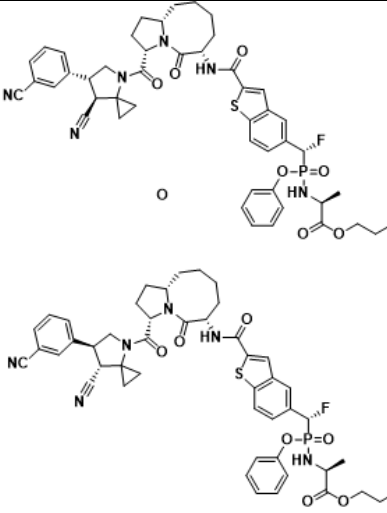
332	((((R)-(2-(((3S,6S,10aS)-3-(6-(6-(difluorometil)piridin-3-il)-5,7-dioxo-4,6-diazaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo		923.3	¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.82 - 8.78 (m, 1H), 8.18 - 8.11 (m, 2H), 8.07 (s, 1H), 8.00 - 7.94 (m, 1H), 7.87 - 7.81 (m, 1H), 7.67 - 7.59 (m, 1H), 7.37 - 7.28 (m, 2H), 7.24 - 7.12 (m, 3H), 6.93 - 6.62 (m, 1H), 6.17 - 5.98 (m, 1H), 5.63 - 5.53 (m, 1H), 5.09 - 5.01 (m, 1H), 4.53 - 4.43 (m, 1H), 4.01 - 3.77 (m, 3H), 2.63 - 2.53 (m, 1H), 2.47 - 2.27 (m, 3H), 2.11 - 1.77 (m, 8H), 1.77 - 1.41 (m, 6H), 1.23 - 1.17 (m, 3H), 0.86 (dt, <i>J</i> = 10.3, 7.5 Hz, 3H)
333	((((R)-(2-(((3S,6S,10aS)-3-(6-(5-(difluorometil)piridin-3-il)-5,7-dioxo-4,6-diazaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo		923.2	¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.86 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.00 - 7.93 (m, 1H), 7.66 - 7.59 (m, 1H), 7.39 - 7.27 (m, 2H), 7.24 - 7.13 (m, 3H), 7.13 - 6.83 (m, 1H), 6.16 - 5.98 (m, 1H), 5.62 - 5.54 (m, 1H), 5.09 - 5.00 (m, 1H), 4.54 - 4.42 (m,

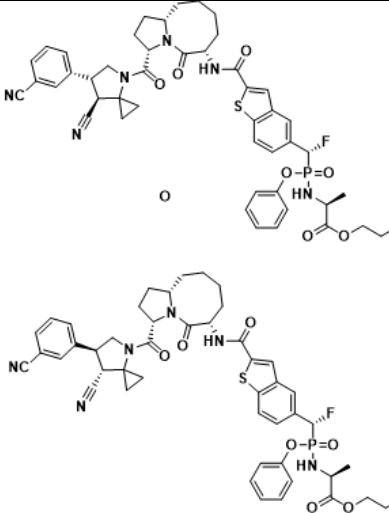
				1H), 4.01 - 3.76 (m, 3H), 2.63 - 2.53 (m, 1H), 2.47 - 2.39 (m, 1H), 2.39 - 2.27 (m, 2H), 2.11 - 1.79 (m, 8H), 1.77 - 1.42 (m, 6H), 1.24 - 1.16 (m, 3H), 0.86 (dt, $J = 10.4, 7.4$ Hz, 3H)
334	(((R)-fluoro(2-(((3S,6S,10aS)-3-(6-(4-metilpiridin-3-il)-5,7-dioxo-4,6-diazaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo		887.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.53 - 8.46 (m, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.08 (br. s., 1H), 8.02 - 7.95 (m, 1H), 7.67 - 7.60 (m, 1H), 7.52 - 7.45 (m, 1H), 7.37 - 7.31 (m, 1H), 7.24 - 7.02 (m, 3H), 6.86 - 6.70 (m, 1H), 6.15 - 5.99 (m, 1H), 5.59 - 5.49 (m, 1H), 5.07 - 5.00 (m, 1H), 4.61 - 4.55 (m, 1H), 4.52 - 4.43 (m, 1H), 4.00 - 3.95 (m, 1H), 3.87 - 3.80 (m, 1H), 3.77 - 3.69 (m, 1H), 3.26 - 3.20 (m, 1H), 2.31 - 2.29 (m, 2H), 2.06 - 1.99 (m, 3H), 1.88 - 1.82 (m, 1H), 1.62 - 1.59 (m, 1H), 1.58 - 1.54 (m, 1H), 1.50 - 1.43 (m, 2H), 1.39 - 1.35 (m, 7H),

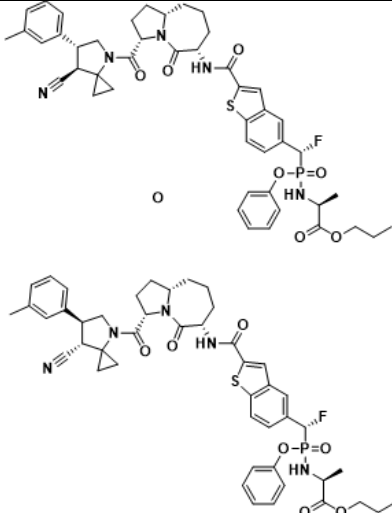
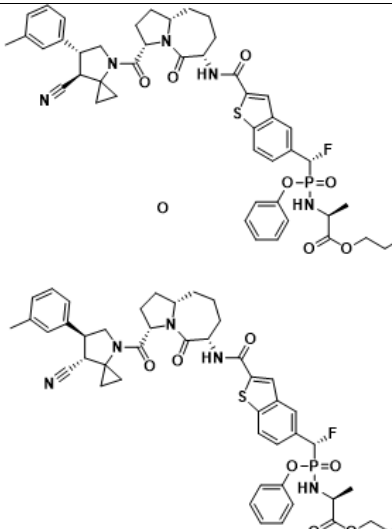
				1.31 - 1.28 (m, 3H), 1.23 - 1.20 (m, 2H), 0.92 - 0.83 (m, 4H)
335	(((R)-(2-(((3S,6S,10aS)-3-((6S,7R)-7-ciano-6-(3-metoxifenil)-4-azaespiro[2.4]heptan o-4-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo O (((R)-(2-(((3S,6S,10aS)-3-((6R,7S)-7-ciano-6-(3-metoxifenil)-4-azaespiro[2.4]heptan o-4-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo	 Pirrolidina + Pico de Núcleo de SFC 1 se usó para síntesis y prueba biológica	898.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.15 - 8.09 (m, 1H), 8.09 - 8.04 (m, 1H), 7.99 - 7.93 (m, 1H), 7.67 - 7.59 (m, 1H), 7.39 - 7.28 (m, 2H), 7.28 - 7.12 (m, 4H), 7.07 - 6.99 (m, 2H), 6.88 - 6.79 (m, 1H), 6.20 - 5.96 (m, 1H), 5.05 - 4.96 (m, 1H), 4.63 - 4.51 (m, 1H), 4.45 - 4.33 (m, 1H), 4.20 - 4.07 (m, 2H), 3.97 (t, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 3.95 - 3.75 (m, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.73 - 3.63 (m, 2H), 2.44 - 2.27 (m, 2H), 2.26 - 2.13 (m, 1H), 2.10 - 1.87 (m, 6H), 1.86 - 1.71 (m, 3H), 1.70 - 1.44 (m, 4H), 1.21 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H), 1.02 - 0.92 (m, 1H), 0.92 - 0.81 (m, 3H), 0.77 - 0.62 (m, 1H)

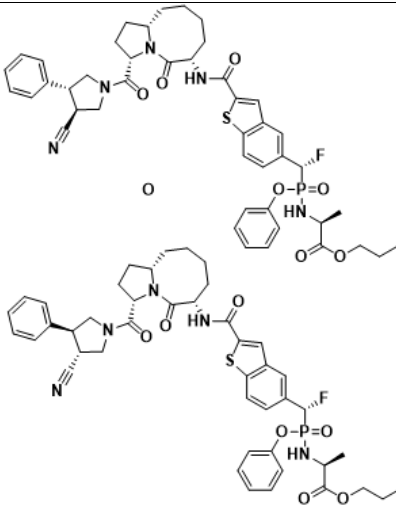
336	(((R)-(2-(((3S,6S,10aS)-3-((6S,7R)-7-ciano-6-(3-metoxifenil)-4-azaespiro[2.4]heptan o-4-carbonil)-5-oxodecahidropirrol o[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiefen-5-il)fluorometil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo O (((R)-(2-(((3S,6S,10aS)-3-((6R,7S)-7-ciano-6-(3-metoxifenil)-4-azaespiro[2.4]heptan o-4-carbonil)-5-oxodecahidropirrol o[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiefen-5-il)fluorometil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo	 Pirrolidina + Pico de Núcleo de SFC 2 se usó para síntesis y prueba biológica	898.1 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.13 - 8.10 (m, 1H), 8.08 - 8.05 (m, 1H), 8.00 - 7.90 (m, 1H), 7.68 - 7.58 (m, 1H), 7.41 - 7.10 (m, 6H), 7.03 - 6.93 (m, 2H), 6.91 - 6.83 (m, 1H), 6.19 - 5.97 (m, 1H), 5.07 - 4.97 (m, 1H), 4.67 - 4.51 (m, 2H), 4.45 - 4.32 (m, 1H), 3.98 (t, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 3.94 - 3.79 (m, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.74 - 3.65 (m, 2H), 2.37 - 2.12 (m, 3H), 2.09 - 1.87 (m, 7H), 1.87 - 1.73 (m, 2H), 1.70 - 1.42 (m, 4H), 1.21 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H), 1.03 - 0.93 (m, 1H), 0.92 - 0.82 (m, 3H), 0.79 - 0.65 (m, 1H)
337	(((R)-(2-(((3S,6S,10aS)-3-((<i>rel</i>-trans)-7-ciano-6-(3-fluorofenil)-4-azaespiro[2.4]heptan o-4-carbonil)-5-oxodecahidropirrol o[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiefen-5-il)fluorometil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo		886.1 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.15 - 8.12 (m, 1H), 8.10 - 8.06 (m, 1H), 8.00 - 7.94 (m, 1H), 7.67 - 7.60 (m, 1H), 7.43 - 7.13 (m, 8H), 7.10 - 7.00 (m, 1H), 6.17 - 6.01 (m, 1H), 5.06 - 4.98 (m, 1H), 4.63 - 4.55 (m, 1H), 4.44 -

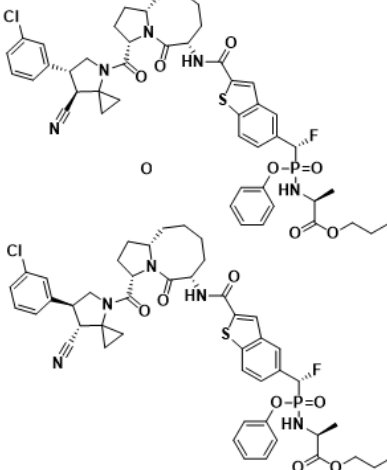
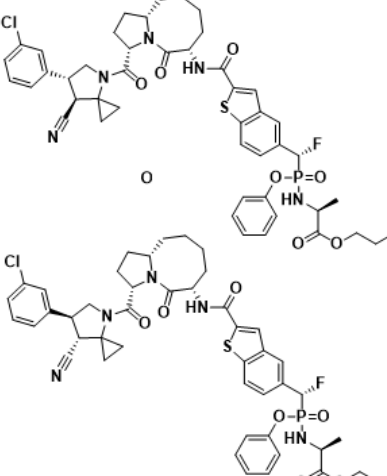
				4.35 (m, 1H), 4.20 - 4.08 (m, 1H), 4.00 - 3.96 (m, 1H), 3.95 - 3.67 (m, 5H), 2.41 - 2.14 (m, 3H), 2.07 - 1.89 (m, 6H), 1.87 - 1.74 (m, 2H), 1.70 - 1.45 (m, 4H), 1.37 - 1.27 (m, 1H), 1.24 - 1.19 (m, 3H), 1.02 - 0.93 (m, 1H), 0.92 - 0.82 (m, 3H), 0.77 - 0.65 (m, 1H)
338	(((R)-2- (((3S,6S,10aS)-3- ((<i>rel</i> -trans)-7-ciano-6- (3- (difluorometoxi)fenil)- 4- azaespiro[2.4]heptan o-4-carbonil)-5- oxodecahidropirrolo[1 ,2-a]azocin-6- il)carbamoil)benzo[b] tiofen-5- il)fluorometil)(fenoxi)f osforil)-L-alaninato de propilo		934.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.18 - 8.04 (m, 2H), 8.01 - 7.91 (m, 1H), 7.69 - 7.57 (m, 1H), 7.45 - 7.27 (m, 5H), 7.26 - 7.08 (m, 4H), 7.06 - 6.62 (m, 1H), 6.20 - 5.97 (m, 1H), 5.06 - 4.96 (m, 1H), 4.63 - 4.56 (m, 1H), 4.46 - 4.33 (m, 1H), 4.23 - 4.11 (m, 1H), 3.98 (t, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 3.89 - 3.63 (m, 4H), 2.41 - 2.14 (m, 3H), 2.08 - 1.88 (m, 7H), 1.86 - 1.42 (m, 7H), 1.21 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 3H), 1.02 - 0.92 (m, 1H), 0.91 - 0.81 (m, 3H), 0.77 - 0.63 (m, 1H)

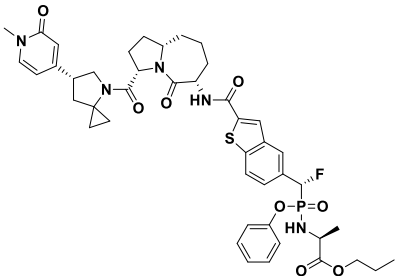
339	(((R)-(2-(((3S,6S,10aS)-3-((6S,7R)-7-ciano-6-(3-cianofenil)-4-azaespiro[2.4]heptan-4-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-yl)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-yl)fluorometil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo O (((R)-(2-(((3S,6S,10aS)-3-((6R,7S)-7-ciano-6-(3-cianofenil)-4-azaespiro[2.4]heptan-4-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-yl)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-yl)fluorometil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo	 Pirrolidina + Pico de Núcleo de SFC 1 se usó para síntesis y prueba biológica	893.1 ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.13 (s, 1H), 8.09 - 8.05 (m, 1H), 8.01 - 7.93 (m, 1H), 7.88 - 7.80 (m, 1H), 7.78 - 7.67 (m, 2H), 7.66 - 7.59 (m, 1H), 7.59 - 7.53 (m, 1H), 7.39 - 7.29 (m, 2H), 7.25 - 7.12 (m, 3H), 6.19 - 5.99 (m, 1H), 5.07 - 4.97 (m, 1H), 4.67 - 4.54 (m, 2H), 4.45 - 4.33 (m, 1H), 3.98 (t, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 3.94 - 3.73 (m, 5H), 2.37 - 2.12 (m, 3H), 2.07 - 1.88 (m, 7H), 1.86 - 1.72 (m, 2H), 1.71 - 1.47 (m, 4H), 1.21 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H), 1.04 - 0.94 (m, 1H), 0.94 - 0.82 (m, 3H), 0.79 - 0.68 (m, 1H)
-----	--	---	---

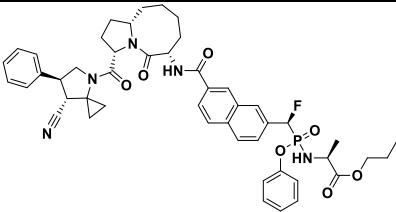
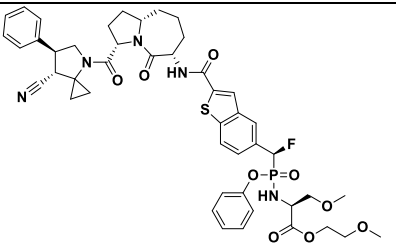
340	(((R)-(2-(((3S,6S,10aS)-3-((6S,7R)-7-ciano-6-(3-cianofenil)-4-azaespiro[2.4]heptan-4-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-yl)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-yl)fluorometil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo O (((R)-(2-(((3S,6S,10aS)-3-((6R,7S)-7-ciano-6-(3-cianofenil)-4-azaespiro[2.4]heptan-4-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-yl)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-yl)fluorometil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo	 Pirrolidina + Pico de Núcleo de SFC 2 se usó para síntesis y prueba biológica	893.1 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.14 (s, 1H), 8.10 - 8.06 (m, 1H), 8.01 - 7.94 (m, 2H), 7.87 - 7.79 (m, 1H), 7.69 - 7.60 (m, 2H), 7.58 - 7.52 (m, 1H), 7.39 - 7.29 (m, 2H), 7.25 - 7.13 (m, 3H), 6.18 - 5.99 (m, 1H), 5.07 - 4.99 (m, 1H), 4.65 - 4.57 (m, 1H), 4.45 - 4.35 (m, 1H), 4.28 - 4.16 (m, 2H), 3.98 (t, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 3.94 - 3.77 (m, 3H), 3.65 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 2.39 - 2.13 (m, 3H), 2.09 - 1.90 (m, 6H), 1.89 - 1.72 (m, 3H), 1.70 - 1.44 (m, 4H), 1.21 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H), 0.98 - 0.91 (m, 1H), 0.90 - 0.82 (m, 3H), 0.70 - 0.60 (m, 1H)
------------	--	---	--

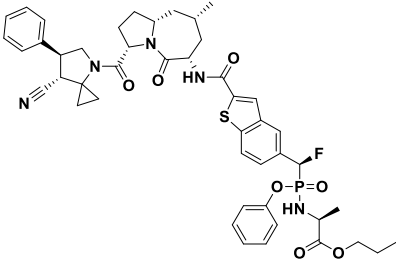
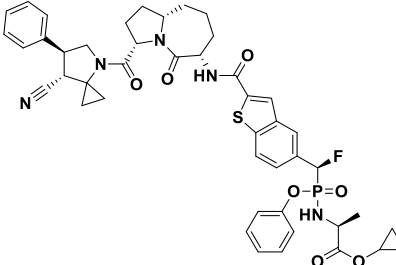
341	(((R)-(2-(((3S,6S,9aS)-3-((6S,7R)-7-ciano-6-(m-tolil)-4-azaespiro[2.4]heptan o-4-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo O (((R)-(2-(((3S,6S,9aS)-3-((6R,7S)-7-ciano-6-(m-tolil)-4-azaespiro[2.4]heptan o-4-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo	 Pirrolidina + Pico de Núcleo de SFC 1 se usó para síntesis y prueba biológica	868.1 ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.13 - 8.06 (m, 2H), 8.03 - 7.93 (m, 1H), 7.70 - 7.60 (m, 1H), 7.39 - 7.30 (m, 3H), 7.27 - 7.07 (m, 6H), 6.19 - 5.99 (m, 1H), 4.77 - 4.70 (m, 1H), 4.70 - 4.64 (m, 1H), 4.18 - 4.09 (m, 1H), 4.08 - 4.01 (m, 2H), 3.98 (t, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 3.94 - 3.76 (m, 2H), 3.76 - 3.65 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.33 - 2.24 (m, 2H), 2.23 - 2.13 (m, 1H), 2.12 - 1.74 (m, 9H), 1.63 - 1.45 (m, 2H), 1.25 - 1.19 (m, 3H), 1.03 - 0.95 (m, 1H), 0.92 - 0.83 (m, 3H), 0.74 - 0.65 (m, 1H)
342	(((R)-(2-(((3S,6S,9aS)-3-((6S,7R)-7-ciano-6-(m-tolil)-4-azaespiro[2.4]heptan o-4-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo O (((R)-(2-(((3S,6S,9aS)-3-((6R,7S)-7-ciano-6-(m-tolil)-4-azaespiro[2.4]heptan o-4-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo		868.1 ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.14 - 8.07 (m, 2H), 8.02 - 7.96 (m, 1H), 7.70 - 7.61 (m, 1H), 7.39 - 7.11 (m, 9H), 6.20 - 5.99 (m, 1H), 4.78 - 4.66 (m, 2H), 4.50 - 4.38 (m, 1H), 4.08 - 3.79 (m, 5H), 3.78 - 3.66 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.34 - 2.21 (m, 2H),

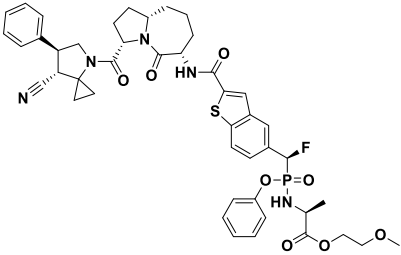
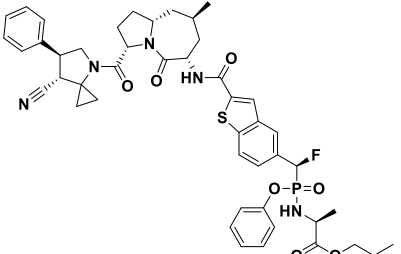
	(m-tolil)-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo	Pirrolidina + Pico de Núcleo de SFC 2 se usó para síntesis y prueba biológica		2.17 - 1.92 (m, 4H), 1.91 - 1.74 (m, 6H), 1.63 - 1.45 (m, 2H), 1.25 - 1.17 (m, 3H), 1.04 - 0.97 (m, 1H), 0.94 - 0.81 (m, 3H), 0.79 - 0.68 (m, 1H)
343	(((R)-(2-(((3S,6S,10aS)-3-((3R,4S)-3-ciano-4-fenilpirrolidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrolo[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo O(((R)-(2-(((3S,6S,10aS)-3-((3S,4R)-3-ciano-4-fenilpirrolidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrolo[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo	 Pico de SFC 2 de bloque de construcción de pirrolidina se usó para síntesis y prueba biológica	842.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.16 - 8.10 (m, 1H), 8.10 - 8.03 (m, 1H), 8.01 - 7.92 (m, 1H), 7.69 - 7.57 (m, 1H), 7.45 - 7.28 (m, 7H), 7.24 - 7.08 (m, 3H), 6.18 - 5.98 (m, 1H), 5.07 - 4.97 (m, 1H), 4.72 - 4.63 (m, 1H), 4.57 - 4.36 (m, 2H), 4.10 - 3.66 (m, 6H), 3.64 - 3.46 (m, 2H), 2.39 - 2.14 (m, 2H), 2.11 - 1.77 (m, 8H), 1.72 - 1.46 (m, 4H), 1.20 (d, J = 7.3 Hz, 3H), 0.93 - 0.79 (m, 3H)

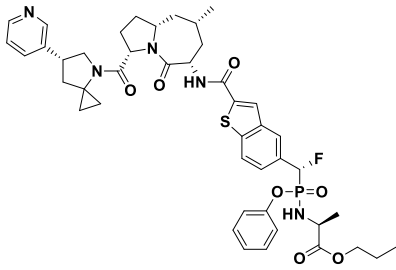
344	(((R)-(2-(((3S,6S,10aS)-3-((6S,7R)-6-(3-clorofenil)-7-ciano-4-azaespiro[2.4]heptan o-4-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo O (((R)-(2-(((3S,6S,10aS)-3-((6R,7S)-6-(3-clorofenil)-7-ciano-4-azaespiro[2.4]heptan o-4-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo	 Pirrolidina + Pico de Núcleo de SFC 1 se usó para síntesis y prueba biológica	902.1 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.14 - 8.06 (m, 2H), 7.97 - 7.94 (m, 1H), 7.63 (t, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.39 - 7.29 (m, 5H), 7.24 - 7.12 (m, 3H), 6.19 - 5.97 (m, 1H), 5.06 - 4.98 (m, 1H), 4.67 - 4.54 (m, 2H), 4.43 - 4.34 (m, 1H), 3.98 (t, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 3.93 - 3.79 (m, 3H), 3.77 - 3.73 (m, 1H), 2.36 - 2.14 (m, 3H), 2.06 - 1.88 (m, 7H), 1.85 - 1.75 (m, 2H), 1.69 - 1.46 (m, 4H), 1.29 - 1.27 (m, 1H), 1.21 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H), 1.03 - 0.94 (m, 1H), 0.90 - 0.83 (m, 3H), 0.78 - 0.69 (m, 1H)
345	(((R)-(2-(((3S,6S,10aS)-3-((6S,7R)-6-(3-clorofenil)-7-ciano-4-azaespiro[2.4]heptan o-4-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo O (((R)-(2-(((3S,6S,10aS)-3-((6R,7S)-6-(3-clorofenil)-7-ciano-4-azaespiro[2.4]heptan o-4-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo		902.1 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.14 - 8.06 (m, 2H), 7.98 - 7.95 (m, 1H), 7.63 (t, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.45 - 7.39 (m, 1H), 7.37 - 7.27 (m, 4H), 7.24 - 7.11 (m, 3H), 6.19 - 5.98 (m, 1H), 5.06 - 4.96 (m, 1H), 4.62 - 4.53 (m, 1H),

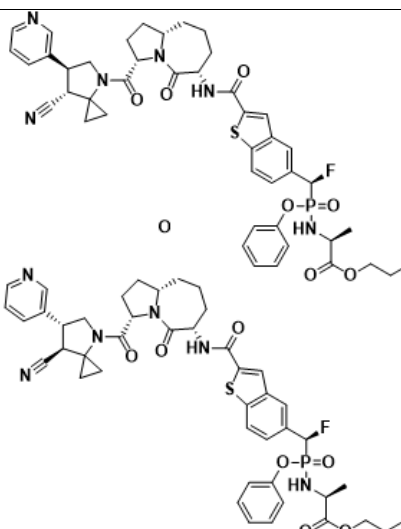
	clorofenil)-7-ciano-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo	Pirrolidina + Pico de Núcleo de SFC 2 se usó para síntesis y prueba biológica		4.44 - 4.34 (m, 1H), 4.20 - 4.07 (m, 2H), 3.98 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 3.94 - 3.76 (m, 3H), 3.73 - 3.68 (m, 1H), 2.42 - 2.15 (m, 3H), 2.07 - 1.89 (m, 6H), 1.86 - 1.73 (m, 3H), 1.69 - 1.46 (m, 4H), 1.35 - 1.27 (m, 1H), 1.21 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.02 - 0.94 (m, 1H), 0.92 - 0.81 (m, 3H), 0.74 - 0.65 (m, 1H)
346	(((R)-fluoro(2-(((3S,6S,9aS)-3-((R)-6-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo		860.3	^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.84-8.75 (m, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.13-8.02 (m, 2H), 7.67-7.56 (m, 2H), 7.40-7.30 (m, 2H), 7.24-7.08 (m, 3H), 6.33 (s, 1H), 6.29-6.09 (m, 3H), 4.74-4.53 (m, 2H), 4.20 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.77-3.63 (m, 1H), 3.61-3.48 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 2.23-2.13 (m, 2H), 2.10-1.91 (m, 4H), 1.89-1.42 (m, 11H), 1.17 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 0.94 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 0.81 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 0.54-0.41 (m, 2H)

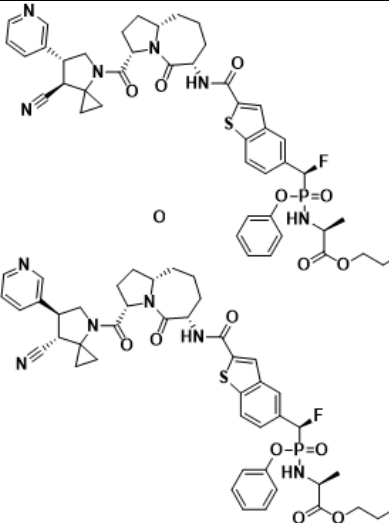
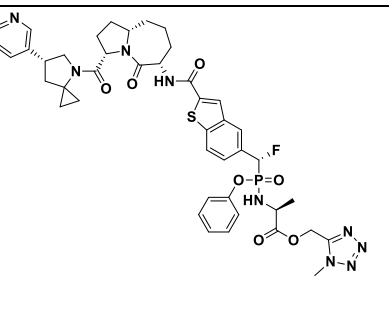
347	(((S)-7-(((3S,6S,10aS)-3-((6S,7R)-7-ciano-6-fenil-4-azaespiro[2.4]heptan-4-carbonil)-5-oxodecahidropirrolo[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)naftalen-2-il)fluorometil)(fenoxi)fosforil-L-alaninato de propilo		862.4 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.34 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.93-7.82 (m, 3H), 7.74-7.65 (m, 1H), 7.51-7.42 (m, 1H), 7.41-7.34 (m, 3H), 7.34-7.30 (m, 3H), 7.25-7.16 (m, 2H), 7.12-7.04 (m, 1H), 6.16-5.91 (m, 1H), 5.26-5.09 (m, 1H), 4.77-4.64 (m, 1H), 4.55-4.45 (m, 1H), 4.38-4.26 (m, 1H), 4.08-3.99 (m, 2H), 3.98-3.90 (m, 1H), 3.85-3.78 (m, 2H), 3.69-3.58 (m, 1H), 3.57-3.47 (m, 1H), 2.50-2.37 (m, 1H), 2.26-2.03 (m, 5H), 2.02-1.88 (m, 3H), 1.87-1.74 (m, 3H), 1.74-1.55 (m, 3H), 1.49-1.43 (m, 1H), 1.31-1.24 (m, 3H), 1.18-1.04 (m, 1H), 0.96-0.87 (m, 1H), 0.85-0.77 (m, 2H), 0.77-0.66 (m, 1H)
348	N-(((S)-2-(((3S,6S,9aS)-3-((6S,7R)-7-ciano-6-fenil-4-azaespiro[2.4]heptan-4-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-		900.2 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.88-8.78 (m, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.13-8.03 (m, 2H), 7.64-7.57 (m, 1H), 7.53-7.46 (m, 2H), 7.42-7.29 (m, 5H), 7.23-7.09 (m, 3H),

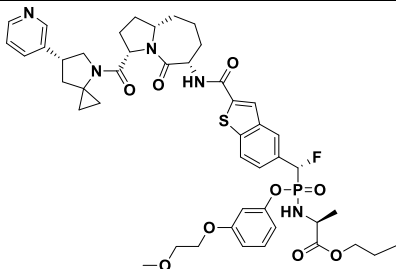
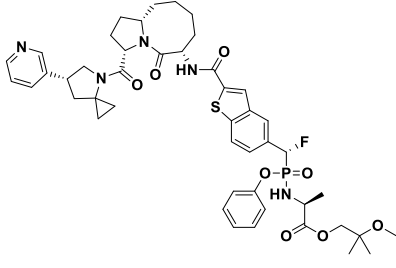
	il)fluorometil)(fenoxi)fosforil)-O-metil-L-serinato de 2-metoxietilo			6.30-6.08 (m, 2H), 4.70-4.58 (m, 2H), 4.38-4.26 (m, 1H), 4.12-3.66 (m, 7H), 3.49-3.34 (m, 3H), 3.29-2.98 (m, 7H), 2.27-2.11 (m, 2H), 2.08-1.91 (m, 2H), 1.89-1.63 (m, 8H), 0.88-0.63 (m, 2H)
349	(((S)-2-(((3S,6S,8R,9aR)-3-((6S,7R)-7-ciano-6-fenil-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)-8-metil-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo		868.5	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.04-8.73 (m, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.17-7.98 (m, 2H), 7.68-7.57 (m, 1H), 7.55-7.45 (m, 2H), 7.44-7.29 (m, 5H), 7.26-7.09 (m, 3H), 6.44-5.91 (m, 2H), 4.81-4.53 (m, 2H), 4.33 (s, 1H), 4.12-3.62 (m, 7H), 2.31-2.11 (m, 2H), 2.09-1.87 (m, 2H), 1.87-1.75 (m, 2H), 1.74-1.61 (m, 3H), 1.58-1.35 (m, 4H), 1.24-1.10 (m, 2H), 0.99-0.92 (m, 4H), 0.90-0.75 (m, 4H), 0.75-0.60 (m, 1H)
350	(((S)-2-(((3S,6S,9aS)-3-((6S,7R)-7-ciano-6-fenil-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-		852.2	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.96 (s, 1H), 7.90-7.83 (m, 1H), 7.83-7.78 (m, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.62-7.52 (m, 1H), 7.47-7.30 (m, 6H), 7.26-7.15 (m, 2H), 7.14-

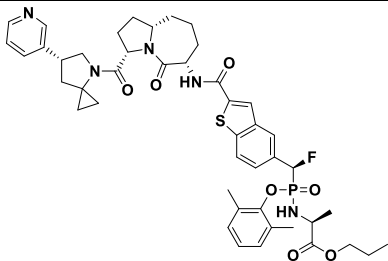
	il)fluorometil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de ciclopropilo			7.01 (m, 2H), 6.04-5.87 (m, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.75-4.43 (m, 3H), 4.12-4.05 (m, 1H), 3.91-3.77 (m, 2H), 3.70-3.48 (m, 3H), 2.47-1.64 (m, 13H), 1.30-1.01 (m, 4H), 0.78-0.56 (m, 4H)
351	(((S)-2-(((3S,6S,9aS)-3-((6S,7R)-7-ciano-6-fenil-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de 2-metoxietilo		870.3	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.98-7.90 (m, 1H), 7.89-7.83 (m, 1H), 7.82-7.78 (m, 1H), 7.73-7.51 (m, 2H), 7.46-7.29 (m, 7H), 7.25-7.23 (m, 1H), 7.21-7.07 (m, 2H), 6.05-5.87 (m, 1H), 4.68-4.53 (m, 2H), 4.37-4.02 (m, 3H), 3.95-3.42 (m, 8H), 3.37-3.29 (m, 3H), 2.45-2.35 (m, 1H), 2.29-2.12 (m, 2H), 2.01-1.64 (m, 9H), 1.33-1.25 (m, 3H), 1.18-1.09 (m, 1H), 0.83-0.69 (m, 1H)
352	(((S)-2-(((3S,6S,8S,9aR)-3-((6S,7R)-7-ciano-6-fenil-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)-8-metil-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo		868.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.90-8.73 (m, 1H), 8.34-8.19 (m, 1H), 8.14-8.00 (m, 2H), 7.69-7.54 (m, 1H), 7.50 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.43-7.29 (m, 5H), 7.25-7.09 (m, 3H), 6.31-6.03 (m, 2H), 4.92-4.79 (m,

				1H), 4.66-4.55 (m, 1H), 4.39-4.28 (m, 1H), 4.13 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 4.02 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 3.94-3.80 (m, 3H), 3.80-3.60 (m, 3H), 2.30-1.79 (m, 8H), 1.74-1.61 (m, 3H), 1.54-1.41 (m, 3H), 1.21-1.08 (m, 4H), 0.95 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 0.88-0.76 (m, 4H), 0.74-0.64 (m, 1H)
353	(((R)-fluoro(2-(((3S,6S,8R,9aR)-8-metil-5-oxo-3-((R)-6-(piridin-3-il)-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)octahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo		844.3	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.86-8.77 (m, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.43 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.07 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.37-7.30 (m, 3H), 7.19-7.13 (m, 3H), 6.28-6.19 (m, 1H), 6.16-6.08 (m, 1H), 4.67-4.58 (m, 2H), 4.09 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 4.01-3.89 (m, 2H), 3.85-3.71 (m, 3H), 3.62-3.53 (m, 1H), 2.23-1.94 (m, 6H), 1.85-1.66 (m, 4H), 1.62-1.49 (m, 3H), 1.47-1.37 (m, 2H), 1.13 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.96 (d, J

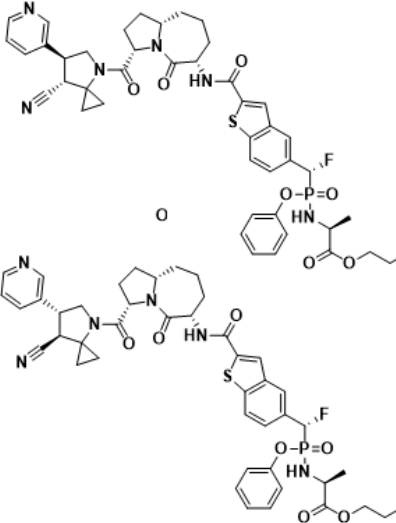
				= 6.4 Hz, 3H), 0.84-0.76 (m, 3H), 0.52-0.41 (m, 2H)
354	((S)-2-(((3S,6S,9aS)-3-((6S,7R)-7-ciano-6-(piridin-3-il)-4-azaespiro[2.4]heptan-4-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo O ((S)-2-(((3S,6S,9aS)-3-((6R,7S)-7-ciano-6-(piridin-3-il)-4-azaespiro[2.4]heptan-4-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo	 Pirrolidina + Pico de Núcleo de SFC 2 se usó para síntesis y prueba biológica	855.5	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.92-8.77 (m, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.60-8.45 (m, 1H), 8.27 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 8.17-8.01 (m, 2H), 7.99-7.88 (m, 1H), 7.64-7.51 (m, 1H), 7.46-7.41 (m, 1H), 7.40-7.31 (m, 2H), 7.24-7.10 (m, 3H), 6.34-6.03 (m, 2H), 4.72-4.55 (m, 2H), 4.35 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.07 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 3.99-3.65 (m, 6H), 2.25-2.12 (m, 2H), 2.09-1.91 (m, 2H), 1.88-1.63 (m, 8H), 1.56-1.41 (m, 2H), 1.19-0.92 (m, 3H), 0.87-0.76 (m, 4H), 0.75-0.64 (m, 1H)

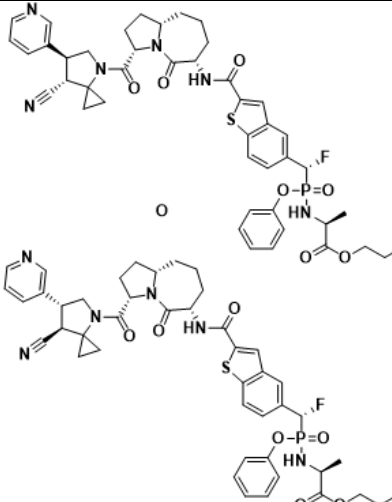
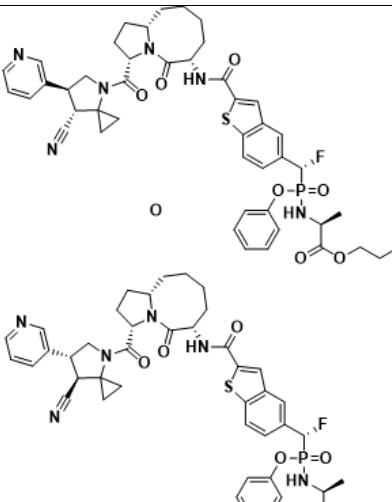
355	(((S)-2-(((3S,6S,9aS)-3-((6S,7R)-7-ciano-6-(piridin-3-il)-4-azaespiro[2.4]heptan-4-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo O (((S)-2-(((3S,6S,9aS)-3-((6R,7S)-7-ciano-6-(piridin-3-il)-4-azaespiro[2.4]heptan-4-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo	 Pirrolidina + Pico de Núcleo de SFC 1 se usó para síntesis y prueba biológica	855.3 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.70 (s, 1H), 8.67-8.61 (m, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.91-7.79 (m, 3H), 7.67-7.54 (m, 2H), 7.50-7.32 (m, 2H), 7.26-7.17 (m, 2H), 7.14-7.06 (m, 2H), 5.95 (dd, J = 44.0, 5.3 Hz, 1H), 4.74-4.60 (m, 2H), 4.26-3.74 (m, 7H), 3.68-3.58 (m, 1H), 3.35-3.27 (m, 1H), 2.50-2.39 (m, 1H), 2.32-2.22 (m, 1H), 2.08-1.70 (m, 12H), 1.34-1.25 (m, 3H), 1.08-0.98 (m, 1H), 0.95-0.82 (m, 3H), 0.78-0.66 (m, 1H)
356	(((R)-fluoro(2-(((3S,6S,9aS)-5-oxo-3-((R)-6-(piridin-3-il)-4-azaespiro[2.4]heptan-4-carbonil)octahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de (1-metil-1H-tetrazol-5-il)metilo		884.1 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.80 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.44 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 8.38-8.25 (m, 2H), 8.11-8.04 (m, 2H), 7.80 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.37-7.30 (m, 3H), 7.16-7.11 (m, 2H), 6.29-6.13 (m, 2H), 5.41-5.34 (m, 2H), 4.67-4.58 (m, 2H), 4.18-4.06 (m, 2H), 4.04 (s, 3H), 4.00-3.93 (m,

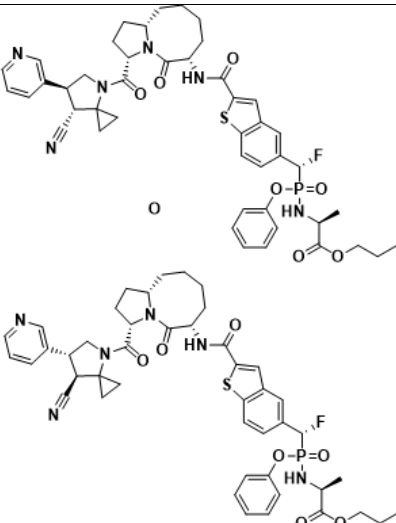
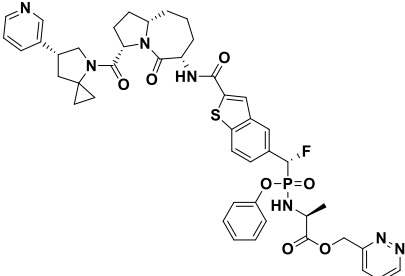
				¹ H), 3.73 (t, J = 9.5 Hz, 1H), 3.60-3.56 (m, 1H), 2.24-1.98 (m, 6H), 1.82-1.68 (m, 6H), 1.23-1.18 (m, 3H), 1.14-1.08 (m, 2H), 0.54-0.42 (m, 2H)
357	(((R)-fluoro(2-(((3S,6S,9aS)-5-oxo-3-((R)-6-(piridin-3-il)-4-azaespiro[2.4]heptan-4-carbonil)octahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(3-(2-metoxietoxi)fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo		904.3	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.78-8.43 (m, 2H), 8.01-7.92 (m, 1H), 7.91-7.84 (m, 2H), 7.84-7.75 (m, 2H), 7.62-7.50 (m, 1H), 7.43-7.33 (m, 1H), 7.25-7.09 (m, 1H), 6.90-6.75 (m, 1H), 6.71-6.59 (m, 2H), 6.04-5.85 (m, 1H), 4.75-4.61 (m, 2H), 4.14-3.85 (m, 8H), 3.77-3.67 (m, 2H), 3.66-3.50 (m, 2H), 3.46-3.39 (m, 3H), 2.34-2.13 (m, 5H), 2.11-1.88 (m, 6H), 1.86-1.71 (m, 3H), 1.67-1.55 (m, 2H), 1.30 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 1.12 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 0.94-0.87 (m, 3H), 0.57-0.46 (m, 2H)
358	(((R)-fluoro(2-(((3S,6S,10aS)-5-oxo-3-((R)-6-(piridin-3-il)-4-azaespiro[2.4]heptan-4-carbonil)decahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]		888.4	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.56 (s, 1H), 8.78-8.65 (m, 1H), 8.34-8.12 (m, 2H), 8.10-7.89 (m, 2H), 7.85-7.70 (m, 2H), 7.60-7.45

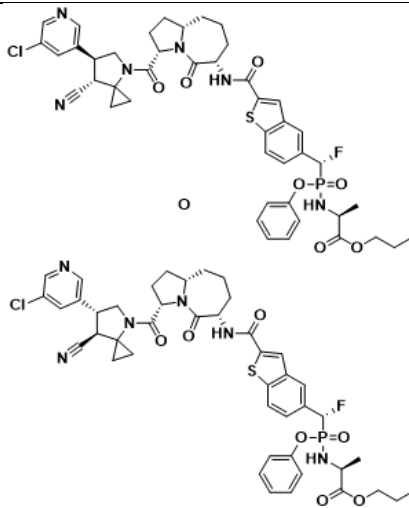
	tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de 2-metoxi-2-metilpropilo			(m, 1H), 7.38-7.27 (m, 1H), 7.26-7.14 (m, 2H), 7.14-7.03 (m, 2H), 6.08-5.84 (m, 1H), 5.24-5.14 (m, 1H), 4.81-4.71 (m, 1H), 4.56-4.49 (m, 1H), 4.35-4.29 (m, 1H), 4.08-3.99 (m, 3H), 3.68-3.63 (m, 1H), 3.25-3.12 (m, 3H), 2.77-2.66 (m, 1H), 2.18-1.95 (m, 9H), 1.86-1.68 (m, 4H), 1.67-1.56 (m, 2H), 1.33-1.25 (m, 3H), 1.22-1.08 (m, 7H), 0.48-0.39 (m, 1H), 0.21-0.10 (m, 1H)
359	((2,6-dimetilfenoxi)((S)-fluoro(2-(((3S,6S,9aS)-5-oxo-3-((R)-6-(piridin-3-il)-4-azaespiro[2.4]heptan-4-carbonil)octahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosforil)-L-alaninato de propilo		858.9	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.69-8.51 (m, 2H), 8.03-7.98 (m, 1H), 7.91-7.74 (m, 4H), 7.66-7.60 (m, 1H), 7.41-7.34 (m, 1H), 7.03-6.91 (m, 3H), 6.05-5.87 (m, 1H), 4.76-4.59 (m, 2H), 4.17-3.86 (m, 6H), 3.65-3.55 (m, 2H), 2.38-2.23 (m, 4H), 2.22-2.18 (m, 6H), 2.17-2.10 (m, 2H), 2.03-1.94 (m, 5H), 1.83-1.72 (m, 3H), 1.63-1.52 (m, 2H), 1.35-1.23 (m, 3H), 0.90-0.81 (m, 3H),

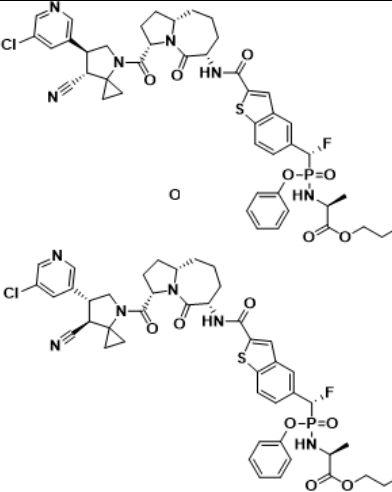
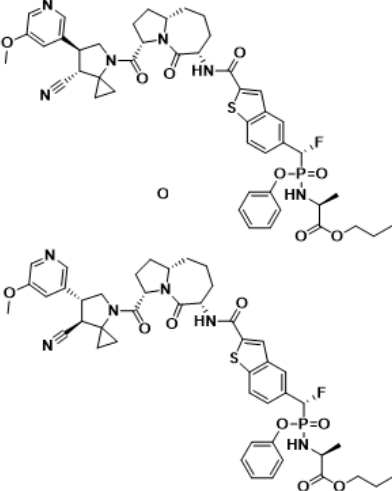
				0.58-0.46 (m, 2H).
360	(((R)-fluoro(2-(((3S,6S,10aS)-5-oxo-3-((R)-6-(piridin-3-il)-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)decahidropirrololo[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de (tetrahidro-2H-piran-4-il)metilo		900.4	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.54-9.36 (m, 1H), 8.79-8.67 (m, 1H), 8.28-8.22 (m, 1H), 8.05-7.96 (m, 2H), 7.94-7.87 (m, 1H), 7.85-7.78 (m, 1H), 7.76-7.67 (m, 1H), 7.61-7.47 (m, 1H), 7.37-7.27 (m, 1H), 7.26-7.16 (m, 2H), 7.13-7.05 (m, 2H), 6.04-5.85 (m, 1H), 5.23-5.10 (m, 1H), 4.63 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 4.57-4.48 (m, 1H), 4.38-4.28 (m, 1H), 4.14-3.99 (m, 2H), 3.98-3.90 (m, 3H), 3.91-3.58 (m, 3H), 3.42-3.26 (m, 2H), 2.69-2.62 (m, 1H), 2.25-1.86 (m, 10H), 1.86-1.74 (m, 4H), 1.67-1.46 (m, 4H), 1.36-1.24 (m, 4H), 1.15 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 0.51-0.40 (m, 1H), 0.26-0.16 (m, 1H)
361	(((R)-2-(((3S,6S,9aS)-3-((6R,7S)-7-ciano-6-fenil-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrololo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]		870.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.84-8.76 (m, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.10-8.04 (m, 2H), 7.64-7.58 (m, 1H), 7.52-7.46 (m, 2H), 7.40-7.29 (m, 5H), 7.20-

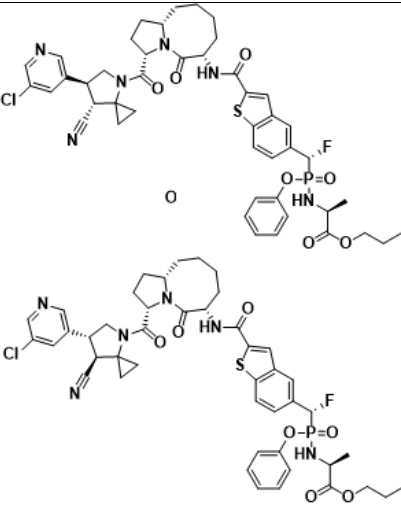
	tiofen-5-il)fluorometil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de 2-metoxietilo			7.11 (m, 3H), 6.30-6.12 (m, 2H), 4.66-4.57 (m, 2H), 4.19-3.87 (m, 6H), 3.83-3.76 (m, 2H), 3.48-3.39 (m, 2H), 3.23-3.19 (m, 3H), 2.24-2.05 (m, 3H), 1.99-1.92 (m, 1H), 1.86-1.66 (m, 8H), 1.18-1.12 (m, 3H), 0.86-0.77 (m, 1H), 0.70-0.61 (m, 1H)
362	(((R)-(2-(((3S,6S,9aS)-3-((6S,7R)-7-ciano-6-(piridin-3-il)-4-azaespiro[2.4]heptan o-4-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo O (((R)-(2-(((3S,6S,9aS)-3-((6R,7S)-7-ciano-6-(piridin-3-il)-4-azaespiro[2.4]heptan o-4-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo	 Pirrolidina + Pico de Núcleo de SFC 2 se usó para síntesis y prueba biológica	855.5	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.95-8.77 (m, 2H), 8.69 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.23 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 4.6 Hz, 2H), 7.75-7.57 (m, 2H), 7.36 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 7.18 (t, J = 9.4 Hz, 3H), 6.31-6.04 (m, 2H), 4.72-4.53 (m, 2H), 4.38 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 4.10 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.03-3.89 (m, 3H), 3.88-3.64 (m, 3H), 2.27-2.12 (m, 2H), 2.09-1.91 (m, 2H), 1.89-1.61 (m, 8H), 1.58-1.34 (m, 2H), 1.21-1.03 (m, 3H), 0.92-0.75 (m, 4H), 0.74-0.64 (m, 1H)

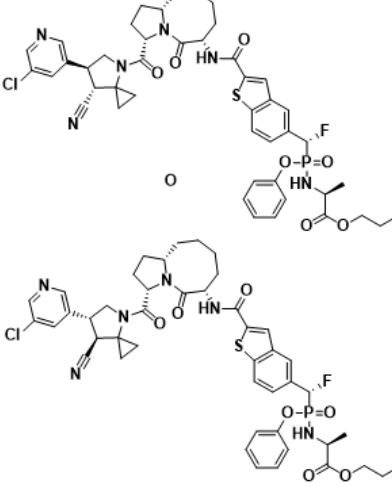
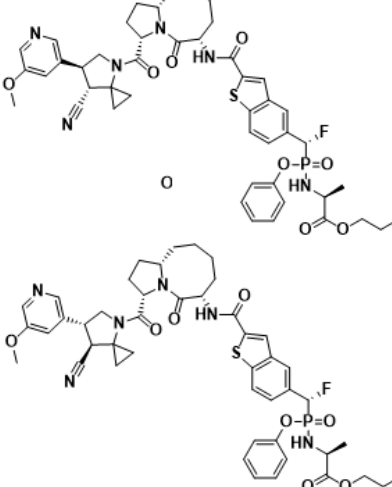
363	(((R)-(2-(((3S,6S,9aS)-3-((6S,7R)-7-ciano-6-(piridin-3-il)-4-azaespiro[2.4]heptan o-4-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo O (((R)-(2-(((3S,6S,9aS)-3-((6R,7S)-7-ciano-6-(piridin-3-il)-4-azaespiro[2.4]heptan o-4-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo	 Pirrolidina + Pico de Núcleo de SFC 1 se usó para síntesis y prueba biológica	855.5	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.88-8.77 (m, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.55 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.19-7.97 (m, 3H), 7.61 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 7.6, 5.0 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.25-7.11 (m, 3H), 6.31-6.02 (m, 2H), 4.71-4.50 (m, 2H), 4.27-4.09 (m, 1H), 4.04-3.89 (m, 5H), 3.85-3.73 (m, 2H), 2.26-1.92 (m, 4H), 1.90-1.65 (m, 8H), 1.58-1.38 (m, 2H), 1.19-1.07 (m, 3H), 0.90-0.72 (m, 4H), 0.70-0.53 (m, 1H)
364	(((R)-(2-(((3S,6S,10aS)-3-((6S,7R)-7-ciano-6-(piridin-3-il)-4-azaespiro[2.4]heptan o-4-carbonil)-5-oxodecahidropirrolo[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo O (((R)-(2-(((3S,6S,10aS)-3-((6R,7S)-7-ciano-6-(piridin-3-il)-4-azaespiro[2.4]heptan o-4-carbonil)-5-oxodecahidropirrolo[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]	 Pirrolidina + Pico de Núcleo de SFC 2 se usó para síntesis y prueba biológica	869.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.96-8.82 (m, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.59-8.48 (m, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.11-8.03 (m, 2H), 7.96-7.87 (m, 1H), 7.65-7.56 (m, 1H), 7.46-7.32 (m, 3H), 7.21-7.13 (m, 3H), 6.27-6.07 (m, 2H), 4.95 (s, 1H), 4.59-4.40 (m, 2H), 4.28-4.18 (m, 1H), 4.11-4.02 (m, 1H), 3.98-3.89 (m, 1H), 3.84-3.72 (m, 4H), 2.28-2.16

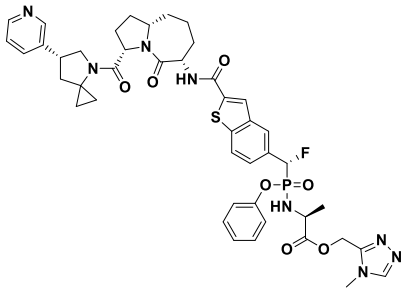
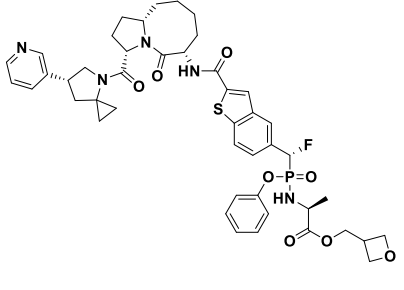
	tiofen-5-il)fluorometil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo			(m, 2H), 2.00-1.46 (m, 14H), 1.13 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.84-0.67 (m, 5H)
365	(((R)-(2-(((3S,6S,10aS)-3-((6S,7R)-7-ciano-6-(piridin-3-il)-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo O (((R)-(2-(((3S,6S,10aS)-3-((6R,7S)-7-ciano-6-(piridin-3-il)-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo	 Pirrolidina + Pico de Núcleo de SFC 1 se usó para síntesis y prueba biológica	869	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.95-8.73 (m, 2H), 8.68-8.59 (m, 1H), 8.33-8.25 (m, 1H), 8.23-8.14 (m, 1H), 8.10-8.03 (m, 2H), 7.68-7.56 (m, 2H), 7.39-7.31 (m, 2H), 7.21-7.10 (m, 3H), 6.29-6.19 (m, 1H), 6.17-6.09 (m, 1H), 4.98-4.90 (m, 1H), 4.55-4.47 (m, 1H), 4.32-4.18 (m, 2H), 4.10-3.86 (m, 4H), 3.85-3.75 (m, 2H), 2.35-2.24 (m, 1H), 2.07-1.37 (m, 15H), 1.13 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 0.87-0.75 (m, 4H), 0.69-0.55 (m, 1H)
366	(((R)-fluoro(2-(((3S,6S,9aS)-5-oxo-3-((R)-6-(piridin-3-il)-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)octahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de piridazin-3-ilmetilo		880.4	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.20-9.14 (m, 1H), 8.83-8.74 (m, 1H), 8.61-8.55 (m, 1H), 8.46-8.41 (m, 1H), 8.28-8.23 (m, 1H), 8.09-8.02 (m, 2H), 7.84-7.78 (m, 1H), 7.71-7.55 (m, 3H), 7.37-7.25 (m, 3H), 7.19-7.10 (m, 3H), 6.41-6.14 (m, 2H), 5.36-5.20 (m, 2H),

				4.67-4.58 (m, 2H), 4.14-3.84 (m, 3H), 3.77-3.69 (m, 1H), 3.63-3.52 (m, 1H), 2.24-1.94 (m, 6H), 1.88-1.67 (m, 7H), 1.63-1.55 (m, 1H), 1.25-1.16 (m, 3H), 0.54-0.40 (m, 2H)
367	(((R)-(2-(((3S,6S,9aS)-3-((6S,7R)-6-(5-cloropiridin-3-il)-7-ciano-4-azaespiro[2.4]heptan-4-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo O (((R)-(2-(((3S,6S,9aS)-3-((6R,7S)-6-(5-cloropiridin-3-il)-7-ciano-4-azaespiro[2.4]heptan-4-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo	 Pirrolidina + Pico de Núcleo de SFC 2 se usó para síntesis y prueba biológica	889	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.59 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.97 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.88-7.85 (m, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.69-7.50 (m, 3H), 7.35 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.27-7.05 (m, 4H), 6.05-5.87 (m, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.22-3.55 (m, 9H), 2.46-2.35 (m, 1H), 2.24-2.15 (m, 2H), 2.06-1.89 (m, 7H), 1.84-1.76 (m, 2H), 1.64-1.57 (m, 2H), 1.31-1.28 (m, 2H), 1.19-1.08 (m, 2H), 0.93-0.74 (m, 4H)

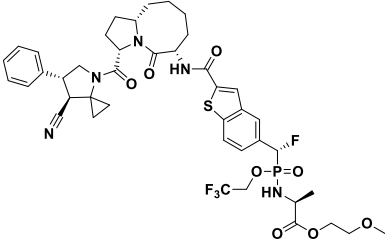
368	(((R)-(2-(((3S,6S,9aS)-3-((6S,7R)-6-(5-cloropiridin-3-il)-7-ciano-4-azaespiro[2.4]heptan o-4-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo O (((R)-(2-(((3S,6S,9aS)-3-((6R,7S)-6-(5-cloropiridin-3-il)-7-ciano-4-azaespiro[2.4]heptan o-4-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo	 Pirrolidina + Pico de Núcleo de SFC 1 se usó para síntesis y prueba biológica	889.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.87-8.78 (m, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.14-8.00 (m, 2H), 7.67-7.57 (m, 1H), 7.42-7.28 (m, 2H), 7.27-7.07 (m, 3H), 6.32-6.05 (m, 2H), 4.71-4.56 (m, 2H), 4.21-4.12 (m, 1H), 4.06-3.89 (m, 5H), 3.86-3.74 (m, 2H), 2.26-1.89 (m, 5H), 1.87-1.67 (m, 7H), 1.54-1.37 (m, 2H), 1.14 (d, J = 5.6 Hz, 3H), 0.91-0.52 (m, 5H)
369	(((R)-(2-(((3S,6S,9aS)-3-((6S,7R)-7-ciano-6-(5-metoxipiridin-3-il)-4-azaespiro[2.4]heptan o-4-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo O (((R)-(2-(((3S,6S,9aS)-3-((6R,7S)-7-ciano-6-(5-metoxipiridin-3-il)-4-azaespiro[2.4]heptan	 Pirrolidina + Pico de Núcleo de SFC 2 se usó para síntesis y prueba biológica	885	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.84 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 10.2 Hz, 2H), 8.09-8.05 (m, 2H), 7.73-7.68 (m, 1H), 7.62 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.38-7.33 (m, 2H), 7.19-7.14 (m, 3H), 6.26-6.08 (m, 2H), 4.67-4.61 (m, 2H), 4.39-4.32 (m, 1H), 4.14 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 3.98-3.94 (m, 1H), 3.88-3.78 (m, 8H), 2.23-

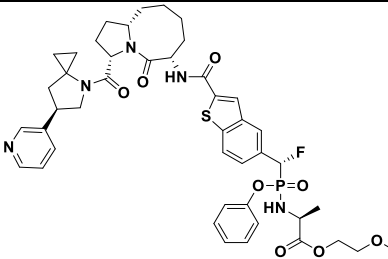
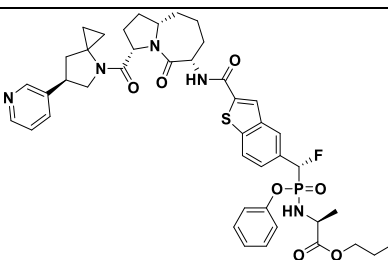
	o-4-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo			2.14 (m, 2H), 2.08-1.94 (m, 2H), 1.89-1.64 (m, 9H), 1.46-1.37 (m, 2H), 1.13 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 0.85-0.82 (m, 1H), 0.81-0.76 (m, 3H), 0.74-0.68 (m, 1H)
370	(((R)-(2-(((3S,6S,9aS)-3-((6S,7R)-6-(5-cloropiridin-3-il)-7-ciano-4-azaespiro[2.4]heptan o-4-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo O (((R)-(2-(((3S,6S,9aS)-3-((6R,7S)-6-(5-cloropiridin-3-il)-7-ciano-4-azaespiro[2.4]heptan o-4-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo	 Pirrolidina + Pico de Núcleo de SFC 2 se usó para síntesis y prueba biológica	903.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.96-8.84 (m, 1H), 8.67 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.19-8.12 (m, 1H), 8.11-8.02 (m, 2H), 7.66-7.56 (m, 1H), 7.39-7.33 (m, 2H), 7.21-7.13 (m, 3H), 6.29-6.19 (m, 1H), 6.16-6.05 (m, 1H), 5.02-4.87 (m, 1H), 4.56-4.41 (m, 2H), 4.30-4.18 (m, 1H), 4.17-4.09 (m, 1H), 3.96-3.74 (m, 5H), 2.28-2.17 (m, 2H), 2.07-1.97 (m, 1H), 1.92-1.63 (m, 9H), 1.57-1.38 (m, 4H), 1.13 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 0.85-0.76 (m, 4H), 0.73-0.63 (m, 1H)

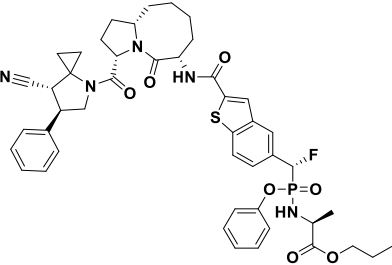
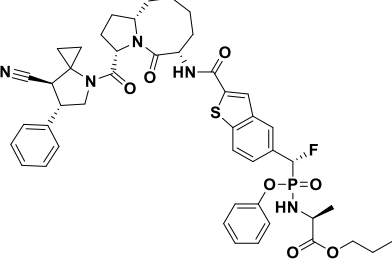
371	(((R)-(2-(((3S,6S,9aS)-3-((6S,7R)-6-(5-cloropiridin-3-il)-7-ciano-4-azaespiro[2.4]heptan o-4-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo O (((R)-(2-(((3S,6S,9aS)-3-((6R,7S)-6-(5-cloropiridin-3-il)-7-ciano-4-azaespiro[2.4]heptan o-4-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo	 Pirrolidina + Pico de Núcleo de SFC 1 se usó para síntesis y prueba biológica	903.2 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.79 (s, 1H), 8.68-8.51 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.00-7.91 (m, 1H), 7.90-7.77 (m, 2H), 7.60-7.51 (m, 1H), 7.42-7.32 (m, 3H), 7.26-7.10 (m, 2H), 7.08-7.02 (m, 1H), 6.14-5.87 (m, 1H), 5.23-5.07 (m, 1H), 4.67-4.40 (m, 2H), 4.39-4.29 (m, 1H), 4.25-3.62 (m, 6H), 3.16 (s, 1H), 2.37-1.76 (m, 12H), 1.72-1.50 (m, 4H), 1.30 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 1.15 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 1.06-0.83 (m, 4H), 0.70-0.54 (m, 1H)
372	(((R)-(2-(((3S,6S,10aS)-3-((6R,7S)-7-ciano-6-(5-metoxipiridin-3-il)-4-azaespiro[2.4]heptan o-4-carbonil)-5-oxodecahidropirrolo[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo O (((R)-(2-(((3S,6S,10aS)-3-((6S,7R)-7-ciano-6-(5-metoxipiridin-3-il)-4-azaespiro[2.4]heptan o-4-carbonil)-5-	 Pirrolidina + Pico de Núcleo de SFC 1 se usó para síntesis y prueba biológica	899 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.89-8.81 (m, 1H), 8.30-8.25 (m, 2H), 8.21-8.18 (m, 1H), 8.10-8.04 (m, 2H), 7.63-7.54 (m, 2H), 7.39-7.33 (m, 2H), 7.17 (dd, J = 13.8, 7.7 Hz, 3H), 6.27-6.20 (m, 1H), 6.16-6.05 (m, 1H), 4.97-4.87 (m, 1H), 4.55-4.46 (m, 1H), 4.30-4.16 (m, 2H), 4.09-4.01 (m, 1H), 3.97-3.76 (m, 8H), 2.36-

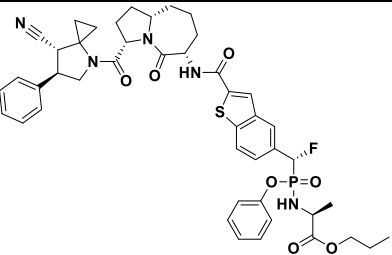
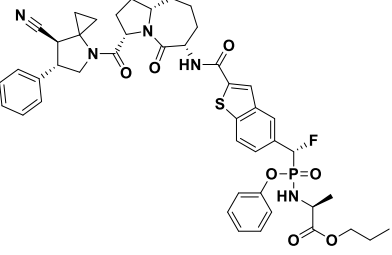
	oxodecahidropirrolo[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo			2.24 (m, 1H), 2.08-1.98 (m, 2H), 1.90-1.38 (m, 13H), 1.13 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 0.85-0.74 (m, 4H), 0.65-0.55 (m, 1H)
373	(((1R)-fluoro(2-(((3S,6S,9aS)-5-oxo-3-((R)-6-(piridin-3-il)-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)octahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de(4-metil-1H,2H,4-triazolidin-3-il)metilo		883.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.80 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.53-8.40 (m, 2H), 8.28 (s, 1H), 8.14-8.00 (m, 2H), 7.85 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.42-7.25 (m, 3H), 7.20-7.05 (m, 3H), 6.40-6.05 (m, 2H), 5.24-5.17 (m, 1H), 4.71-4.55 (m, 2H), 4.14-4.04 (m, 1H), 4.02-3.94 (m, 1H), 3.78-3.70 (m, 1H), 3.62-3.58 (m, 3H), 3.31-3.22 (m, 1H), 3.11-3.02 (m, 2H), 2.25-1.94 (m, 6H), 1.83-1.65 (m, 6H), 1.29-1.24 (m, 2H), 1.18 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 0.55-0.40 (m, 2H)
374	(((R)-fluoro(2-(((3S,6S,10aS)-5-oxo-3-((R)-6-(piridin-3-il)-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)decahidropirrolo[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de(4-metil-1H,2H,4-triazolidin-3-il)metilo		872.6	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.92-8.79 (m, 1H), 8.64-8.54 (m, 1H), 8.48-8.38 (m, 1H), 8.33-8.24 (m, 1H), 8.12-8.03 (m, 2H), 7.85-7.74 (m, 1H), 7.67-7.53 (m, 1H)

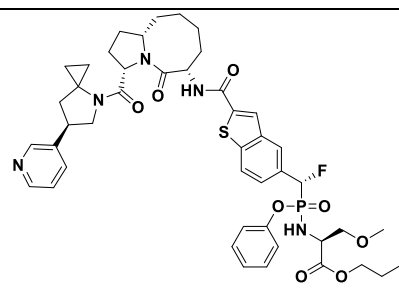
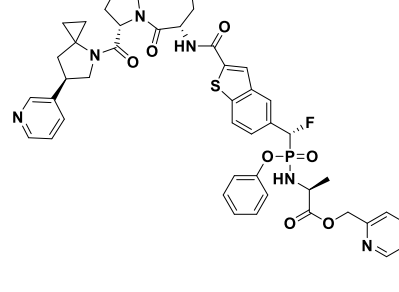
	l)-L-alaninato de oxetan-3-ilmetilo			1H), 7.41-7.28 (m, 3H), 7.24-7.10 (m, 3H), 6.33-6.09 (m, 2H), 5.03-4.87 (m, 1H), 4.62-4.44 (m, 3H), 4.32-3.96 (m, 6H), 3.91-3.70 (m, 2H), 3.65-3.48 (m, 1H), 3.20-2.99 (m, 1H), 2.37-1.40 (m, 16H), 1.21-1.05 (m, 3H), 0.57-0.34 (m, 2H)
375	(((R)-2-(((3S,6S,10aS)-3-((6S,7R)-7-ciano-6-fenil-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)-5-oxodecahidropirrololo[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de 2-metoxietilo		884.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.94-8.85 (m, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.10-8.03 (m, 2H), 7.64-7.57 (m, 1H), 7.51-7.44 (m, 2H), 7.41-7.30 (m, 5H), 7.22-7.10 (m, 3H), 6.31-6.11 (m, 2H), 5.01-4.90 (m, 1H), 4.57-4.42 (m, 2H), 4.28-4.17 (m, 1H), 4.17-3.64 (m, 6H), 3.49-3.36 (m, 2H), 3.23-3.18 (m, 3H), 2.26-2.16 (m, 2H), 2.05-1.50 (m, 12H), 1.20-1.10 (m, 3H), 0.84-0.62 (m, 2H)
376	N-(((R)-2-(((3S,6S,10aS)-3-((6S,7R)-7-ciano-6-fenil-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)-5-oxodecahidropirrololo[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-		914.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.93-8.86 (m, 1H), 8.33-8.28 (m, 1H), 8.10-8.04 (m, 2H), 7.63-7.58 (m, 1H), 7.51-7.45 (m, 2H), 7.41-7.31 (m, 5H),

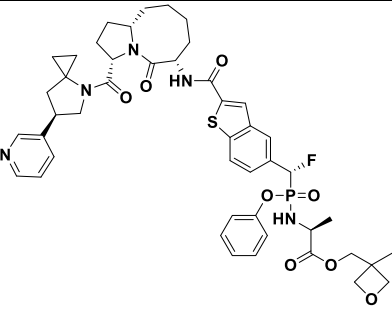
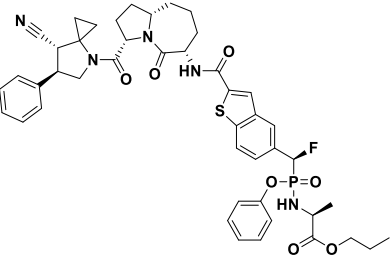
	il)fluorometil)(fenoxi)fosforil)-O-metil-L-serinato de 2-metoxietil			7.22-7.11 (m, 3H), 6.29-6.08 (m, 2H), 5.01-4.90 (m, 1H), 4.56-4.42 (m, 2H), 4.27-4.18 (m, 1H), 4.14-4.09 (m, 1H), 4.06-3.87 (m, 3H), 3.76-3.66 (m, 2H), 3.48-3.37 (m, 3H), 3.32-3.25 (m, 1H), 3.23-3.11 (m, 6H), 2.27-2.16 (m, 2H), 1.98-1.43 (m, 12H), 0.85-0.62 (m, 2H).
377	(((R)-2-(((3S,6S,10aS)-3-((6S,7R)-7-ciano-6-fenil-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)(2,2,2-trifluoroetoxi)fosforil)-L-alaninato de 2-metoxietilo		890.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.95-8.87 (m, 1H), 8.32-8.26 (m, 1H), 8.09-8.03 (m, 1H), 8.02-7.96 (m, 1H), 7.55-7.45 (m, 3H), 7.41-7.29 (m, 3H), 6.23-6.00 (m, 2H), 5.01-4.91 (m, 1H), 4.67-4.44 (m, 4H), 4.27-4.00 (m, 4H), 3.94-3.67 (m, 3H), 3.53-3.44 (m, 2H), 3.25-3.19 (m, 3H), 2.26-2.16 (m, 2H), 1.97-1.44 (m, 12H), 1.29-1.20 (m, 3H), 0.85-0.77 (m, 1H), 0.72-0.62 (m, 1H)

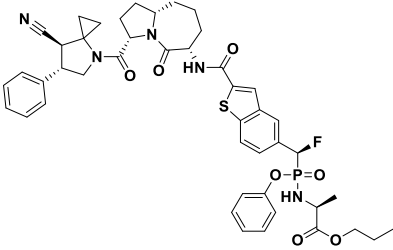
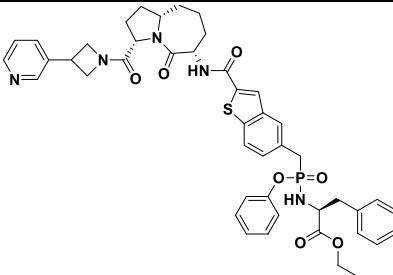
378	(((R)-fluoro(2-(((3S,6S,10aS)-5-oxo-3-((R)-6-(piridin-3-il)-4-azaespiro[2.4]heptan-4-carbonil)decahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de 2-metoxietilo		860.3 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.61-8.54 (m, 1H), 8.43-8.33 (m, 1H), 7.93-7.79 (m, 3H), 7.77-7.69 (m, 1H), 7.67-7.60 (m, 1H), 7.58-7.51 (m, 1H), 7.51-7.42 (m, 1H), 7.39-7.32 (m, 1H), 7.24-7.17 (m, 2H), 7.14-7.03 (m, 2H), 6.09-5.81 (m, 1H), 5.26-5.04 (m, 1H), 4.59-4.50 (m, 1H), 4.33-4.15 (m, 4H), 4.14-3.96 (m, 3H), 3.62-3.49 (m, 3H), 3.36-3.32 (m, 3H), 2.36-2.16 (m, 3H), 2.15-1.95 (m, 7H), 1.91-1.69 (m, 4H), 1.67-1.53 (m, 2H), 1.37-1.15 (m, 3H), 0.56-0.45 (m, 2H)
379	(((R)-fluoro(2-(((3S,6S,9aS)-5-oxo-3-((R)-6-(piridin-3-il)-4-azaespiro[2.4]heptan-4-carbonil)octahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo		830.4 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.83-8.65 (m, 2H), 8.54 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.10-8.00 (m, 3H), 7.64-7.49 (m, 2H), 7.41-7.33 (m, 2H), 7.21-7.11 (m, 3H), 6.31-6.02 (m, 2H), 4.68-4.56 (m, 2H), 4.16-3.69 (m, 7H), 2.25-1.43 (m, 16H), 1.19-1.08 (m, 3H), 0.88-0.74

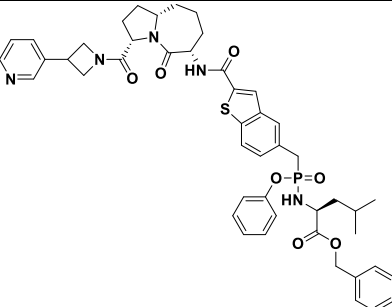
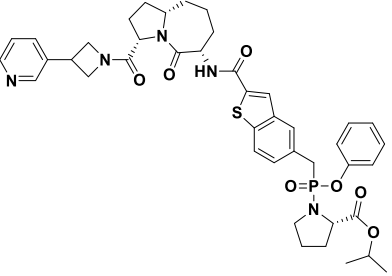
				(m, 3H), 0.56-0.41 (m, 2H)
380	(((R)-(2-(((3S,6S,10aS)-3-((6R,7S)-7-ciano-6-fenil-4-azaespiro[2.4]heptan o-4-carbonil)-5-oxodecahidropirrol o[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo		868.4	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.00-7.90 (m, 1H), 7.88-7.80 (m, 1H), 7.78 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.61-7.49 (m, 1H), 7.42-7.27 (m, 8H), 7.25-7.02 (m, 3H), 6.10-5.81 (m, 1H), 5.19-5.03 (m, 1H), 4.80-4.65 (m, 1H), 4.58-4.42 (m, 1H), 4.35-4.21 (m, 1H), 4.14-3.94 (m, 3H), 3.86-3.46 (m, 4H), 2.49-2.34 (m, 1H), 2.21-1.89 (m, 8H), 1.84-1.74 (m, 3H), 1.62-1.55 (m, 2H), 1.36-1.06 (m, 6H), 0.95-0.82 (m, 3H), 0.79-0.67 (m, 1H)
381	(((R)-(2-(((3S,6S,10aS)-3-((6S,7R)-7-ciano-6-fenil-4-azaespiro[2.4]heptan o-4-carbonil)-5-oxodecahidropirrol o[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo		868.4	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.96 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.56 (dd, J = 24.2, 8.8 Hz, 1H), 7.43-7.27 (m, 8H), 7.25-7.02 (m, 3H), 6.11-5.83 (m, 1H), 5.13 (s, 1H), 4.57-4.43 (m, 1H), 4.35-4.24 (m, 1H), 4.22-3.95 (m, 5H), 3.78-3.53 (m, 2H), 3.48-3.40 (m, 1H), 2.59-2.47 (m,

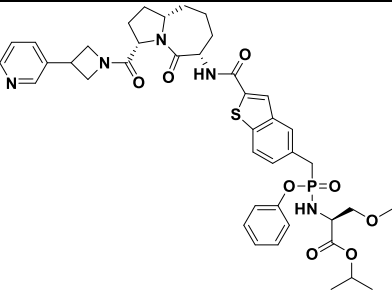
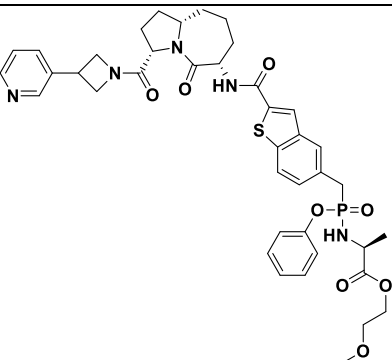
				1H), 2.26-2.04 (m, 5H), 1.85-1.72 (m, 4H), 1.67-1.56 (m, 4H), 1.40-1.03 (m, 6H), 0.94-0.69 (m, 4H)
382	(((R)-2-(((3S,6S,9aS)-3-((6R,7S)-7-ciano-6-fenil-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo		854.5	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.83-8.72 (m, 1H), 8.30-8.22 (m, 1H), 8.12-8.02 (m, 2H), 7.67-7.57 (m, 1H), 7.53-7.45 (m, 2H), 7.42-7.26 (m, 5H), 7.24-7.10 (m, 3H), 6.34-5.99 (m, 2H), 4.69-4.55 (m, 2H), 4.19-4.06 (m, 1H), 4.03-3.71 (m, 7H), 2.25-2.02 (m, 3H), 2.00-1.60 (m, 9H), 1.57-1.36 (m, 2H), 1.20-1.10 (m, 3H), 0.88-0.58 (m, 5H)
383	(((R)-2-(((3S,6S,9aS)-3-((6S,7R)-7-ciano-6-fenil-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo		854.5	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.86-8.75 (m, 1H), 8.30-8.24 (m, 1H), 8.12-8.02 (m, 2H), 7.65-7.57 (m, 1H), 7.56-7.45 (m, 2H), 7.44-7.28 (m, 5H), 7.25-7.09 (m, 3H), 6.28-6.02 (m, 2H), 4.73-4.57 (m, 2H), 4.40-4.27 (m, 1H), 4.07-3.61 (m, 7H), 2.25-2.10 (m, 2H), 2.10-1.61 (m, 10H), 1.58-1.33 (m, 2H), 1.21-1.06 (m,

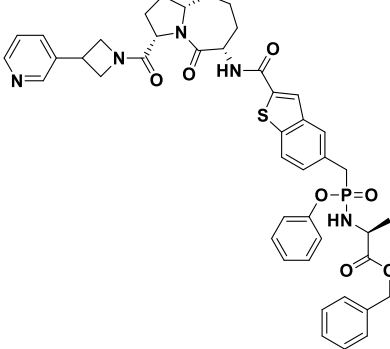
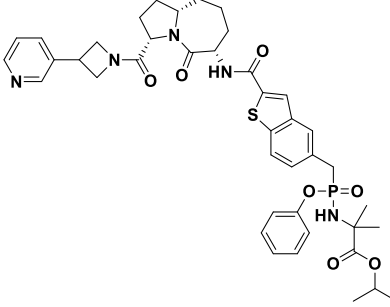
384	N-(((R)-fluoro(2-(((3S,6S,10aS)-5-oxo-3-((R)-6-(piridin-3-il)-4-azaespiro[2.4]heptan-4-carbonil)decahidropirrololo[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoksi)fosforil)-O-metil-L-serinato de propilo		874.2 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.87-8.79 (m, 1H), 8.61 (m, 1H), 8.46 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.10-8.01 (m, 2H), 7.86 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.42-7.30 (m, 3H), 7.23-7.10 (m, 3H), 6.26-6.00 (m, 2H), 4.99-4.89 (m, 1H), 4.56-4.47 (m, 1H), 4.28-4.11 (m, 2H), 4.02-3.77 (m, 4H), 3.74-3.55 (m, 2H), 3.25-3.20 (m, 1H), 3.17-3.10 (m, 3H), 2.34-2.22 (m, 1H), 2.18-2.11 (m, 2H), 2.06-1.95 (m, 3H), 1.92-1.71 (m, 6H), 1.66-1.46 (m, 5H), 1.41-1.30 (m, 1H), 0.86-0.71 (m, 3H), 0.53-0.40 (m, 2H)
385	(((R)-fluoro(2-(((3S,6S,10aS)-5-oxo-3-((R)-6-(piridin-3-il)-4-azaespiro[2.4]heptan-4-carbonil)decahidropirrololo[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoksi)fosforil)-L-alaninato de piridin-2-ilmetilo		893.9 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.87-8.79 (m, 1H), 8.60-8.55 (m, 1H), 8.54-8.49 (m, 1H), 8.44-8.40 (m, 1H), 8.30-8.26 (m, 1H), 8.08-8.01 (m, 2H), 7.79-7.72 (m, 2H), 7.62-7.56 (m, 1H), 7.36-7.26 (m, 5H), 7.19-7.10 (m,

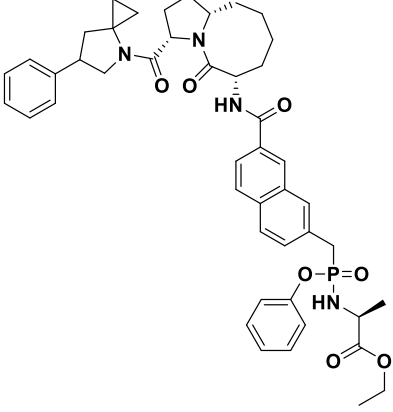
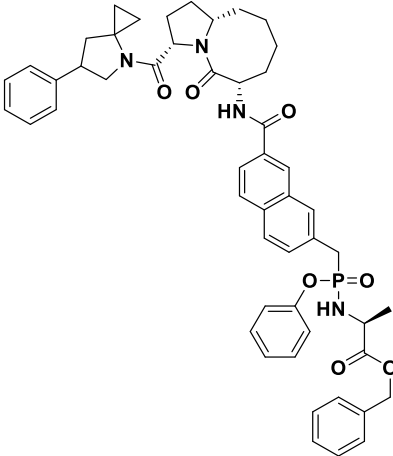
				3H), 6.36-6.12 (m, 2H), 5.15-4.90 (m, 3H), 4.56-4.48 (m, 1H), 4.28-4.10 (m, 2H), 4.06-3.78 (m, 2H), 3.61-3.52 (m, 1H), 2.32-2.23 (m, 1H), 2.19-1.98 (m, 5H), 1.92-1.69 (m, 6H), 1.66-1.44 (m, 4H), 1.24-1.17 (m, 3H), 0.52-0.38 (m, 2H)
386	(((R)-fluoro(2-(((3S,6S,10aS)-5-oxo-3-((R)-6-(piridin-3-il)-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)decahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de (3-metiloxetan-3-il)metilo		886.4	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.96-8.79 (m, 1H), 8.66-8.50 (m, 1H), 8.48-8.37 (m, 1H), 8.34-8.24 (m, 1H), 8.23-7.93 (m, 2H), 7.85-7.72 (m, 1H), 7.66-7.50 (m, 1H), 7.46-7.07 (m, 5H), 6.39-5.91 (m, 2H), 5.10-4.84 (m, 1H), 4.64-4.43 (m, 1H), 4.37-3.97 (m, 7H), 3.94-3.69 (m, 3H), 3.63-3.56 (m, 1H), 2.34-1.46 (m, 16H), 1.29-0.95 (m, 6H), 0.68-0.14 (m, 2H)
387	(((S)-2-(((3S,6S,9aS)-3-((6R,7S)-7-ciano-6-fenil-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-		854.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.88-8.73 (m, 1H), 8.31-8.24 (m, 1H), 8.13-8.03 (m, 2H), 7.66-7.58 (m, 1H), 7.53-7.44 (m, 2H), 7.41-7.27 (m, 5H), 7.24-7.09 (m,

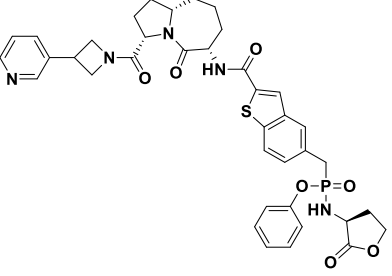
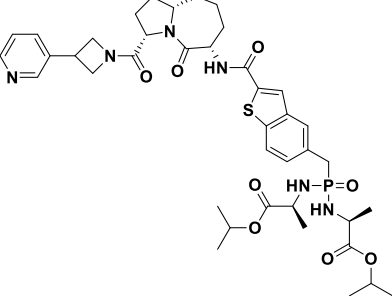
	il)fluorometil)(fenoxi)f osforil)-L-alaninato de propilo			3H), 6.33-6.06 (m, 2H), 4.69-4.55 (m, 2H), 4.19-4.07 (m, 1H), 4.01-3.63 (m, 7H), 2.26-2.02 (m, 3H), 2.01-1.59 (m, 9H), 1.57-1.40 (m, 2H), 1.22-0.92 (m, 3H), 0.87-0.76 (m, 4H), 0.72-0.61 (m, 1H)
388	(((S)-(2-(((3S,6S,9aS)-3-((6S,7R)-7-ciano-6-fenil-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)(fenoxi)f osforil)-L-alaninato de propilo		854.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.89-8.79 (m, 1H), 8.33-8.23 (m, 1H), 8.15-8.03 (m, 2H), 7.66-7.57 (m, 1H), 7.55-7.47 (m, 2H), 7.44-7.29 (m, 5H), 7.26-7.09 (m, 3H), 6.32-6.06 (m, 2H), 4.72-4.58 (m, 2H), 4.40-4.27 (m, 1H), 4.07-3.66 (m, 7H), 2.26-2.13 (m, 2H), 2.10-1.90 (m, 2H), 1.89-1.62 (m, 8H), 1.57-1.40 (m, 2H), 1.21-0.92 (m, 3H), 0.88-0.62 (m, 5H)
389	(((2-(((3S,6S,9aS)-5-oxo-3-(3-(piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)octahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)f osforil)-L-fenilalaninato de etilo		834.1	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.35 – 8.98 (m, 1H), 8.76 – 8.12 (m, 4H), 7.92 – 7.51 (m, 4H), 7.37 – 7.20 (m, 4H), 7.08 – 6.67 (m, 6H), 5.03 – 3.76 (m, 13H), 3.31 – 3.10 (m, 2H), 2.90

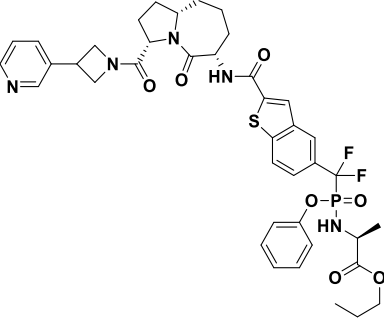
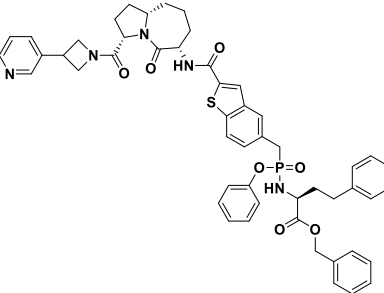
				– 2.68 (m, 2H), 2.26 – 2.04 (m, 4H), 1.96 – 1.83 (m, 4H), 1.07 – 0.99 (m, 3H)
390	(((2-(((3S,6S,9aS)-5-oxo-3-(3-(piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)octahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-leucinato de bencilo		862.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.85 – 8.70 (m, 1H), 8.59 – 8.38 (m, 2H), 8.20 (s, 1H), 7.95 – 7.82 (m, 3H), 7.45 – 7.25 (m, 9H), 7.16 – 7.09 (m, 3H), 5.74 – 5.51 (m, 1H), 5.05 – 4.89 (m, 2H), 4.85 – 4.58 (m, 2H), 4.48 – 4.19 (m, 3H), 4.05 – 3.83 (m, 3H), 3.82 – 3.69 (m, 1H), 3.52 – 3.41 (m, 1H), 2.26 – 2.13 (m, 1H), 2.08 – 1.92 (m, 2H), 1.89 – 1.65 (m, 7H), 1.35 – 1.03 (m, 3H), 0.69 – 0.40 (m, 6H)
391	(((2-(((3S,6S,9aS)-5-oxo-3-(3-(piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)octahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-prolinato de isopropilo		798.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.85 – 8.70 (m, 1H), 8.60 – 8.40 (m, 2H), 8.22 (s, 1H), 8.01 – 7.84 (m, 3H), 7.51 – 7.05 (m, 7H), 4.93 – 4.58 (m, 3H), 4.47 – 3.80 (m, 7H), 3.70 – 3.49 (m, 2H), 3.44 – 3.37 (m,

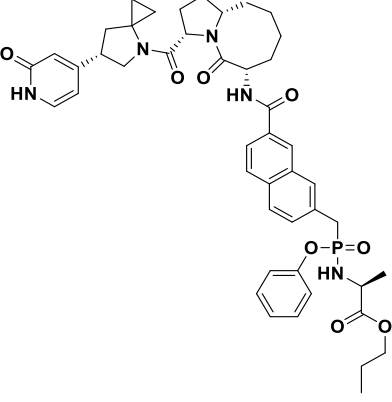
				1H), 3.15 – 2.96 (m, 1H), 2.25 – 2.14 (m, 1H), 2.08 – 1.64 (m, 13H), 1.20 – 1.04 (m, 6H)
392	O-metil-N-(((2-(((3S,6S,9aS)-5-oxo-3-(3-(piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)octahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-serinato de isopropilo		802.3	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.89 – 8.39 (m, 2H), 8.09 – 7.69 (m, 4H), 7.59 – 7.32 (m, 2H), 7.26 – 7.20 (m, 2H), 7.14 – 6.99 (m, 3H), 5.00 – 4.85 (m, 1H), 4.76 – 4.29 (m, 4H), 4.20 – 4.06 (m, 1H), 4.03 – 3.97 (m, 1H), 3.95 – 3.79 (m, 2H), 3.56 – 3.33 (m, 4H), 3.15 – 3.00 (m, 4H), 2.32 – 1.37 (m, 10H), 1.17 – 1.06 (m, 6H)
393	(((2-(((3S,6S,9aS)-5-oxo-3-(3-(piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)octahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de 2-metoxietilo		788.2	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.93 – 8.47 (m, 2H), 8.19 – 7.30 (m, 7H), 7.27 – 7.20 (m, 2H), 7.12 – 7.03 (m, 3H), 5.05 – 4.32 (m, 5H), 4.21 – 4.06 (m, 3H), 4.00 – 3.85 (m, 3H), 3.47 – 3.33 (m, 4H), 3.28 – 3.23 (m, 3H), 2.23 – 1.60 (m, 10H), 1.21 – 1.05 (m, 3H)

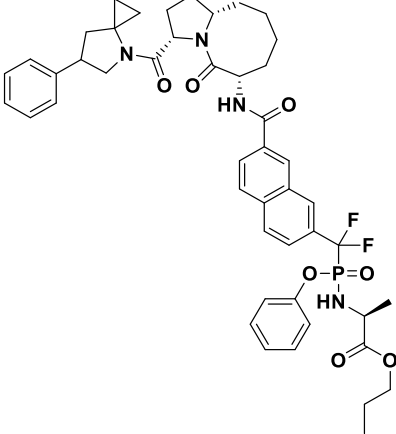
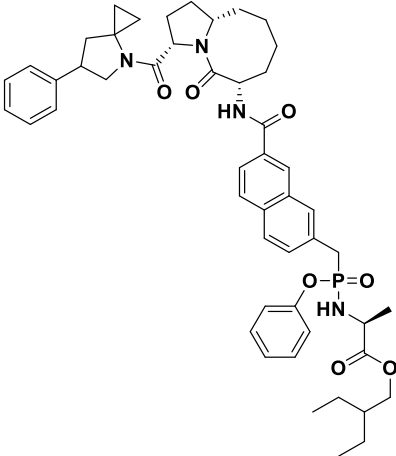
394	(((2-(((3S,6S,9aS)-5-oxo-3-(3-(piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)octahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de bencilo		820.2 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.86 – 8.37 (m, 3H), 8.25 – 8.12 (m, 1H), 7.96 – 7.80 (m, 3H), 7.49 – 7.24 (m, 9H), 7.22 – 7.05 (m, 3H), 5.82 – 5.61 (m, 1H), 5.10 – 4.96 (m, 2H), 4.85 – 4.57 (m, 2H), 4.48 – 4.19 (m, 3H), 4.05 – 3.81 (m, 4H), 3.48 – 3.44 (m, 1H), 2.25 – 2.14 (m, 1H), 2.09 – 1.94 (m, 2H), 1.93 – 1.62 (m, 7H), 1.15 – 0.98 (m, 3H)
395	2-metil-2-(((2-(((3S,6S,9aS)-5-oxo-3-(3-(piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)octahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)amino)propanoato de isopropilo		786.4 ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.06 – 8.22 (m, 2H), 8.19 – 7.64 (m, 4H), 7.61 – 7.31 (m, 2H), 7.25 – 7.19 (m, 3H), 7.18 – 7.00 (m, 3H), 5.06 – 4.87 (m, 1H), 4.84 – 4.33 (m, 4H), 4.20 – 3.81 (m, 3H), 3.63 – 3.33 (m, 3H), 2.25 – 1.72 (m, 10H), 1.40 – 1.25 (m, 6H), 1.20 – 1.10 (m, 6H)

396	(((7-(((3S,6S,10aS)-5-oxo-3-(6-fenil-4-azaespiro[2.4]heptan-5-ylidene)-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]azocin-6-yl)carbamoyl)naftalen-2-yl)methyl)(fenoxy)fosforil)-L-alaninato de etilo		805.3 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.36 – 8.28 (m, 1H), 7.95 – 7.80 (m, 4H), 7.67 – 7.56 (m, 1H), 7.51 – 7.41 (m, 1H), 7.37 – 7.29 (m, 5H), 7.28 – 7.08 (m, 5H), 5.28 – 5.17 (m, 1H), 4.62 – 4.56 (m, 1H), 4.38 – 4.26 (m, 1H), 4.15 – 3.46 (m, 7H), 3.39 – 3.06 (m, 1H), 2.60 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 2.49 – 2.38 (m, 1H), 2.29 – 1.95 (m, 9H), 1.92 – 1.60 (m, 6H), 1.23 – 1.10 (m, 5H), 0.65 – 0.48 (m, 2H)
397	(((7-(((3S,6S,10aS)-5-oxo-3-(6-fenil-4-azaespiro[2.4]heptan-5-ylidene)-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]azocin-6-yl)carbamoyl)naftalen-2-yl)methyl)(fenoxy)fosforil)-L-alaninato de bencilo		867.4 ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.24 (s, 1H), 7.84 – 7.69 (m, 4H), 7.53 – 7.45 (m, 1H), 7.29 – 7.21 (m, 6H), 7.20 – 7.12 (m, 7H), 7.10 – 6.98 (m, 3H), 5.20 – 5.09 (m, 1H), 5.04 – 4.84 (m, 2H), 4.55 – 4.45 (m, 1H), 4.31 – 4.17 (m, 1H), 4.06 – 3.83 (m, 2H), 3.61 – 3.39 (m, 3H), 3.33 – 3.00 (m, 1H),

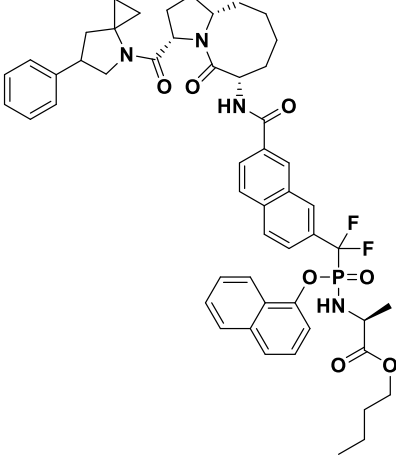
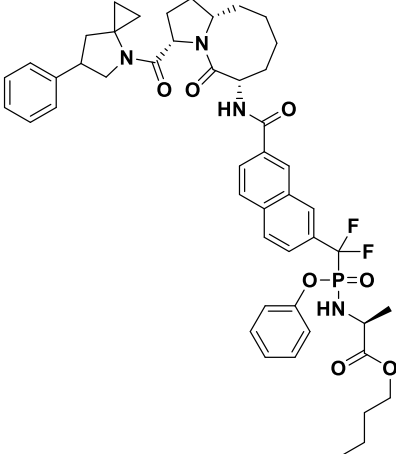
				2.45 – 2.29 (m, 2H), 2.19 – 2.10 (m, 2H), 2.03 – 1.87 (m, 5H), 1.76 – 1.53 (m, 5H), 1.12 – 1.04 (m, 3H), 0.86 – 0.72 (m, 2H), 0.56 – 0.38 (m, 2H)
398	P-((2-(((3S,6S,9aS)-5-oxo-3-(3-(piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)octahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)-N-((S)-2-oxotetrahidrofuran-3-il)fosfonamidato de fenilo		742.2	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.93 – 8.27 (m, 2H), 8.27 – 7.48 (m, 5H), 7.44 – 7.20 (m, 4H), 7.19 – 7.00 (m, 3H), 5.01 – 4.44 (m, 3H), 4.42 – 3.72 (m, 7H), 3.66 – 3.34 (m, 3H), 2.40 – 1.59 (m, 12H)
399	2,2'-((((2-(((3S,6S,9aS)-5-oxo-3-(3-(piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)octahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosforil)bis(azanedil))(2S,2'S)-dipropionato de diisopropilo		809.4	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.87 – 8.63 (m, 3H), 8.45 – 8.30 (m, 1H), 8.21 – 8.13 (m, 1H), 7.93 – 7.68 (m, 3H), 7.43 – 7.35 (m, 1H), 4.94 – 4.76 (m, 2H), 4.73 – 4.23 (m, 6H), 4.16 – 3.88 (m, 3H), 3.85 – 3.54 (m, 2H), 3.29 – 3.04 (m, 2H), 2.27 – 1.62 (m, 10H), 1.28 – 1.04 (m, 18H) (sal de TFA)

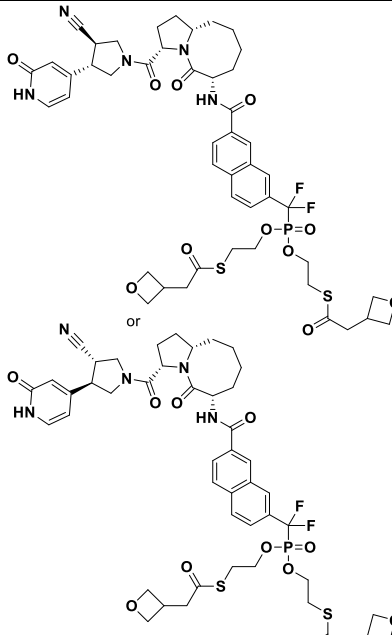
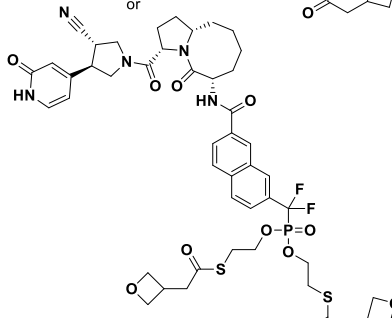
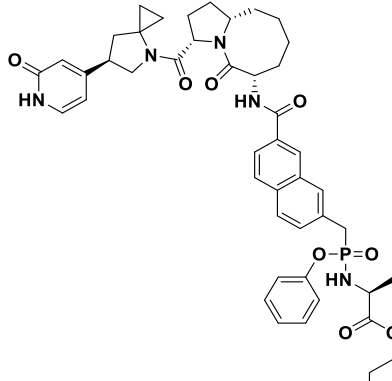
400	((difluoro(2-(((3S,6S,9aS)-5-oxo-3-(3-(piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)octahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo		808.3 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.99 – 8.78 (m, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.52 – 8.40 (m, 1H), 8.38–8.30 (m, 1H), 8.26–8.12 (m, 2H), 7.91 – 7.80 (m, 1H), 7.67 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.47 – 7.28 (m, 3H), 7.25 – 7.05 (m, 3H), 6.87 – 6.69 (m, 1H), 4.85 – 4.59 (m, 2H), 4.48 – 4.20 (m, 3H), 4.09 – 3.70 (m, 6H), 2.26 – 2.14 (m, 1H), 2.11 – 1.94 (m, 2H), 1.89 – 1.66 (m, 7H), 1.55 – 1.42 (m, 2H), 1.26 – 1.13 (m, 3H), 0.87 – 0.77 (m, 3H)
401	(2S)-2-((((2-(((3S,6S,9aS)-5-oxo-3-(3-(piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)octahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)amino)-4-fenilbutanoato de bencilo		910.4 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.83 – 8.69 (m, 1H), 8.64 – 8.38 (m, 2H), 8.24 – 8.16 (m, 1H), 7.95 – 7.79 (m, 3H), 7.50 – 7.24 (m, 9H), 7.23 – 7.02 (m, 6H), 6.93 – 6.87 (m, 1H), 6.79 – 6.71 (m, 1H), 5.89 – 5.65 (m, 1H), 5.08 – 4.89 (m, 2H), 4.83 – 4.56 (m, 2H), 4.49 –

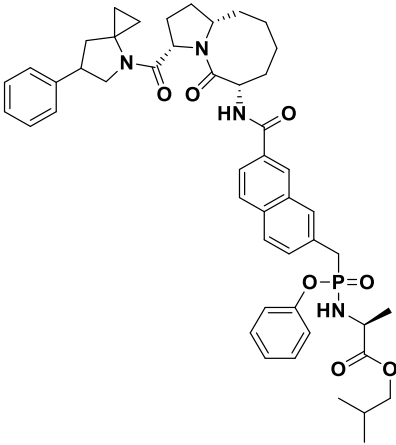
				4.18 (m, 3H), 4.06 – 3.75 (m, 4H), 3.51 – 3.42 (m, 2H), 2.38 – 2.09 (m, 3H), 2.06 – 1.51 (m, 11H)
402	(((7-(((3S,6S,10aS)- 5-oxo-3-((S)-6-(2- oxo-1,2- dihidropiridin-4-il)-4- azaespiro[2.4]heptan o-4- carbonil)decahidopirir olo[1,2-a]azocin-6- il)carbamoil)naftalen- 2- il)metil)(fenoxi)fosfori l)-L-alaninato de propilo		836.4	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.43 (s, 1H), 8.71 – 8.56 (m, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.03 – 7.83 (m, 4H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.40 – 7.23 (m, 3H), 7.18 – 7.06 (m, 3H), 6.24 (s, 1H), 6.18 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 5.76 – 5.59 (m, 1H), 5.05 – 4.96 (m, 1H), 4.60 – 4.47 (m, 1H), 4.39 – 4.20 (m, 2H), 3.91 – 3.84 (m, 2H), 3.83 – 3.76 (m, 1H), 3.59 – 3.54 (m, 2H), 3.51 – 3.49 (m, 1H), 2.27 – 2.12 (m, 2H), 2.11 – 2.00 (m, 2H), 1.99 – 1.86 (m, 4H), 1.86 – 1.66 (m, 4H), 1.66 – 1.36 (m, 6H), 1.11 – 1.05 (m, 3H), 0.84 – 0.75 (m, 3H), 0.55 – 0.37 (m, 2H)

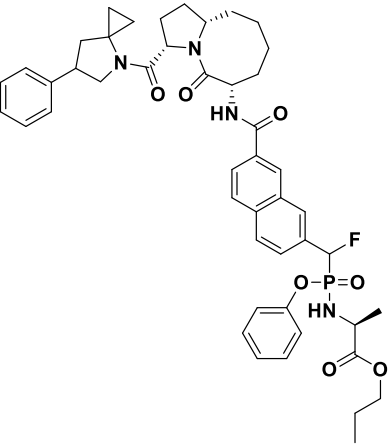
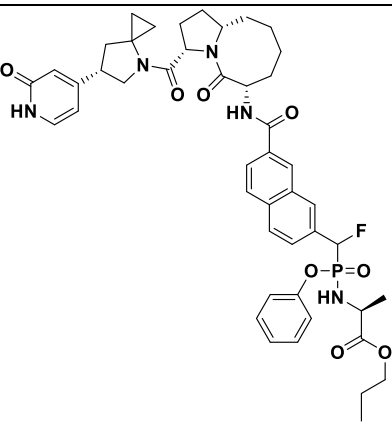
403	((difluoro(7-(((3S,6S,10aS)-5-oxo-3-(6-fenil-4-azaespiro[2.4]heptan-4-carbonil)decahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)naftalen-2-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo		855.5 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.81 – 8.70 (m, 2H), 8.44 – 8.35 (m, 1H), 8.22 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 8.17 (s, 2H), 7.88 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.49 – 7.35 (m, 6H), 7.33 – 7.20 (m, 4H), 6.99 – 6.86 (m, 1H), 5.19 – 5.01 (m, 1H), 4.68 – 4.17 (m, 3H), 4.10 – 3.54 (m, 5H), 2.44 – 2.25 (m, 2H), 2.22 – 1.77 (m, 10H), 1.75 – 1.48 (m, 6H), 1.34 – 1.22 (m, 3H), 0.93 – 0.84 (m, 3H), 0.67 – 0.46 (m, 2H)
404	(((7-(((3S,6S,10aS)-5-oxo-3-(6-fenil-4-azaespiro[2.4]heptan-4-carbonil)decahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)naftalen-2-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de 2-etilbutilo		861.6 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.74 – 8.55 (m, 1H), 8.46 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.00 – 7.81 (m, 4H), 7.61 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.36 – 7.28 (m, 5H), 7.28 – 7.18 (m, 2H), 7.18 – 7.08 (m, 3H), 5.77 – 5.52 (m, 1H), 5.11 – 4.91 (m, 1H), 4.59 – 4.09 (m, 3H), 3.91 – 3.82 (m, 2H), 3.80 – 3.72 (m, 1H), 3.62 –

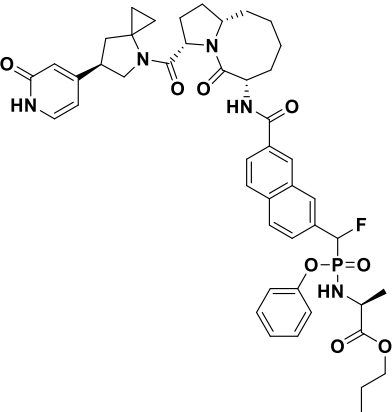
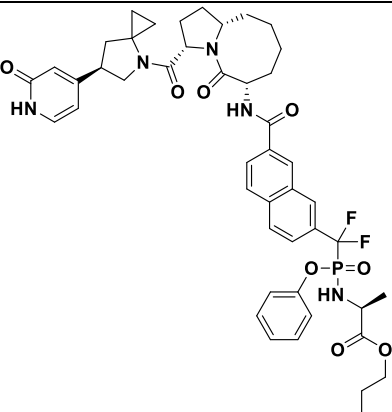
				3.55 (m, 1H), 3.55 – 3.50 (m, 1H), 3.49 – 3.43 (m, 1H), 2.35 – 2.15 (m, 2H), 2.14 – 1.97 (m, 3H), 1.97 – 1.81 (m, 5H), 1.81 – 1.71 (m, 2H), 1.70 – 1.51 (m, 4H), 1.51 – 1.30 (m, 2H), 1.28 – 1.20 (m, 3H), 1.05 (2d, J =7.0 Hz, 3H), 0.83 – 0.69 (m, 6H), 0.54 – 0.39 (m, 2H)
405	(((7-(((3S,6S,10aS)- 5-oxo-3-(6-fenil-4- azaespiro[2.4]heptan o-4- carbonil)decahidropirr olo[1,2-a]azocin-6- il)carbamoil)naftalen- 2- il)metil)(fenoxi)fosfori l)-L-alaninato de butilo		833.5	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.33 – 8.26 (m, 1H), 7.93 – 7.80 (m, 4H), 7.64 – 7.55 (m, 1H), 7.47 – 7.36 (m, 1H), 7.35 – 7.26 (m, 6H), 7.24 – 7.02 (m, 4H), 5.26 – 5.13 (m, 1H), 4.60 – 3.45 (m, 10H), 3.37 – 3.04 (m, 1H), 2.55 – 2.37 (m, 1H), 2.25 – 2.18 (m, 1H), 2.13 – 1.42 (m, 16H), 1.36 – 1.10 (m, 5H), 0.95 – 0.76 (m, 3H), 0.63 – 0.47 (m, 2H)

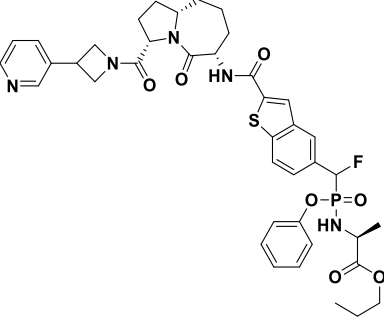
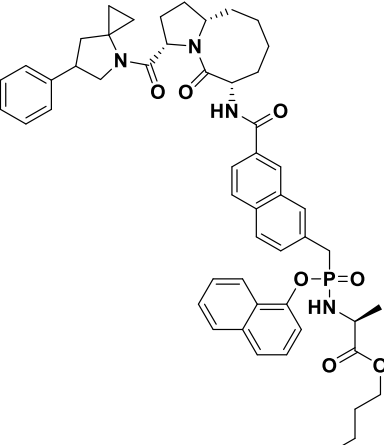
406	((difluoro(7-(((3S,6S,10aS)-5-oxo-3-(6-fenil-4-azaespiro[2.4]heptan o-4-carbonil)decahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)naftalen-2-il)metil)(naftalen-1-iloxi)fosforil)-L-alaninato de butilo		919.0 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.37 – 8.27 (m, 1H), 8.26 – 8.19 (m, 1H), 8.00 – 7.83 (m, 5H), 7.83 – 7.75 (m, 1H), 7.66 – 7.54 (m, 1H), 7.54 – 7.37 (m, 4H), 7.36 – 7.27 (m, 4H), 7.25 – 7.21 (m, 1H), 5.27 – 5.11 (m, 1H), 4.64 – 4.15 (m, 3H), 4.14 – 3.85 (m, 4H), 3.69 – 3.08 (m, 2H), 2.54 – 2.36 (m, 1H), 2.27 – 1.86 (m, 9H), 1.80 – 1.61 (m, 5H), 1.53 – 1.42 (m, 3H), 1.32 – 1.24 (m, 5H), 0.91 – 0.84 (m, 3H), 0.63 – 0.45 (m, 2H)
407	((difluoro(7-(((3S,6S,10aS)-5-oxo-3-(6-fenil-4-azaespiro[2.4]heptan o-4-carbonil)decahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)naftalen-2-il)metil)(fenoksi)fosforil)-L-alaninato de butilo		869.3 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.71 – 8.60 (m, 2H), 8.32 – 8.17 (m, 1H), 8.15 – 8.00 (m, 3H), 7.82 – 7.68 (m, 1H), 7.40 – 7.11 (m, 9H), 6.89 – 6.75 (m, 1H), 5.06 – 4.95 (m, 1H), 4.59 – 3.43 (m, 9H), 2.36 – 2.15 (m, 2H), 2.13 – 1.71 (m, 10H), 1.60

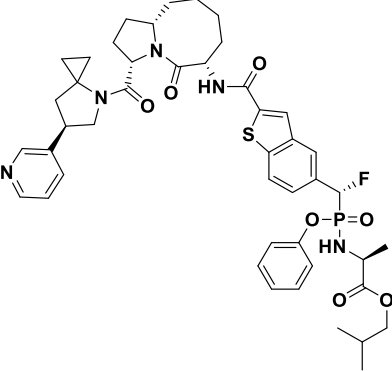
				– 1.37 (m, 6H), 1.23 – 1.14 (m, 4H), 0.89 – 0.74 (m, 4H), 0.55 – 0.38 (m, 2H)
408	bis(2-(oxetan-3-il)etanotioato) de S,S'-((((7-(((3S,6S,10aS)-3-((3R,4S)-3-ciano-4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)pirrolidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrolo[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)naftalen-2-il)difluorometil)fosforil)bis(oxi))bis(etano-2,1-diilo)) O bis(2-(oxetan-3-il)etanotioato) de S,S'-((((7-(((3S,6S,10aS)-3-((3S,4R)-3-ciano-4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)pirrolidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrolo[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)naftalen-2-il)difluorometil)fosforil)bis(oxi))bis(etano-2,1-diilo))	 or  Pico de SFC 1 de bloque de construcción de pirrolidina se usó para síntesis y prueba biológica	998.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.61 (s, 1H), 8.75 – 8.57 (m, 2H), 8.39 – 8.25 (m, 1H), 8.24 – 8.02 (m, 3H), 7.83 – 7.62 (m, 1H), 7.38 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 6.42 – 6.32 (m, 1H), 6.30 – 6.18 (m, 1H), 5.09 – 4.91 (m, 1H), 4.72 – 4.07 (m, 14H), 3.99 – 3.46 (m, 6H), 3.23 – 3.06 (m, 6H), 3.02 – 2.64 (m, 4H), 2.34 – 2.19 (m, 1H), 2.06 – 1.39 (m, 11H) (free base)
409	(((7-(((3S,6S,10aS)-5-oxo-3-((R)-6-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)decahidropirrolo[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)naftalen-2-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo		836.4	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.43 (s, 1H), 8.68 – 8.58 (m, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.01 – 7.85 (m, 4H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.36 – 7.20 (m, 3H), 7.18 – 7.07 (m, 3H), 6.26 (s,

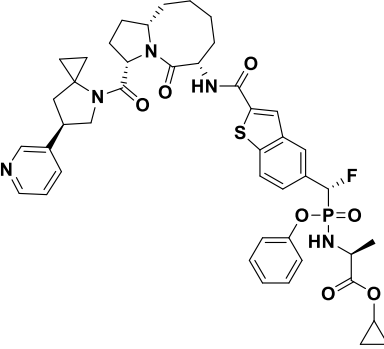
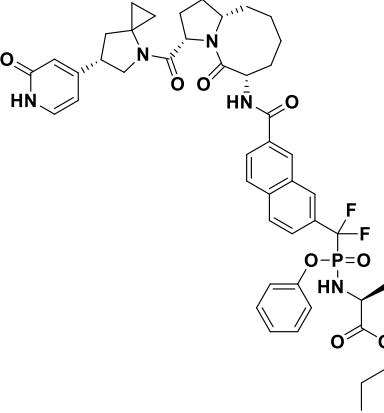
				1H), 6.18 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.76 – 5.57 (m, 1H), 5.07 – 4.93 (m, 1H), 4.56 – 4.43 (m, 1H), 4.34 – 4.18 (m, 1H), 4.12 – 4.00 (m, 1H), 3.93 – 3.74 (m, 3H), 3.74 – 3.65 (m, 1H), 3.59 – 3.44 (m, 3H), 2.34 – 2.21 (m, 1H), 2.18 – 1.65 (m, 11H), 1.65 – 1.34 (m, 6H), 1.07 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 0.99 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 0.83 – 0.75 (m, 3H), 0.54 – 0.39 (m, 2H)
410	((((7-(((3S,6S,10aS)-5-oxo-3-(6-fenil-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)decahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)naftalen-2-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de isobutilo		833.6	¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.69 – 8.54 (m, 1H), 8.52 – 8.39 (m, 1H), 8.02 – 7.83 (m, 4H), 7.66 – 7.55 (m, 1H), 7.39 – 7.04 (m, 10H), 5.80 – 5.51 (m, 1H), 5.11 – 4.90 (m, 1H), 4.65 – 4.02 (m, 3H), 3.93 – 3.68 (m, 3H), 3.58 – 3.46 (m, 3H), 2.35 – 2.17 (m, 2H), 2.13 – 1.49 (m, 15H), 1.04 (2d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.82-0.79 (m,

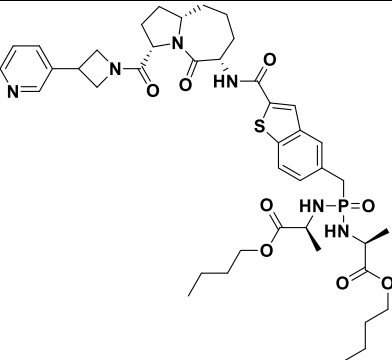
				6H), 0.55 – 0.38 (m, 2H)
411	((fluoro(7-(((3S,6S,10aS)-5-oxo-3-(6-fenil-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)decahidropirrololo[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)naftalen-2-il)metil)(fenoksi)fosforil)-L-alaninato de propilo		837.5	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.73 – 8.61 (m, 1H), 8.60 – 8.43 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.07 – 7.81 (m, 3H), 7.79 – 7.58 (m, 1H), 7.42 – 7.07 (m, 9H), 6.67 – 6.09 (m, 2H), 5.36 – 4.98 (m, 1H), 4.58 – 4.07 (m, 3H), 4.02 – 3.64 (m, 4H), 3.61 – 3.49 (m, 2H), 2.37 – 2.16 (m, 2H), 2.11 – 1.69 (m, 10H), 1.66 – 1.33 (m, 6H), 1.18 – 1.06 (m, 2H), 1.02 – 0.68 (m, 4H), 0.60 – 0.33 (m, 2H)
412	((fluoro(7-(((3S,6S,10aS)-5-oxo-3-((S)-6-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)decahidropirrololo[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)naftalen-2-il)metil)(fenoksi)fosforil)-L-alaninato de propilo		854.5	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.80 – 7.27 (m, 12H), 7.24 – 6.56 (m, 3H), 6.24 – 5.73 (m, 2H), 5.39 – 5.16 (m, 1H), 4.82 – 4.46 (m, 2H), 4.43 – 4.27 (m, 2H), 4.19 – 3.80 (m, 3H), 3.77 – 3.59 (m, 1H), 3.51 – 3.28 (m, 1H), 2.45 – 2.35 (m, 1H), 2.28 – 1.46 (m, 15H), 1.45 –

				1.02 (m, 6H), 1.01 – 0.78 (m, 3H), 0.60 – 0.40 (m, 1H)
413	((fluoro(7- (((3S,6S,10aS)-5- oxo-3-((R)-6-(2-oxo- 1,2-dihidropiridin-4- il)-4- azaespiro[2.4]heptan o-4- carbonil)decahidropirr olo[1,2-a]azocin-6- il)carbamoil)naftalen- 2- il)metil)(fenoxi)fosfori l)-L-alaninato de propilo		854.4	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.94 – 7.29 (m, 12H), 7.25 – 6.99 (m, 3H), 6.19 – 5.87 (m, 1H), 5.38 – 5.02 (m, 1H), 4.72 – 4.13 (m, 5H), 4.11 – 3.99 (m, 2H), 3.95 – 3.81 (m, 1H), 3.72 – 3.54 (m, 1H), 2.42 – 1.92 (m, 9H), 1.89 – 1.45 (m, 7H), 1.42 – 1.09 (m, 6H), 0.95 – 0.77 (m, 3H), 0.56 – 0.41 (m, 1H) (sal de TFA)
414	((difluoro(7- (((3S,6S,10aS)-5- oxo-3-((R)-6-(2-oxo- 1,2-dihidropiridin-4- il)-4- azaespiro[2.4]heptan o-4- carbonil)decahidropirr olo[1,2-a]azocin-6- il)carbamoil)naftalen- 2- il)metil)(fenoxi)fosfori l)-L-alaninato de propilo		872.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.42 (s, 1H), 8.73 – 8.49 (m, 2H), 8.48 – 8.25 (m, 1H), 8.23 – 8.03 (m, 3H), 7.84 – 7.71 (m, 1H), 7.44 – 7.31 (m, 2H), 7.30 – 7.24 (m, 1H), 7.23 – 7.10 (m, 3H), 6.90 – 6.77 (m, 1H), 6.40 – 6.22 (m, 1H), 6.21 – 6.07 (m, 1H), 5.34 – 4.95 (m, 1H), 4.57 – 4.43 (m, 1H), 4.36 – 3.74

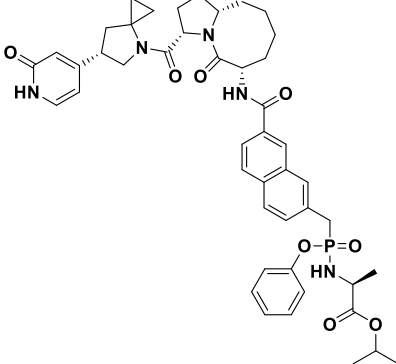
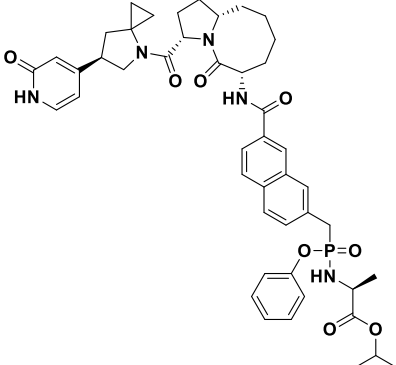
				(m, 6H), 3.73 – 3.63 (m, 1H), 2.36 – 2.23 (m, 1H), 2.13 – 1.95 (m, 5H), 1.91 – 1.80 (m, 3H), 1.79 – 1.68 (m, 2H), 1.66 – 1.39 (m, 6H), 1.26 – 1.16 (m, 4H), 0.87 – 0.76 (m, 3H), 0.59 – 0.39 (m, 2H)
415	((fluoro(2-(((3S,6S,9aS)-5-oxo-3-(3-(piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)octahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo		790.3	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.10 – 8.71 (m, 2H), 8.60 – 8.16 (m, 1H), 8.04 – 7.28 (m, 7H), 7.26 – 7.17 (m, 2H), 7.16 – 7.02 (m, 2H), 6.08 – 5.99 (m, 1H), 5.22 – 4.40 (m, 5H), 4.31 – 3.59 (m, 7H), 2.37 – 1.51 (m, 12H), 1.38 – 1.20 (m, 3H), 0.97 – 0.78 (m, 3H) (sal de TFA)
416	((naftalen-1-iloxi)((7-(((3S,6S,10aS)-5-oxo-3-(6-fenil-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)decahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)naftalen-2-il)metil)fosforil)-L-alaninato de butilo		883.4	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.69 – 8.58 (m, 1H), 8.49 – 8.42 (m, 1H), 8.05 – 7.86 (m, 6H), 7.71 – 7.63 (m, 2H), 7.55 – 7.18 (m, 9H), 5.92 – 5.69 (m, 1H), 5.11 – 4.93 (m, 1H), 4.59 – 4.08 (m, 3H), 4.01 –

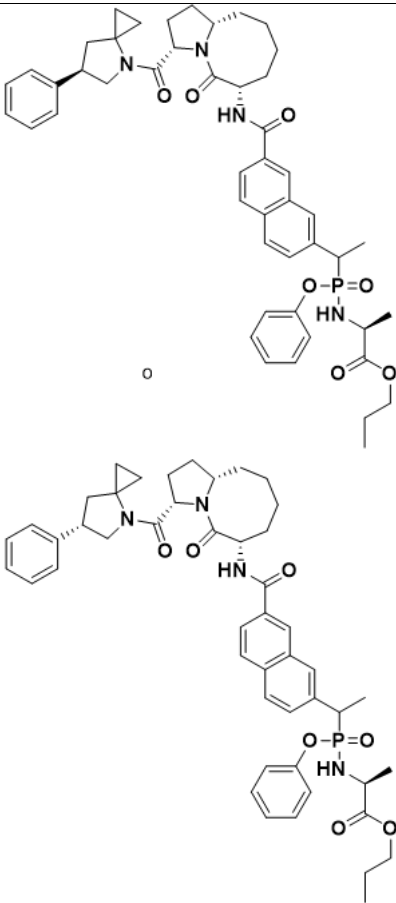
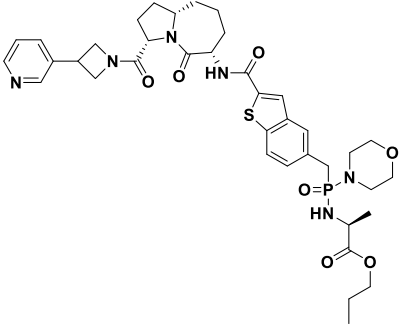
				3.44 (m, 7H), 2.36 – 2.16 (m, 2H), 2.14 – 1.67 (m, 10H), 1.66 – 1.45 (m, 4H), 1.42 – 1.30 (m, 2H), 1.26 – 1.12 (m, 2H), 1.11 – 0.95 (m, 3H), 0.83 – 0.73 (m, 3H), 0.55 – 0.40 (m, 2H)
417	(((R)-fluoro(2- (((3S,6S,10aS)-5- oxo-3-((R)-6-(piridin- 3-il)-4- azaespiro[2.4]heptan o-4- carbonil)decahidropirr olo[1,2-a]azocin-6- il)carbamoil)benzo[b] tiofen-5- il)metil)(fenoxi)fosfori l)-L-alaninato de isobutilo		858.3	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.63 – 8.42 (m, 2H), 8.01 – 7.73 (m, 3H), 7.73 – 7.47 (m, 3H), 7.46 – 7.28 (m, 2H), 7.26 – 7.16 (m, 2H), 7.15 – 7.02 (m, 2H), 6.11 – 5.80 (m, 1H), 5.26 – 5.10 (m, 1H), 4.64 – 4.46 (m, 1H), 4.39 – 4.23 (m, 1H), 4.20 – 3.69 (m, 6H), 3.65 – 3.49 (m, 1H), 2.45 – 1.94 (m, 12H), 1.90 – 1.63 (m, 5H), 1.38 – 1.09 (m, 3H), 1.02 – 0.82 (m, 6H), 0.63 – 0.44 (m, 2H)

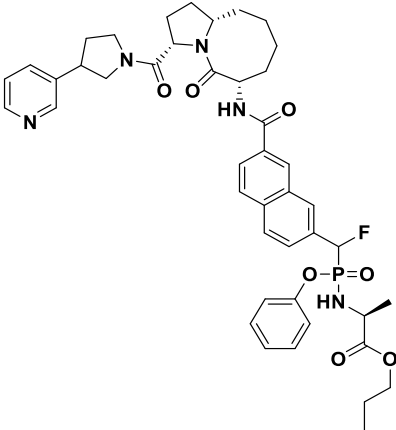
418	(((R)-fluoro(2-(((3S,6S,10aS)-5-oxo-3-((R)-6-(piridin-3-il)-4-azaespiro[2.4]heptan-4-carbonil)decahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de ciclopropilo		842.5 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.90 – 8.81 (m, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.50 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.14 – 8.03 (m, 2H), 7.94 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.50 – 7.42 (m, 1H), 7.41 – 7.32 (m, 2H), 7.24 – 7.11 (m, 3H), 6.28 – 6.08 (m, 2H), 5.00 – 4.89 (m, 1H), 4.56 – 4.47 (m, 1H), 4.30 – 4.20 (m, 1H), 4.19 – 4.11 (m, 1H), 4.06 – 3.91 (m, 1H), 3.88 – 3.64 (m, 3H), 2.27 – 1.52 (m, 16H), 1.16 – 0.88 (m, 3H), 0.73 – 0.37 (m, 6H)
419	((difluoro(7-(((3S,6S,10aS)-5-oxo-3-((S)-6-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-4-azaespiro[2.4]heptan-4-carbonil)decahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)naftalen-2-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo		872.4 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.49 – 11.31 (m, 1H), 8.70 – 8.62 (m, 2H), 8.32 – 8.26 (m, 1H), 8.17 – 8.10 (m, 1H), 8.10 – 8.04 (m, 2H), 7.83 – 7.74 (m, 1H), 7.41 – 7.32 (m, 2H), 7.31 – 7.24 (m, 1H), 7.23 – 7.16 (m, 2H), 7.15 – 7.10

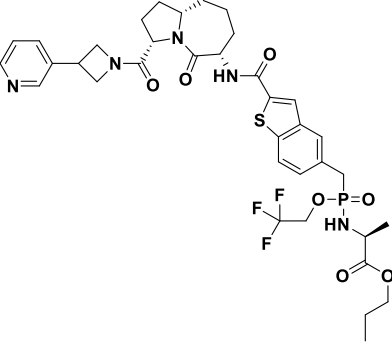
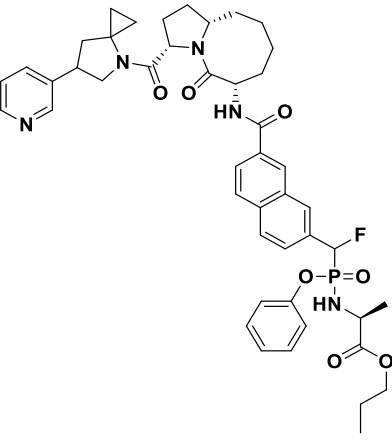
				(m, 1H), 6.89 – 6.78 (m, 1H), 6.27 – 6.21 (m, 1H), 6.20 – 6.13 (m, 1H), 5.06 – 4.95 (m, 1H), 4.58 – 4.49 (m, 1H), 4.35 – 4.15 (m, 2H), 3.95 – 3.79 (m, 3H), 3.65 – 3.51 (m, 1H), 3.25 – 3.20 (m, 1H), 2.20 – 2.17 (m, 2H), 2.07 – 2.00 (m, 2H), 1.96 – 1.71 (m, 8H), 1.58 – 1.40 (m, 5H), 1.25 – 1.15 (m, 4H), 0.85 – 0.76 (m, 3H), 0.53 – 0.41 (m, 2H)
420	2,2'-((((2-(((3S,6S,9aS)-5-oxo-3-(3-(piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)octahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosforil)bis(azanedil))(2S,2'S)-dipropionato de dibutilo		837.4	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.84 – 8.55 (m, 2H), 8.12 – 7.73 (m, 5H), 7.69 – 7.37 (m, 3H), 5.10 – 4.58 (m, 4H), 4.56 – 4.42 (m, 1H), 4.24 – 4.18 (m, 1H), 4.12 – 3.91 (m, 8H), 3.35 – 3.22 (m, 2H), 3.17 – 3.06 (m, 1H), 3.05 – 2.90 (m, 1H), 2.34 – 2.20 (m, 2H), 2.12 – 2.02 (m, 4H), 1.99 – 1.91 (m, 2H), 1.87 – 1.73 (m, 2H), 1.63 –

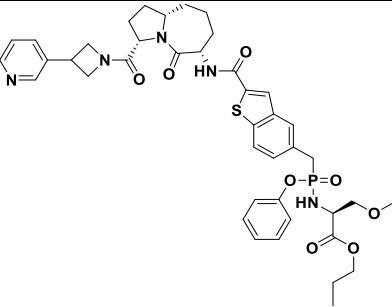
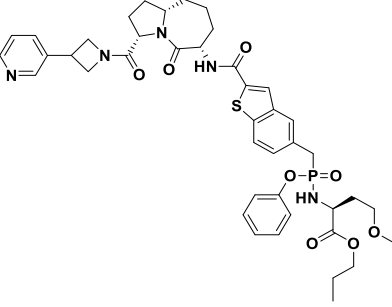
				1.53 (m, 4H), 1.43 – 1.29 (m, 10H), 0.93 (t, J = 7.3 Hz, 6H)
421	(((7-(((3S,6S,10aS)- 5-oxo-3-(6-fenil-4- azaespiro[2.4]heptan o-4- carbonil)decahidropirrol o[1,2-a]azocin-6- il)carbamoil)naftalen- 2- il)metil)(fenoxi)fosfori l)-L-alaninato de propilo		819.5	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.71 – 8.56 (m, 1H), 8.47 – 8.40 (m, 1H), 7.99 – 7.86 (m, 4H), 7.63 – 7.56 (m, 1H), 7.37 – 7.26 (m, 6H), 7.25 – 7.17 (m, 1H), 7.17 – 7.08 (m, 3H), 5.76 – 5.55 (m, 1H), 5.07 – 4.91 (m, 1H), 4.59 – 4.07 (m, 3H), 3.94 – 3.41 (m, 7H), 2.37 – 2.15 (m, 2H), 2.12 – 1.68 (m, 10H), 1.66 – 1.37 (m, 6H), 1.03 (2d, J = 7.1 Hz, 3H), 0.84 – 0.72 (m, 3H), 0.54 – 0.40 (m, 2H)
422	(((2-(((3S,6S,9aS)-5- oxo-3-(3-(piridin-3- il)azetidina-1- carbonil)octahidro- 1H-pirrol[1,2- a]azepin-6- il)carbamoil)benzo[b] tiofen-5- il)metil)(fenoxi)fosfori l)-L-alaninato de etilo		758.1	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.20 – 8.11 (m, 4H), 8.00 – 7.29 (m, 5H), 7.14 – 6.99 (m, 2H), 5.08 – 3.78 (m, 10H), 3.53 – 2.98 (m, 3H), 2.26 – 2.01 (m, 4H), 1.96 – 1.68 (m, 6H), 1.22 – 1.01 (m, 6H)

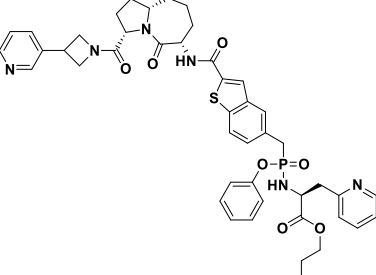
423	(((7-(((3S,6S,10aS)-5-oxo-3-((S)-6-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-4-azaespiro[2.4]heptan-4-carbonil)decahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)naftalen-2-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de isopropilo		836.5 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.36 – 8.26 (m, 1H), 7.98 – 7.71 (m, 5H), 7.57 – 7.49 (m, 1H), 7.42 – 7.35 (m, 1H), 7.32 – 7.27 (m, 2H), 7.18 – 7.10 (m, 3H), 6.66 – 6.45 (m, 2H), 5.36 – 5.22 (m, 1H), 4.98 – 4.86 (m, 1H), 4.64 – 4.31 (m, 3H), 4.00 – 3.86 (m, 1H), 3.59 – 3.42 (m, 4H), 2.25 – 1.64 (m, 16H), 1.27 – 1.15 (m, 9H), 0.59 – 0.44 (m, 2H)
424	(((7-(((3S,6S,10aS)-5-oxo-3-((R)-6-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-4-azaespiro[2.4]heptan-4-carbonil)decahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)naftalen-2-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de isopropilo		836.5 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.61 – 7.27 (m, 8H), 7.23 – 6.84 (m, 4H), 6.46 – 5.90 (m, 2H), 5.32 – 5.12 (m, 1H), 5.03 – 4.81 (m, 1H), 4.55 – 4.47 (m, 1H), 4.39 – 4.26 (m, 1H), 4.11 – 3.78 (m, 3H), 3.65 – 3.46 (m, 2H), 3.35 – 3.21 (m, 1H), 2.43 – 2.28 (m, 1H), 2.04 – 1.79 (m, 6H), 1.76 – 1.57 (m, 4H), 1.45 – 1.30 (m, 6H), 1.22 –

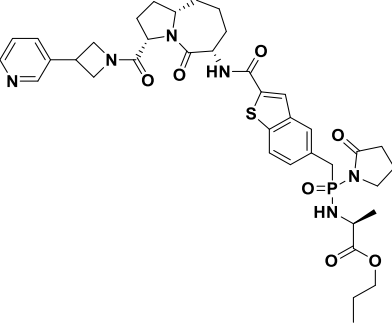
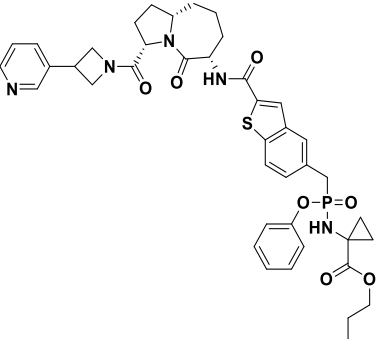
				1.16 (m, 6H), 1.14 – 1.08 (m, 2H), 0.60 – 0.42 (m, 2H)
425	((1-(7- (((3S,6S,10aS)-5- oxo-3-((R)-6-fenil-4- azaespiro[2.4]heptan o-4- carbonil)decahidropirr olo[1,2-a]azocin-6- il)carbamoil)naftalen- 2- il)etil)(fenoxi)fosforil)- L-alaninato de propilo O ((1-(7- (((3S,6S,10aS)-5- oxo-3-((S)-6-fenil-4- azaespiro[2.4]heptan o-4- carbonil)decahidropirr olo[1,2-a]azocin-6- il)carbamoil)naftalen- 2- il)etil)(fenoxi)fosforil)- L-alaninato de propilo	 Pico de SFC 1 de bloque de construcción de pirrolidina se usó para síntesis y prueba biológica	833.7	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.58 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.94 – 7.82 (m, 4H), 7.58 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.37 – 7.26 (m, 4H), 7.24 – 7.18 (m, 1H), 5.08 – 4.90 (m, 1H), 4.49 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 4.33 – 4.21 (m, 1H), 4.12 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 3.73 (t, J = 9.9 Hz, 1H), 3.58 – 3.48 (m, 1H), 3.23 – 3.15 (m, 1H), 2.36 – 2.17 (m, 2H), 2.15 – 2.08 (m, 1H), 2.06 – 1.94 (m, 3H), 1.94 – 1.69 (m, 6H), 1.67 – 1.59 (m, 1H), 1.58 – 1.45 (m, 6H), 0.56 – 0.39 (m, 2H)
426	(morfolino((2- (((3S,6S,9aS)-5-oxo- 3-(3-(piridin-3- il)azetidina-1- carbonil)octahidro- 1H-pirrol[1,2- a]azepin-6- il)carbamoil)benzo[b] tiofen-5- il)metil)fosforil)-L- alaninato de propilo		765.4	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.83 – 8.71 (m, 1H), 8.59 – 8.52 (m, 1H), 8.50 – 8.41 (m, 1H), 8.22 – 8.12 (m, 1H), 7.95 – 7.82 (m, 3H), 7.45 – 7.30 (m, 2H), 5.28 – 5.05 (m, 1H), 4.84

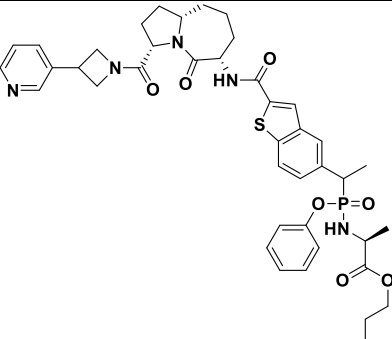
				– 4.56 (m, 2H), 4.49 – 4.18 (m, 3H), 4.07 – 3.72 (m, 6H), 3.45 – 3.35 (m, 4H), 3.26 – 3.15 (m, 2H), 2.98 – 2.74 (m, 4H), 2.26 – 2.13 (m, 1H), 2.08 – 1.92 (m, 2H), 1.90 – 1.66 (m, 7H), 1.64 – 1.51 (m, 2H), 1.32 – 1.21 (m, 3H), 0.95 – 0.81 (m, 3H)
427	((fluoro(7-(((3S,6S,10aS)-5-oxo-3-(3-(piridin-3-il)pirrolidina-1-carbonil)decahidropirrololo[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)naftalen-2-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo		812.4	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.61 – 8.44 (m, 2H), 8.38 – 8.27 (m, 1H), 7.95 – 7.78 (m, 4H), 7.68 – 7.37 (m, 3H), 7.32 – 7.28 (m, 1H), 7.27 – 7.24 (m, 2H), 7.20 – 7.07 (m, 3H), 5.26 – 4.93 (m, 1H), 4.69 – 4.51 (m, 1H), 4.45 – 4.14 (m, 2H), 4.08 – 3.63 (m, 5H), 3.60 – 3.15 (m, 5H), 2.49 – 2.29 (m, 2H), 2.18 – 2.00 (m, 6H), 1.88 – 1.63 (m, 6H), 1.60 – 1.46 (m, 2H), 1.20 – 1.08 (m, 3H), 0.92 – 0.78 (m, 3H)

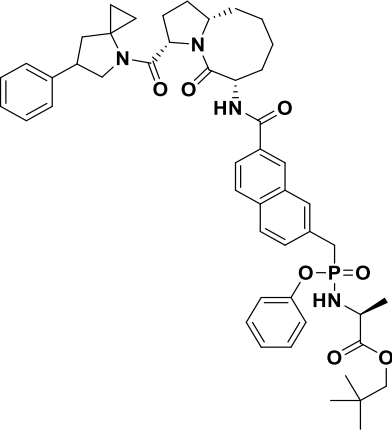
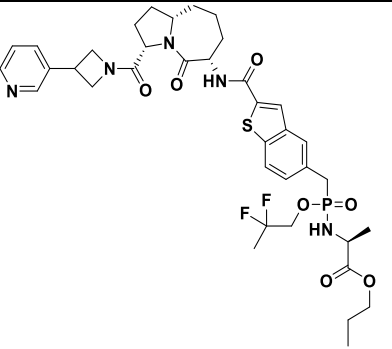
428	(((2-(((3S,6S,9aS)-5-oxo-3-(3-(piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)octahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(2,2,2-trifluoroetoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo		776.2 [M-H]⁻ ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.83-8.53 (m, 3H), 8.22 – 8.09 (m, 2H), 7.97 – 7.90 (m, 1H), 7.87 – 7.81 (m, 1H), 7.69 – 7.50 (m, 1H), 7.42 – 7.34 (m, 1H), 5.62 – 5.48 (m, 1H), 4.84 – 4.61 (m, 2H), 4.48 – 4.26 (m, 5H), 4.06 – 3.83 (m, 5H), 3.80 – 3.65 (m, 1H), 3.43 – 3.29 (m, 2H), 2.26 – 2.16 (m, 1H), 2.08 – 1.92 (m, 2H), 1.91 – 1.64 (m, 7H), 1.62 – 1.48 (m, 2H), 1.30 – 1.08 (m, 3H), 0.91 – 0.80 (m, 3H)
429	((fluoro(7-(((3S,6S,10aS)-5-oxo-3-(6-(piridin-3-il)-4-azaespiro[2.4]heptan o-4-carbonil)decahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)naftalen-2-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo		838.5 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.72 – 8.64 (m, 1H), 8.64 – 8.50 (m, 2H), 8.49 – 8.38 (m, 1H), 8.23 – 7.98 (m, 4H), 7.83 – 7.69 (m, 2H), 7.38 – 7.28 (m, 3H), 7.23 – 7.09 (m, 3H), 6.38 – 6.11 (m, 2H), 5.09 – 4.95 (m, 1H), 4.75 – 4.06 (m, 3H), 4.00 – 3.46 (m, 5H), 2.42 –

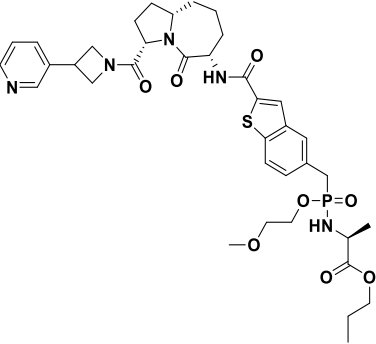
				1.36 (m, 18H), 1.21 – 0.95 (m, 3H), 0.83 – 0.72 (m, 3H), 0.58 – 0.34 (m, 2H)
430	O-metil-N-(((2- (((3S,6S,9aS)-5-oxo- 3-(3-(piridin-3- il)azetidina-1- carbonil)octahidro- 1H-pirrol[1,2- a]azepin-6- il)carbamoil)benzo[b] tiofen-5- il)metil)(fenoxi)fosfori l)-L-serinato de propilo		802.5	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.64 – 8.53 (m, 2H), 7.96 – 7.61 (m, 5H), 7.54 – 7.31 (m, 2H), 7.29 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.20 – 7.07 (m, 3H), 5.06 – 4.37 (m, 5H), 4.24 – 4.15 (m, 1H), 4.13 – 3.92 (m, 5H), 3.65 – 3.41 (m, 4H), 3.22 – 3.05 (m, 4H), 2.31 – 2.17 (m, 2H), 2.11 – 1.99 (m, 4H), 1.95 (t, J = 10.1 Hz, 2H), 1.85 – 1.69 (m, 2H), 1.66 – 1.50 (m, 2H), 0.95 – 0.82 (m, 3H)
431	O-metil-N-(((2- (((3S,6S,9aS)-5-oxo- 3-(3-(piridin-3- il)azetidina-1- carbonil)octahidro- 1H-pirrol[1,2- a]azepin-6- il)carbamoil)benzo[b] tiofen-5- il)metil)(fenoxi)fosfori l)-L-homoserinato de propilo		816.4	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.82 – 8.72 (m, 1H), 8.59 – 8.52 (m, 1H), 8.50 – 8.40 (m, 1H), 8.22 – 8.19 (m, 1H), 7.97 – 7.83 (m, 3H), 7.48 – 7.28 (m, 4H), 7.17 – 7.07 (m, 3H), 5.73 – 5.47 (m, 1H), 4.84 – 4.57 (m, 2H),

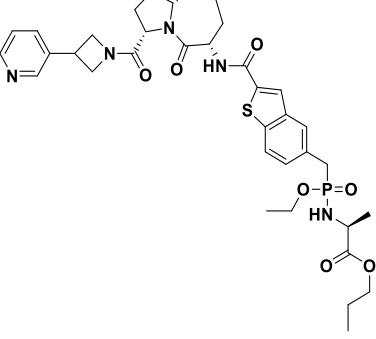
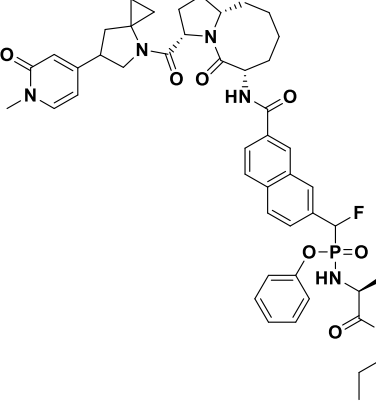
				4.48 – 4.19 (m, 3H), 4.05 – 3.77 (m, 6H), 3.53 – 3.35 (m, 2H), 3.14 – 2.89 (m, 5H), 2.28 – 2.15 (m, 1H), 2.08 – 1.93 (m, 2H), 1.90 – 1.45 (m, 11H), 0.81 (t, J = 14.0, 6.7 Hz, 3H)
432	(2S)-2-((((2-(((3S,6S,9aS)-5-oxo-3-(3-(piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)octahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)amino)-3-(piridin-2-il)propanoato de propilo		849.3	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.71 – 8.49 (m, 2H), 8.23 – 8.10 (m, 1H), 8.04 – 7.57 (m, 6H), 7.55 – 7.34 (m, 3H), 7.21 – 7.13 (m, 2H), 7.12 – 7.03 (m, 2H), 7.02 – 6.94 (m, 2H), 4.76 – 4.36 (m, 7H), 4.23 – 4.17 (m, 1H), 4.09 – 3.89 (m, 4H), 3.52 – 3.28 (m, 2H), 3.23 – 3.15 (m, 1H), 3.00 – 2.91 (m, 1H), 2.29 – 2.18 (m, 2H), 2.11 – 2.00 (m, 4H), 1.98 – 1.88 (m, 2H), 1.85 – 1.69 (m, 2H), 1.57 – 1.44 (m, 2H), 0.90 – 0.74 (m, 3H)

433	(((2-(((3S,6S,9aS)-5-oxo-3-(3-(piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)octahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(2-oxopirrolidin-1-il)fosforil)-L-alaninato de propilo		763.8 ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.68 – 8.49 (m, 2H), 7.96 – 7.61 (m, 5H), 7.45 – 7.31 (m, 2H), 4.75 – 4.37 (m, 4H), 4.33 – 3.81 (m, 8H), 3.66 – 3.42 (m, 3H), 3.00 – 2.82 (m, 1H), 2.51 – 2.14 (m, 5H), 2.11 – 1.98 (m, 5H), 1.96 – 1.91 (m, 2H), 1.72 – 1.61 (m, 4H), 1.42 – 1.34 (m, 3H), 0.98 – 0.87 (m, 3H)
434	1-((((2-(((3S,6S,9aS)-5-oxo-3-(3-(piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)octahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)amino)ciclopropano-1-carboxilato de propilo		784 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.83 – 8.69 (m, 1H), 8.60 – 8.51 (m, 1H), 8.50 – 8.40 (m, 1H), 8.24 – 8.09 (m, 1H), 8.04 – 7.92 (m, 1H), 7.91 – 7.72 (m, 2H), 7.66 – 7.27 (m, 4H), 7.23 – 7.04 (m, 3H), 6.06 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 4.86 – 4.56 (m, 2H), 4.50 – 4.17 (m, 3H), 4.09 – 3.76 (m, 5H), 3.66 – 3.40 (m, 2H), 2.27 – 2.13 (m, 1H), 2.09 – 1.93 (m, 2H), 1.92 – 1.60 (m, 7H),

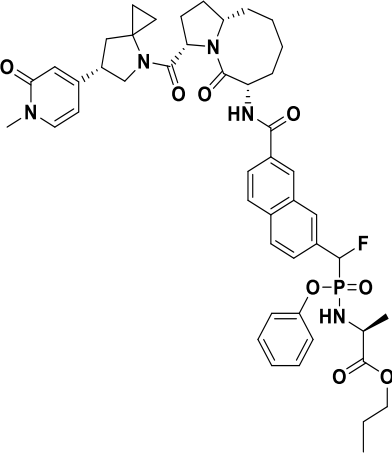
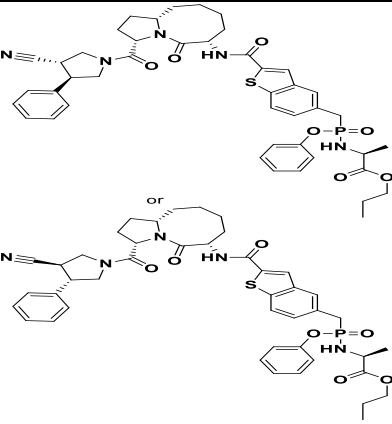
				1.57 – 1.41 (m, 2H), 1.27 – 1.15 (m, 2H), 1.01 – 0.74 (m, 5H)
435	((1-(2-(((3S,6S,9aS)-5-oxo-3-(3-(piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)octahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)etil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo		786.4	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.84 – 8.71 (m, 1H), 8.61 – 8.53 (m, 1H), 8.51 – 8.40 (m, 1H), 8.25 – 8.17 (m, 1H), 8.00 – 7.91 (m, 2H), 7.91 – 7.83 (m, 1H), 7.54 – 7.47 (m, 1H), 7.46 – 7.30 (m, 2H), 7.30 – 7.04 (m, 3H), 7.01 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 5.71 – 5.38 (m, 1H), 4.88 – 4.56 (m, 2H), 4.51 – 4.17 (m, 3H), 4.09 – 3.66 (m, 6H), 3.61 – 3.48 (m, 1H), 2.26 – 2.13 (m, 1H), 2.09 – 1.92 (m, 2H), 1.86 – 1.37 (m, 12H), 1.17 – 0.95 (m, 2H), 0.89 – 0.66 (m, 4H)

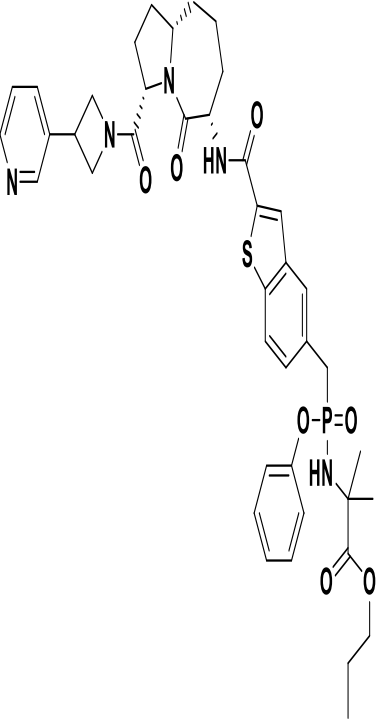
436	(((7-(((3S,6S,10aS)-5-oxo-3-(6-fenil-4-azaespiro[2.4]heptan-4-carbonil)decahidropirrol-1,2-a)azocin-6-il)carbamoil)naftalen-2-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de neopentilo		847.5 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.68 – 8.61 (m, 1H), 8.49 – 8.43 (m, 1H), 8.04 – 7.89 (m, 4H), 7.67 – 7.58 (m, 1H), 7.38 – 7.21 (m, 8H), 7.17 – 7.08 (m, 3H), 5.79 – 5.58 (m, 1H), 5.07 – 4.95 (m, 1H), 4.59 – 4.38 (m, 2H), 4.32 – 4.21 (m, 1H), 4.16 – 3.86 (m, 1H), 3.76 – 3.49 (m, 5H), 2.37 – 1.56 (m, 16H), 1.06 (2d, J = 7.1 Hz, 3H), 0.89 – 0.72 (m, 9H), 0.53 – 0.39 (m, 2H)
437	((2,2-difluoropropoxi)((2-(((3S,6S,9aS)-5-oxo-3-(3-(piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)octahidro-1H-pirrol-6-a)azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosforil)-L-alaninato de propilo		774.8 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.85 – 8.73 (m, 1H), 8.61 – 8.52 (m, 1H), 8.51 – 8.41 (m, 1H), 8.21 – 8.17 (m, 1H), 7.96 – 7.81 (m, 3H), 7.44 – 7.30 (m, 2H), 5.49 – 5.26 (m, 1H), 4.85 – 4.57 (m, 2H), 4.50 – 4.19 (m, 3H), 4.08 – 3.84 (m, 7H), 3.33 – 3.30 (m, 2H), 2.90 – 2.69 (m, 1H), 2.26 – 2.14 (m, 1H), 2.08

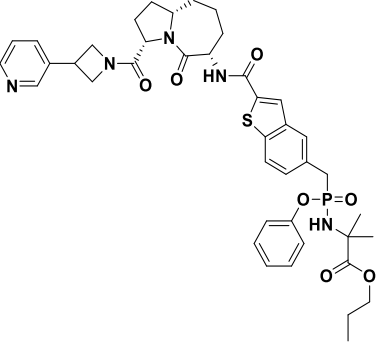
				– 1.93 (m, 2H), 1.89 – 1.65 (m, 7H), 1.62 – 1.59 (m, 1H), 1.57 – 1.56 (m, 1H), 1.29 – 1.12 (m, 3H), 1.10 – 1.09 (m, 3H), 0.91 – 0.81 (m, 3H)
438	((2-metoxietoxi)((2-(((3S,6S,9aS)-5-oxo-3-(3-(piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)octahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosforil)-L-alaninato de propilo		754.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.84 – 8.72 (m, 1H), 8.59 – 8.53 (m, 1H), 8.50 – 8.42 (m, 1H), 8.21 – 8.14 (m, 1H), 7.96 – 7.79 (m, 3H), 7.46 – 7.29 (m, 2H), 5.21 – 5.07 (m, 1H), 4.83 – 4.60 (m, 2H), 4.48 – 4.21 (m, 3H), 4.04 – 3.83 (m, 7H), 3.53 – 3.41 (m, 2H), 3.33 – 3.32 (m, 3H), 3.26 – 3.22 (m, 3H), 2.26 – 2.12 (m, 1H), 2.07 – 1.91 (m, 2H), 1.90 – 1.65 (m, 7H), 1.60 – 1.48 (m, 2H), 1.27 – 1.03 (m, 3H), 0.90 – 0.80 (m, 3H)

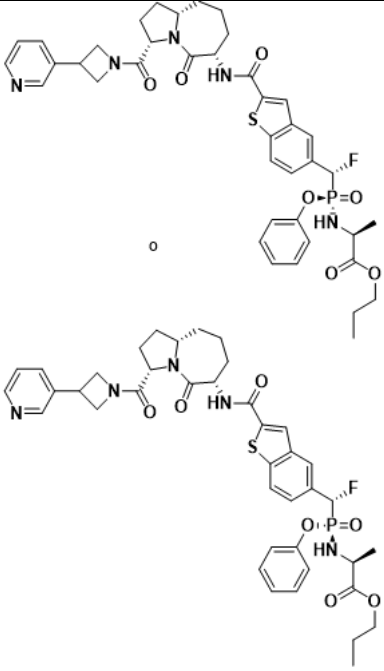
439	(etoxi((2-(((3S,6S,9aS)-5-oxo-3-(3-(piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)octahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosforil)-L-alaninato de propilo		724.4 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.82 – 8.70 (m, 1H), 8.59 – 8.53 (m, 1H), 8.50 – 8.41 (m, 1H), 8.21 – 8.16 (m, 1H), 7.96 – 7.79 (m, 3H), 7.44 – 7.30 (m, 2H), 5.17 – 5.02 (m, 1H), 4.84 – 4.56 (m, 2H), 4.48 – 4.18 (m, 3H), 4.05 – 3.63 (m, 8H), 3.27 – 3.15 (m, 2H), 2.28 – 2.11 (m, 1H), 2.12 – 1.90 (m, 2H), 1.91 – 1.45 (m, 9H), 1.31 – 1.02 (m, 6H), 0.94 – 0.78 (m, 3H)
440	((fluoro(7-(((3S,6S,10aS)-3-(6-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-4-azaespiro[2.4]heptan-4-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)naftalen-2-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo		868.5 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.75 – 8.61 (m, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.08 – 7.97 (m, 3H), 7.81 – 7.69 (m, 1H), 7.68 – 7.50 (m, 1H), 7.42 – 7.25 (m, 2H), 7.24 – 7.08 (m, 3H), 6.49 – 6.05 (m, 4H), 5.13 – 4.87 (m, 1H), 4.83 – 3.52 (m, 8H), 3.40 – 3.32 (m, 3H), 2.37 – 2.12 (m, 1H), 2.11 – 1.58 (m, 12H), 1.60

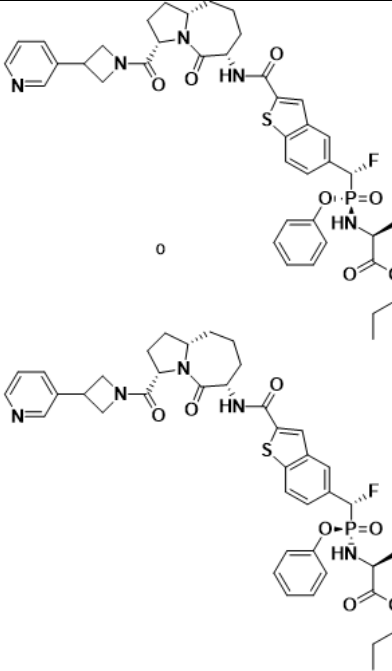
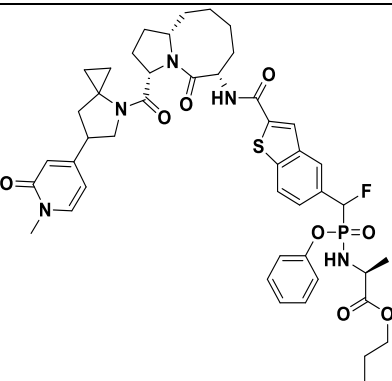
				– 1.33 (m, 6H), 1.22 – 1.06 (m, 2H), 0.86 – 0.68 (m, 3H), 0.55 – 0.37 (m, 2H)
441	((fluoro(7-(((3S,6S,10aS)-3-((R)-6-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)naftalen-2-il)metil)(fenoksi)fosforil)-L-alaninato de propilo		868.4	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.72 – 8.63 (m, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.07 – 7.98 (m, 3H), 7.78 – 7.71 (m, 1H), 7.58 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.39 – 7.30 (m, 2H), 7.22 – 7.11 (m, 3H), 6.39 – 6.11 (m, 4H), 5.08 – 4.96 (m, 1H), 4.49 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.29 (t, J = 19.1, 9.0 Hz, 1H), 4.06 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 3.95 – 3.66 (m, 4H), 3.33 (d, J = 3.9 Hz, 4H), 2.35 – 2.21 (m, 1H), 2.13 – 1.95 (m, 5H), 1.93 – 1.70 (m, 6H), 1.69 – 1.60 (m, 1H), 1.60 – 1.46 (m, 4H), 1.45 – 1.36 (m, 1H), 1.19 – 0.94 (m, 3H), 0.86 – 0.73 (m, 3H), 0.55 – 0.38 (m, 2H)

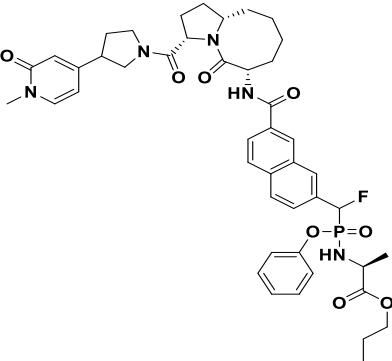
442	(((7-(((3S,6S,10aS)-3-(((6S,7R)-7-ciano-6-fenil-4-azaespiro[2.4]heptan-4-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)naftalen-2-il)fluorometil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo		862.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.79 – 8.65 (m, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.08 – 7.95 (m, 3H), 7.76 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.54 – 7.44 (m, 2H), 7.42 – 7.26 (m, 5H), 7.25 – 7.08 (m, 3H), 6.39 – 6.10 (m, 2H), 5.15 – 4.92 (m, 1H), 4.61 – 4.16 (m, 3H), 4.09 – 3.64 (m, 6H), 2.33 – 1.34 (m, 16H), 1.20 – 1.08 (m, 2H), 0.96 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 0.88 – 0.59 (m, 5H)
443	((fluoro(7-(((3S,6S,10aS)-3-(((S)-6-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-4-azaespiro[2.4]heptan-4-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)naftalen-2-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo		868.6	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.72 – 8.63 (m, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.07 – 7.98 (m, 3H), 7.78 – 7.72 (m, 1H), 7.61 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.38 – 7.30 (m, 2H), 7.22 – 7.11 (m, 3H), 6.39 – 6.12 (m, 4H), 5.07 – 4.97 (m, 1H), 4.53 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 4.37 – 4.22 (m, 2H), 3.98 – 3.68 (m, 3H), 3.58 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 3.36 (d, J =

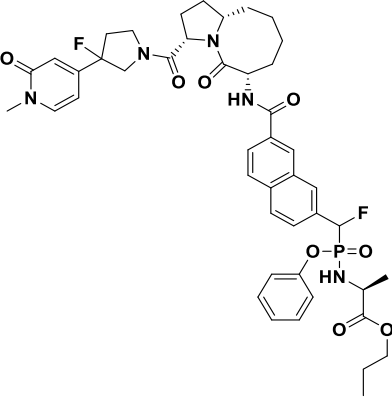
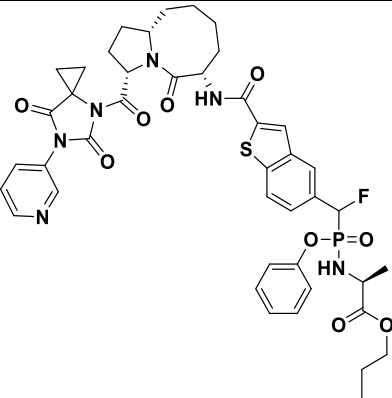
				2.5 Hz, 4H), 2.26 – 2.11 (m, 2H), 2.09 – 1.99 (m, 2H), 1.97 – 1.60 (m, 9H), 1.59 – 1.37 (m, 5H), 1.19 – 0.94 (m, 3H), 0.84 – 0.73 (m, 3H), 0.51 – 0.42 (m, 2H)
444	(((2-(((3S,6S,10aS)-3-(((3S,4R)-3-ciano-4-fenilpirrolidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrolo[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo O (((2-(((3S,6S,10aS)-3-(((3R,4S)-3-ciano-4-fenilpirrolidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrolo[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo	 Pico de SFC 2 de bloque de construcción de pirrolidina se usó para síntesis y prueba biológica	824.5	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.85 – 8.72 (m, 1H), 8.22 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 7.94 (dd, J = 13.9, 6.0 Hz, 1H), 7.90 – 7.85 (m, 1H), 7.50 – 7.25 (m, 8H), 7.19 – 7.07 (m, 3H), 5.73 – 5.55 (m, 1H), 5.01 – 4.89 (m, 1H), 4.59 – 4.49 (m, 1H), 4.34 – 4.24 (m, 1H), 4.23 – 4.06 (m, 1H), 4.06 – 3.94 (m, 1H), 3.93 – 3.75 (m, 4H), 3.70 – 3.46 (m, 3H), 3.46 – 3.39 (m, 1H), 3.32 – 3.24 (m, 1H), 2.36 – 2.21 (m, 1H), 2.13 – 1.38 (m, 13H), 1.16 – 0.96 (m, 3H), 0.86 – 0.76 (m, 3H)

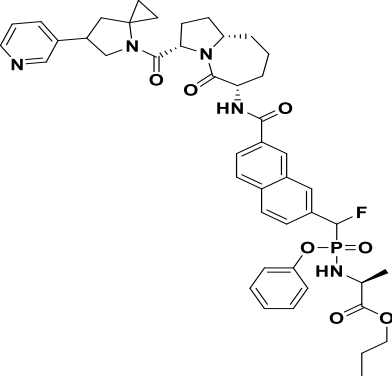
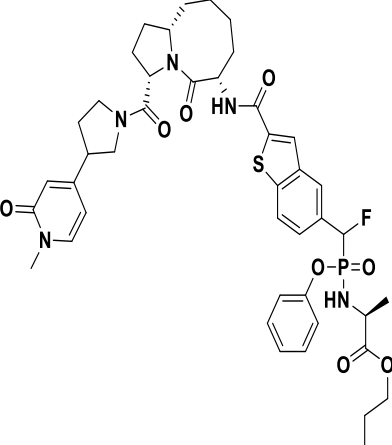
445	2-metil-2-(((2-(((3S,6S,9aS)-5-oxo-3-(3-(piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)octahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)amino)propanoato de propilo		786.4 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.83 – 8.67 (m, 1H), 8.59 – 8.52 (m, 1H), 8.51 – 8.39 (m, 1H), 8.24 – 8.11 (m, 1H), 7.98 – 7.92 (m, 1H), 7.90 – 7.80 (m, 2H), 7.49 – 7.26 (m, 4H), 7.23 – 7.06 (m, 3H), 5.48 – 5.35 (m, 1H), 4.86 – 4.55 (m, 2H), 4.48 – 4.17 (m, 3H), 4.09 – 3.96 (m, 1H), 3.93 – 3.85 (m, 3H), 3.60 – 3.35 (m, 2H), 2.24 – 2.16 (m, 1H), 2.07 – 1.92 (m, 2H), 1.90 – 1.60 (m, 7H), 1.54 – 1.41 (m, 2H), 1.25 (s, 6H), 0.89 – 0.77 (m, 3H)
-----	--	--	---

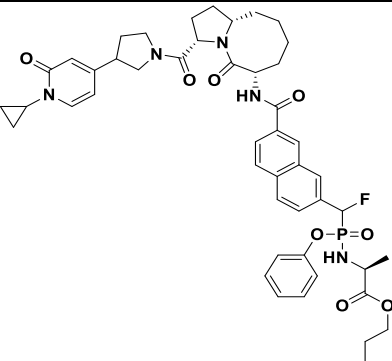
446	((S)-((R)-fluoro(2-(((3S,6S,9aS)-5-oxo-3-(3-(piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)octahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo O ((R)-((R)-fluoro(2-(((3S,6S,9aS)-5-oxo-3-(3-(piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)octahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo	 Pico de SFC 1 de bloque de construcción de fosfonamidato enlazador se usó para síntesis y prueba biológica	790.3 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.72 – 8.47 (m, 2H), 8.06 – 7.84 (m, 3H), 7.83 – 7.63 (m, 2H), 7.63 – 7.39 (m, 2H), 7.38 – 7.27 (m, 2H), 7.25 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.22 – 7.02 (m, 2H), 6.08 – 5.86 (m, 1H), 5.08 – 4.49 (m, 4H), 4.48 – 3.83 (m, 7H), 3.72 – 3.50 (m, 1H), 2.34 – 2.15 (m, 3H), 2.08 – 2.02 (m, 3H), 1.98 – 1.67 (m, 4H), 1.67 – 1.54 (m, 2H), 1.28 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 1.12 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 0.99 – 0.79 (m, 3H)
-----	--	--	--

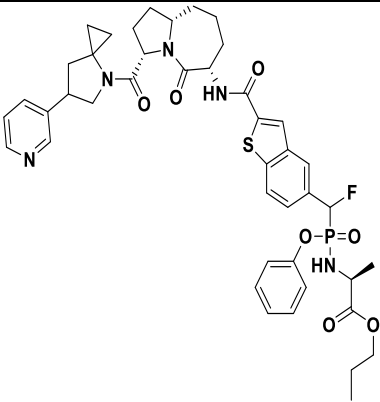
447	((S)-((R)-fluoro(2-(((3S,6S,9aS)-5-oxo-3-(3-(piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)octahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo O ((R)-((R)-fluoro(2-(((3S,6S,9aS)-5-oxo-3-(3-(piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)octahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo	 Pico de SFC 2 de bloque de construcción de fosfonamidato enlazador se usó para síntesis y prueba biológica	790.4 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.08-8.80 (m, 1H), 8.76 – 8.63 (m, 1H), 8.51 – 8.10 (m, 1H), 8.02 – 7.61 (m, 5H), 7.54 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.40 – 7.30 (m, 2H), 7.29 – 7.27 (m, 1H), 7.26 – 7.12 (m, 2H), 5.95 (dd, J = 44.6, 6.7 Hz, 1H), 4.79 – 4.66 (m, 2H), 4.51 – 4.45 (m, 2H), 4.24 – 3.92 (m, 7H), 3.83 – 3.64 (m, 1H), 2.37 – 2.12 (m, 2H), 2.09 – 1.99 (m, 3H), 1.98 – 1.66 (m, 4H), 1.65 – 1.28 (m, 3H), 1.14 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 0.90 (t, J = 7.3 Hz, 3H)
448	((fluoro(2-(((3S,6S,10aS)-5-oxo-3-(6-(piridin-3-il)-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)decahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo		844.4 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.96 – 8.80 (m, 1H), 8.79 – 8.57 (m, 2H), 8.38 – 8.26 (m, 1H), 8.22 – 8.02 (m, 3H), 7.75 – 7.56 (m, 2H), 7.43 – 7.30 (m, 2H), 7.26 – 7.10 (m, 3H), 6.33 – 6.06 (m, 2H), 5.04 – 4.88 (m, 1H), 4.58 – 4.43 (m, 2H), 4.32

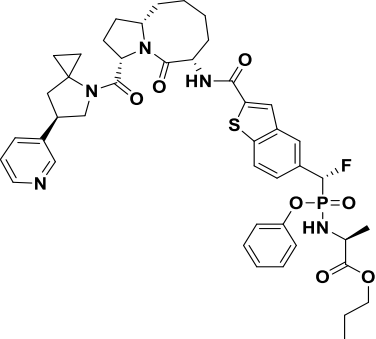
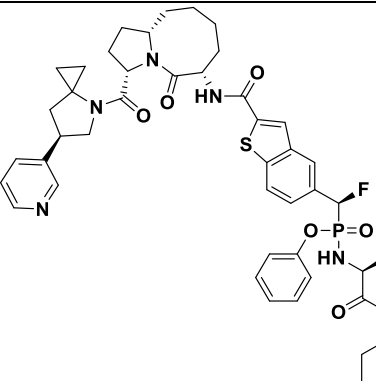
				– 4.12 (m, 2H), 4.09 – 3.90 (m, 4H), 2.39 – 1.43 (m, 17H), 1.28 – 1.11 (m, 3H), 1.00 – 0.92 (m, 1H), 0.88 – 0.74 (m, 3H), 0.56 – 0.38 (m, 2H). (sal de TFA)
449	((fluoro(2-(((3S,6S,10aS)-3-(6-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-4-azaespiro[2.4]heptan-4-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo		874.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.93 – 8.77 (m, 1H), 8.33 – 8.25 (m, 1H), 8.15 – 8.00 (m, 2H), 7.67 – 7.55 (m, 2H), 7.41 – 7.27 (m, 2H), 7.25 – 7.08 (m, 3H), 6.35 – 6.06 (m, 4H), 5.01 – 4.87 (m, 1H), 4.59 – 3.99 (m, 3H), 3.97 – 3.51 (m, 4H), 3.40 – 3.34 (m, 4H), 2.31 – 1.71 (m, 13H), 1.58 – 1.40 (m, 5H), 1.18 – 1.10 (m, 2H), 0.99 – 0.75 (m, 4H), 0.53 – 0.41 (m, 2H)

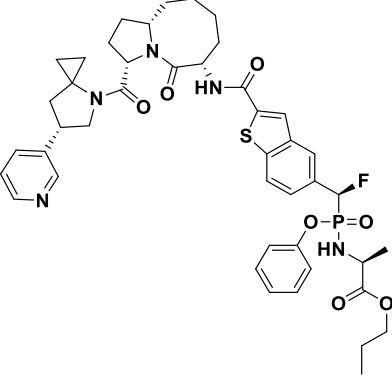
450	((fluoro(7-(((3S,6S,10aS)-3-(3-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)pirrolidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrolo[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)naftalen-2-il)metil)(fenoksi)fosforil)-L-alaninato de propilo		842.3 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.67 – 8.53 (m, 2H), 8.16 – 8.04 (m, 2H), 7.81 – 7.71 (m, 1H), 7.66 – 7.52 (m, 3H), 7.39 – 7.31 (m, 2H), 7.22 – 7.11 (m, 3H), 6.35 – 6.11 (m, 4H), 5.08 – 4.93 (m, 1H), 4.63 – 4.48 (m, 1H), 4.39 – 4.26 (m, 1H), 4.19 – 3.39 (m, 7H), 3.21 – 3.04 (m, 1H), 2.35 – 2.16 (m, 2H), 2.14 – 1.71 (m, 10H), 1.69 – 1.52 (m, 3H), 1.52 – 1.40 (m, 2H), 1.19 – 1.11 (m, 2H), 1.02 – 0.89 (m, 1H), 0.85 – 0.72 (m, 3H)
451	((fluoro(7-(((3S,6S,10aS)-3-(3-fluoro-3-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)pirrolidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrolo[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)naftalen-2-il)metil)(fenoksi)fosforil)-L-alaninato de propilo		860.3 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.75 – 8.48 (m, 2H), 8.16 – 7.95 (m, 4H), 7.80 – 7.59 (m, 2H), 7.35 (s, 2H), 7.26 – 7.07 (m, 3H), 6.69 – 6.11 (m, 4H), 5.09 – 4.92 (m, 1H), 4.81 – 3.94 (m, 4H), 3.93 – 3.50 (m, 5H), 3.45 – 3.36 (m, 3H), 2.41 – 2.20

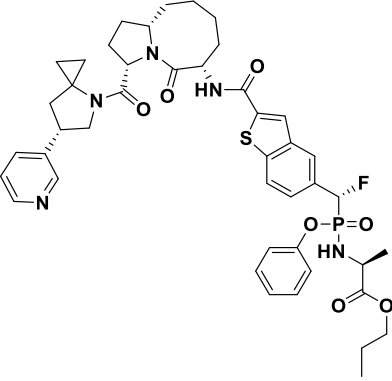
				(m, 2H), 2.12 – 1.77 (m, 8H), 1.71 – 1.36 (m, 6H), 1.20 – 0.93 (m, 3H), 0.88 – 0.71 (m, 3H)
452	(((2-(((3S,6S,10aS)-3-(5,7-dioxo-6-(piridin-3-il)-4,6-diazaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo		873.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.05 – 8.59 (m, 3H), 8.32 – 7.91 (m, 4H), 7.69 – 7.51 (m, 2H), 7.41 – 7.09 (m, 5H), 6.32 – 6.05 (m, 2H), 5.44 – 5.31 (m, 1H), 5.00 – 4.87 (m, 1H), 4.41 – 4.29 (m, 1H), 4.01 – 3.62 (m, 3H), 2.47 – 2.06 (m, 4H), 1.95 – 1.37 (m, 14H), 1.21 – 0.91 (m, 3H), 0.89 – 0.75 (m, 3H)
453	((fluoro(7-(((3S,6S,9aS)-5-oxo-3-(6-(piridin-3-il)-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)octahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)naftalen-2-il)metil)(fenoxi)propilo fosforil)-L-alaninato de		824.4	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.70 – 8.47 (m, 2H), 8.45 – 8.33 (m, 1H), 8.09 – 7.60 (m, 7H), 7.40 – 7.27 (m, 3H), 7.26 – 7.14 (m, 2H), 7.11 – 7.06 (m, 1H), 6.19 – 5.85 (m, 1H), 4.77 – 4.46 (m, 2H), 4.12 – 3.53 (m, 7H), 2.39 – 1.92 (m, 14H), 1.84 – 1.74 (m, 2H), 1.64 – 1.41 (m, 2H),

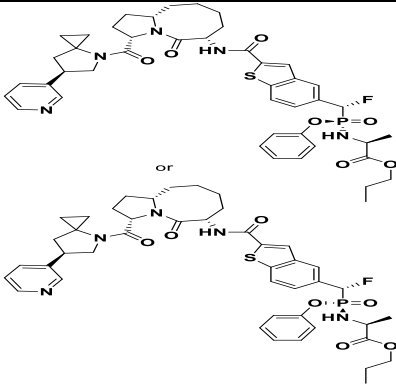
				1.35 – 1.21 (m, 2H), 1.11 – 1.03 (m, 1H), 0.94 – 0.76 (m, 3H), 0.58 – 0.53 (m, 1H)
454	((fluoro(2-(((3S,6S,10aS)-3-(3-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)pirrolidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrolo[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoksi)fosforil)-L-alaninato de propilo		842.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.67 – 8.52 (m, 2H), 8.16 – 8.12 (m, 1H), 8.08 – 7.97 (m, 3H), 7.78 – 7.72 (m, 1H), 7.64 – 7.60 (m, 1H), 7.39 – 7.31 (m, 2H), 7.22 – 7.12 (m, 3H), 6.38 – 6.12 (m, 4H), 5.08 – 4.93 (m, 1H), 4.63 – 4.48 (m, 1H), 4.38 – 4.10 (m, 1H), 3.97 – 3.47 (m, 6H), 3.44 – 3.35 (m, 3H), 3.21 – 3.04 (m, 1H), 2.35 – 2.16 (m, 2H), 2.14 – 1.71 (m, 10H), 1.69 – 1.52 (m, 3H), 1.52 – 1.40 (m, 2H), 1.19 – 1.11 (m, 2H), 1.02 – 0.89 (m, 1H), 0.85 – 0.72 (m, 3H)

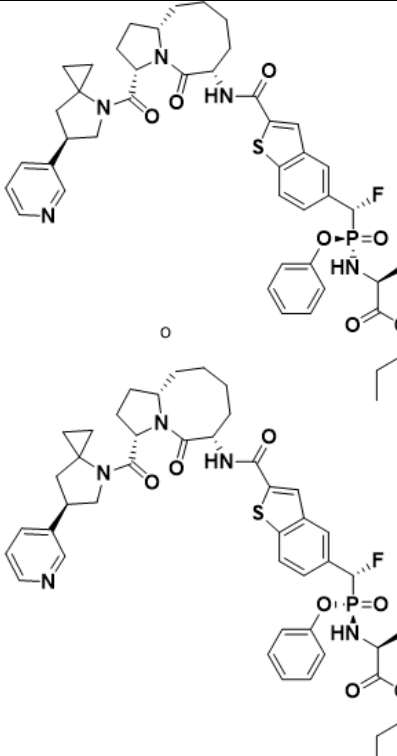
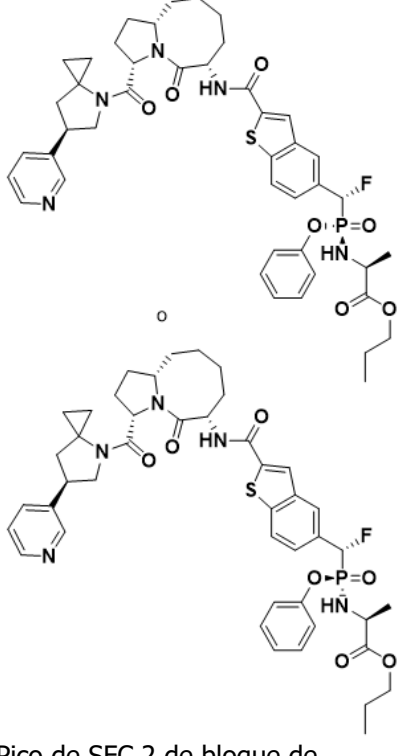
455	(((7-(((3S,6S,10aS)-3-(3-(1-ciclopropil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)pirrolidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrolo[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)naftalen-2-il)fluorometil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo		868.3 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.69 – 8.60 (m, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.07 – 7.99 (m, 3H), 7.75 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.51 – 7.40 (m, 1H), 7.38 – 7.30 (m, 2H), 7.23 – 7.10 (m, 3H), 6.37 – 6.10 (m, 4H), 5.07 – 4.93 (m, 1H), 4.81 – 4.65 (m, 1H), 4.63 – 4.47 (m, 1H), 4.45 – 4.25 (m, 2H), 4.23 – 4.10 (m, 1H), 3.95 – 3.89 (m, 1H), 3.86 – 3.79 (m, 1H), 3.74 – 3.71 (m, 1H), 3.30 – 3.25 (m, 1H), 3.20 – 3.12 (m, 1H), 2.34 – 2.13 (m, 2H), 2.11 – 1.99 (m, 3H), 1.88 – 1.79 (m, 5H), 1.77 – 1.74 (m, 1H), 1.70 – 1.66 (m, 1H), 1.57 – 1.48 (m, 4H), 1.44 – 1.38 (m, 1H), 1.24 – 1.08 (m, 2H), 1.01 – 0.89 (m, 3H), 0.86 – 0.71 (m, 5H)
-----	---	--	--

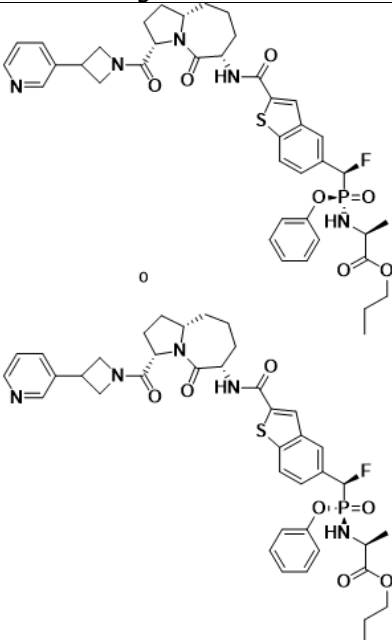
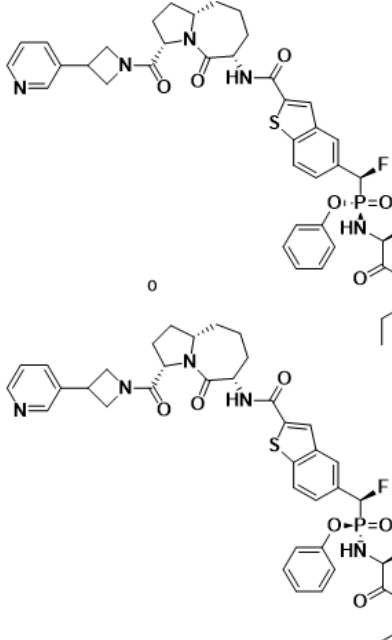
456	((fluoro(2-(((3S,6S,9aS)-5-oxo-3-(6-(piridin-3-il)-4-azaespiro[2.4]heptan o-4-carbonil)octahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo		830.4 ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.77 – 8.46 (m, 2H), 8.03 – 7.51 (m, 6H), 7.51 – 7.27 (m, 3H), 7.23 – 7.16 (m, 1H), 7.12 – 7.05 (m, 1H), 6.07 – 5.84 (m, 1H), 4.76 – 4.45 (m, 2H), 4.16 – 3.51 (m, 7H), 2.40 – 2.31 (m, 1H), 2.29 – 2.13 (m, 4H), 2.09 – 1.94 (m, 7H), 1.84 – 1.74 (m, 2H), 1.65 – 1.49 (m, 2H), 1.32 – 1.24 (m, 2H), 1.17 – 1.06 (m, 1H), 0.95 – 0.81 (m, 3H), 0.62 – 0.46 (m, 2H)
457	(((R)-fluoro(2-(((3S,6S,10aS)-5-oxo-3-((R)-6-(piridin-3-il)-4-azaespiro[2.4]heptan o-4-carbonil)decahidropirrol o[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo		844.3 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.92 – 8.82 (m, 1H), 8.66 – 8.59 (m, 1H), 8.52 – 8.42 (m, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.13 – 8.01 (m, 2H), 7.92 – 7.83 (m, 1H), 7.64 – 7.56 (m, 1H), 7.44 – 7.31 (m, 3H), 7.22 – 7.10 (m, 3H), 6.29 – 6.06 (m, 2H), 5.01 – 4.88 (m, 1H), 4.56 – 4.46 (m, 1H), 4.28 – 4.10 (m, 2H),

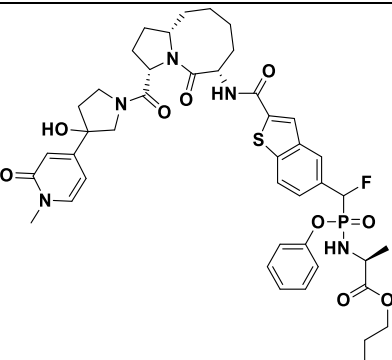
				3.97 – 3.89 (m, 1H), 3.86 – 3.75 (m, 2H), 3.64 – 3.55 (m, 1H), 2.35 – 1.35 (m, 19H), 1.13 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 0.88 – 0.73 (m, 3H), 0.54 – 0.36 (m, 2H)
458	(((S)-fluoro(2-(((3S,6S,10aS)-5-oxo-3-((R)-6-(piridin-3-il)-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)decahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo		844.5	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.92 – 8.80 (m, 1H), 8.62 – 8.53 (m, 1H), 8.48 – 8.38 (m, 1H), 8.32 – 8.24 (m, 1H), 8.14 – 7.99 (m, 2H), 7.84 – 7.75 (m, 1H), 7.65 – 7.54 (m, 1H), 7.39 – 7.30 (m, 3H), 7.24 – 7.09 (m, 3H), 6.31 – 6.05 (m, 2H), 5.05 – 4.84 (m, 1H), 4.59 – 4.40 (m, 1H), 4.29 – 4.07 (m, 2H), 3.96 – 3.79 (m, 3H), 3.71 – 3.55 (m, 1H), 2.29 – 1.45 (m, 19H), 1.17 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 0.94 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 0.83 – 0.75 (m, 3H), 0.62 – 0.28 (m, 2H)

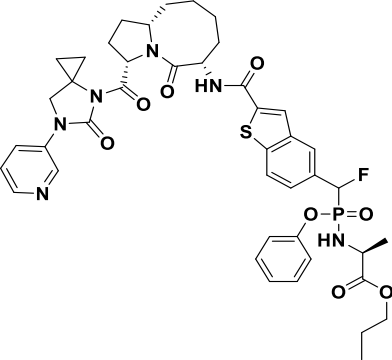
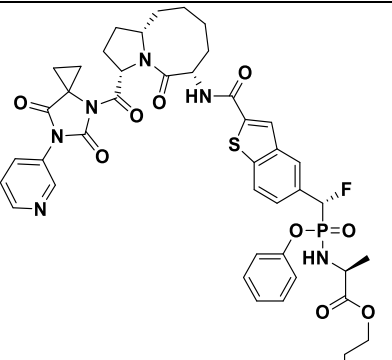
459	(((S)-fluoro(2-(((3S,6S,10aS)-5-oxo-3-((S)-6-(piridin-3-il)-4-azaespiro[2.4]heptan-5-ylidene)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridine-5-carbonyl)-L-alaninato de propilo		844.2 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.87 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.45 (dd, J = 4.7, 1.5 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.16 – 8.01 (m, 2H), 7.82 – 7.75 (m, 1H), 7.60 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.41 – 7.30 (m, 3H), 7.23 – 7.08 (m, 3H), 6.32 – 6.19 (m, 1H), 6.19 – 6.07 (m, 1H), 5.00 – 4.90 (m, 1H), 4.54 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.44 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 4.27 – 4.16 (m, 1H), 3.96 – 3.48 (m, 5H), 2.37 – 2.28 (m, 1H), 2.25 – 2.15 (m, 1H), 2.12 – 1.75 (m, 9H), 1.73 – 1.44 (m, 7H), 1.17 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 0.94 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 0.86 – 0.75 (m, 3H), 0.55 – 0.42 (m, 2H)
-----	--	--	---

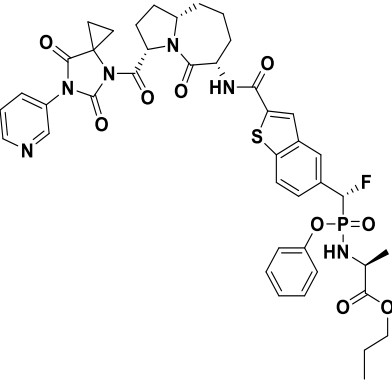
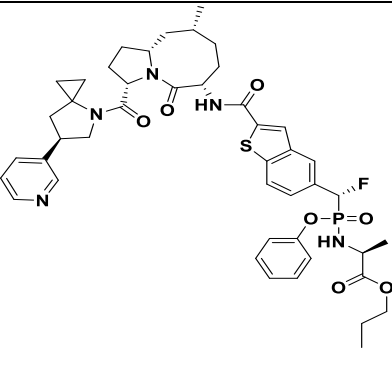
460	(((R)-fluoro(2-(((3S,6S,10aS)-5-oxo-3-((S)-6-(piridin-3-il)-4-azaespiro[2.4]heptan-4-carbonil)decahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo		844.3 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.93 – 8.80 (m, 1H), 8.57 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.45 (dd, J = 4.7, 1.5 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.14 – 8.02 (m, 2H), 7.84 – 7.73 (m, 1H), 7.67 – 7.54 (m, 1H), 7.42 – 7.30 (m, 3H), 7.23 – 7.11 (m, 3H), 6.27 – 6.17 (m, 1H), 6.15 – 6.05 (m, 1H), 5.02 – 4.89 (m, 1H), 4.54 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.45 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 4.28 – 4.14 (m, 1H), 4.00 – 3.89 (m, 1H), 3.89 – 3.70 (m, 2H), 3.69 – 3.46 (m, 2H), 2.32 (t, J = 11.3 Hz, 1H), 2.25 – 2.16 (m, 1H), 2.11 – 1.75 (m, 9H), 1.73 – 1.40 (m, 7H), 1.14 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.88 – 0.73 (m, 3H), 0.56 – 0.42 (m, 2H)
-----	---	--	---

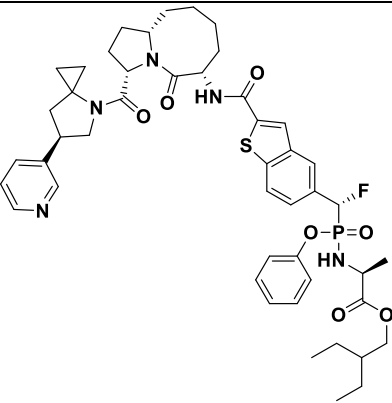
461	((S)-((R)-fluoro(2-(((3S,6S,10aS)-5-oxo-3-((R)-6-(piridin-3-il)-4-azaespiro[2.4]heptan o-4-carbonil)decahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo O ((R)-((R)-fluoro(2-(((3S,6S,10aS)-5-oxo-3-((R)-6-(piridin-3-il)-4-azaespiro[2.4]heptan o-4-carbonil)decahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo	 Pico de SFC 1 de bloque de construcción de fosfonamidato enlazador se usó para síntesis y prueba biológica	844.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.90 – 8.29 (m, 3H), 8.13 – 7.87 (m, 3H), 7.64 – 7.58 (m, 1H), 7.46 – 7.31 (m, 3H), 7.22 – 7.11 (m, 3H), 6.29 – 6.04 (m, 2H), 5.01 – 4.88 (m, 1H), 4.57 – 4.45 (m, 1H), 4.28 – 4.09 (m, 2H), 3.87 – 3.73 (m, 4H), 3.66 – 3.55 (m, 1H), 2.29 – 1.37 (m, 18H), 1.18 – 1.06 (m, 3H), 0.81 – 0.73 (m, 3H), 0.52 – 0.39 (m, 2H)
462	((S)-((R)-fluoro(2-(((3S,6S,10aS)-5-oxo-3-((R)-6-(piridin-3-il)-4-azaespiro[2.4]heptan o-4-carbonil)decahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo O ((R)-((R)-fluoro(2-(((3S,6S,10aS)-5-oxo-3-((R)-6-(piridin-3-il)-4-azaespiro[2.4]heptan o-4-carbonil)decahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo	 Pico de SFC 2 de bloque de construcción de fosfonamidato	844.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.95 – 7.52 (m, 8H), 7.42 – 7.31 (m, 3H), 7.23 – 7.12 (m, 3H), 6.28 – 6.09 (m, 2H), 5.00 – 4.90 (m, 1H), 4.57 – 4.47 (m, 1H), 4.29 – 4.08 (m, 2H), 3.98 – 3.72 (m, 4H), 3.64 – 3.53 (m, 1H), 2.27 – 1.46 (m, 18H), 1.14 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 0.83 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 0.52 – 0.34 (m, 2H)

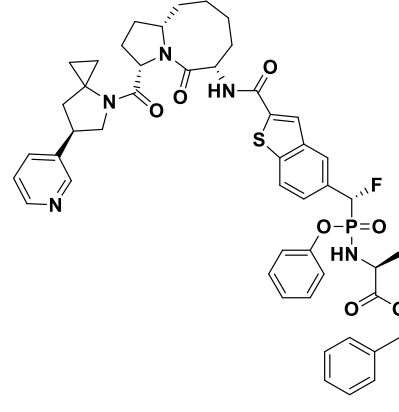
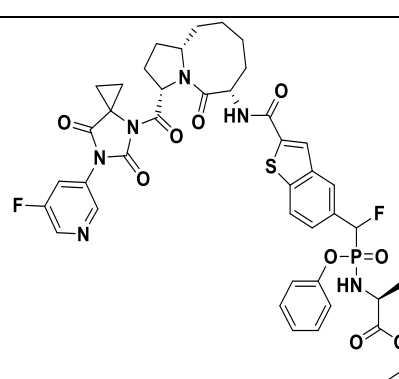
	l)-L-alaninato de propilo	enlazador se usó para síntesis y prueba biológica		
463	((S)-((S)-fluoro(2-(((3S,6S,9aS)-5-oxo-3-(3-(piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)octahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo O ((R)-((S)-fluoro(2-(((3S,6S,9aS)-5-oxo-3-(3-(piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)octahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo	 Pico de SFC 1 de bloque de construcción de fosfonamidato enlazador se usó para síntesis y prueba biológica	790.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.90-8.78 (m, 1H), 8.59-8.52 (m, 1H), 8.50-8.40 (m, 1H), 8.32-8.26 (m, 1H), 8.13-8.04 (m, 2H), 7.90-7.81 (m, 1H), 7.65-7.58 (m, 1H), 7.44-7.30 (m, 3H), 7.24-7.10 (m, 3H), 6.32-6.08 (m, 1H), 4.83-4.57 (m, 2H), 4.47-4.19 (m, 3H), 4.09-3.81 (m, 6H), 3.63-3.57 (m, 1H), 2.09-1.92 (m, 2H), 1.90-1.66 (m, 8H), 1.54-1.42 (m, 2H), 1.20-0.93 (m, 3H), 0.85-0.77 (m, 3H)
464	((S)-((S)-fluoro(2-(((3S,6S,9aS)-5-oxo-3-(3-(piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)octahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo O ((R)-((S)-fluoro(2-(((3S,6S,9aS)-5-oxo-3-(3-(piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)octahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo	 Pico de SFC 2 de bloque de construcción de fosfonamidato enlazador se usó para síntesis y prueba biológica	790.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.90 – 8.78 (m, 1H), 8.59 – 8.53 (m, 1H), 8.51 – 8.40 (m, 1H), 8.31 – 8.26 (m, 1H), 8.10 – 8.07 (m, 1H), 7.90 – 7.83 (m, 1H), 7.70 – 7.57 (m, 2H), 7.42 – 7.33 (m, 3H), 7.20 – 7.10 (m, 3H), 6.39 – 6.28 (m, 1H), 6.20 – 6.18 (m, 1H), 4.84 – 4.57 (m, 2H), 4.47 – 4.18 (m, 3H)

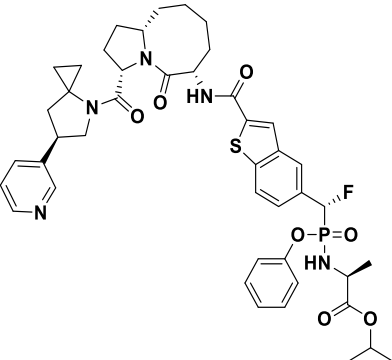
	l)-L-alaninato de propilo	enlazador se usó para síntesis y prueba biológica		(m, 3H), 4.05 – 3.81 (m, 6H), 2.06 – 1.91 (m, 2H), 1.89 – 1.58 (m, 8H), 1.52 – 1.42 (m, 2H), 1.18 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 0.85 – 0.78 (m, 3H)
465	((fluoro(2-(((3S,6S,10aS)-3-(3-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il)pirrolidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo		849.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.88 – 8.77 (m, 1H), 8.33 – 8.27 (m, 1H), 8.14 – 8.03 (m, 2H), 7.96 – 7.87 (m, 1H), 7.65 – 7.57 (m, 1H), 7.40 – 7.31 (m, 2H), 7.23 – 7.09 (m, 3H), 6.83 – 6.75 (m, 1H), 6.28 – 6.08 (m, 1H), 5.02 – 4.88 (m, 1H), 4.61 – 4.49 (m, 1H), 4.33 – 4.14 (m, 1H), 4.00 – 3.39 (m, 9H), 3.25 – 3.06 (m, 1H), 2.53 – 2.52 (m, 1H), 2.29 – 2.21 (m, 1H), 2.12 – 1.39 (m, 15H), 1.19 – 0.92 (m, 3H), 0.87 – 0.74 (m, 3H)

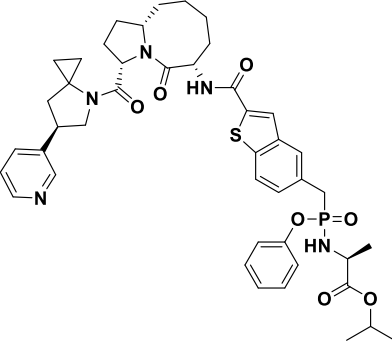
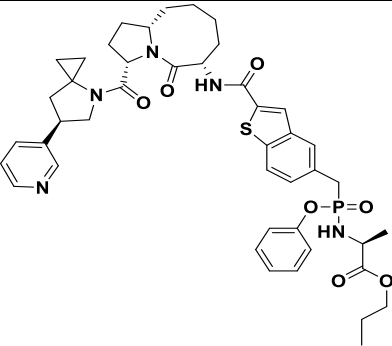
466	((fluoro(2-(((3S,6S,10aS)-3-(3-hidroxi-3-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)pirrolidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrolo[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo		864.2 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.81 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.14 – 8.03 (m, 2H), 7.67 – 7.56 (m, 2H), 7.40 – 7.30 (m, 2H), 7.24 – 7.08 (m, 3H), 6.54 – 6.43 (m, 1H), 6.38 – 6.05 (m, 3H), 5.66 – 5.44 (m, 1H), 5.02 – 4.89 (m, 1H), 4.66 – 4.44 (m, 1H), 4.35 – 4.19 (m, 1H), 4.05 – 3.53 (m, 6H), 3.51 – 3.35 (m, 4H), 2.30 – 1.69 (m, 11H), 1.68 – 1.38 (m, 5H), 1.21 – 0.91 (m, 3H), 0.87 – 0.75 (m, 3H)
467	((fluoro(2-(((3S,6S,10aS)-5-oxo-3-(5-oxo-6-(piridin-3-il)-4,6-diazaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)decahidropirrolo[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo		859.3 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.95 – 7.52 (m, 8H), 7.42 – 7.31 (m, 3H), 7.23 – 7.12 (m, 3H), 6.28 – 6.09 (m, 2H), 5.00 – 4.90 (m, 1H), 4.57 – 4.47 (m, 1H), 4.29 – 4.08 (m, 2H), 3.98 – 3.72 (m, 4H), 3.64 – 3.53 (m, 1H), 2.27 – 1.46 (m, 18H), 1.14 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 0.83 (t, J = 7.4 Hz, 3H),

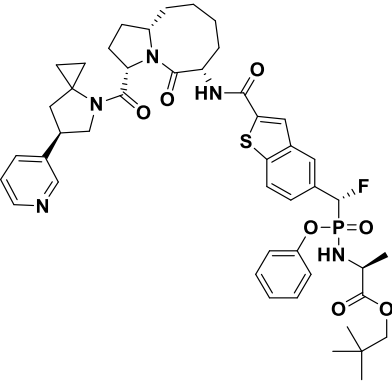
				0.52 – 0.34 (m, 2H)
468	(((R)-2-(((3S,6S,10aS)-3-(5,7-dioxo-6-(piridin-3-il)-4,6-diazaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo		873.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.95 – 8.62 (m, 3H), 8.32 – 8.22 (m, 1H), 8.13 – 8.01 (m, 1H), 7.99 – 7.90 (m, 1H), 7.68 – 7.53 (m, 3H), 7.42 – 7.30 (m, 2H), 7.21 – 7.09 (m, 3H), 6.27 – 6.04 (m, 2H), 5.41 – 5.32 (m, 1H), 5.01 – 4.82 (m, 1H), 4.40 – 4.31 (m, 1H), 3.97 – 3.70 (m, 3H), 2.21 – 1.37 (m, 18H), 1.18 – 1.10 (m, 3H), 0.87 – 0.72 (m, 3H)
469	(((R)-2-(((3S,6S,9aS)-3-(5,7-dioxo-6-(piridin-3-il)-4,6-diazaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo		859.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.88 – 8.80 (m, 1H), 8.72 – 8.63 (m, 2H), 8.29 – 8.21 (m, 1H), 8.12 – 8.01 (m, 2H), 7.98 – 7.89 (m, 1H), 7.65 – 7.54 (m, 2H), 7.39 – 7.30 (m, 2H), 7.22 – 7.12 (m, 3H), 6.29 – 6.17 (m, 1H), 6.16 – 6.04 (m, 1H), 5.56 – 5.45 (m, 1H), 4.71 – 4.57 (m, 1H), 4.07 – 3.72 (m, 4H), 2.37

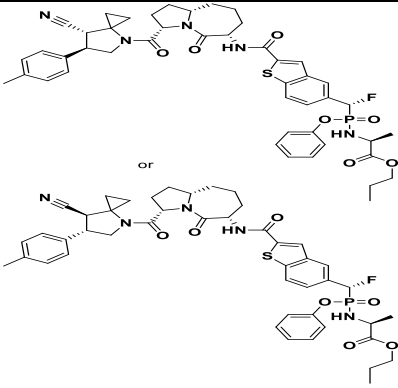
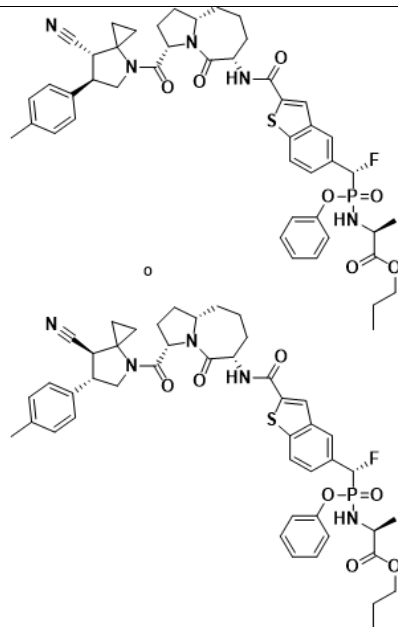
				– 2.06 (m, 5H), 2.04 – 1.49 (m, 7H), 1.48 – 1.37 (m, 3H), 1.27 – 1.05 (m, 4H), 0.87 – 0.72 (m, 3H)
470	(((R)-fluoro(2-(((3S,6S,9R,10aR)-9-metil-5-oxo-3-((R)-6-(piridin-3-il)-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)decahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo		858.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.80 – 8.67 (m, 1H), 8.61 – 8.54 (m, 1H), 8.45 – 8.38 (m, 1H), 8.30 – 8.18 (m, 1H), 8.09 – 7.84 (m, 2H), 7.81 – 7.75 (m, 1H), 7.63 – 7.28 (m, 5H), 7.21 – 7.10 (m, 3H), 6.27 – 6.10 (m, 1H), 4.83 – 4.72 (m, 1H), 4.48 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 4.34 – 4.26 (m, 1H), 4.14 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 3.96 – 3.74 (m, 4H), 3.63 – 3.51 (m, 1H), 2.22 – 2.06 (m, 2H), 2.05 – 1.95 (m, 3H), 1.85 – 1.39 (m, 10H), 1.27 – 1.09 (m, 5H), 0.98 – 0.92 (m, 3H), 0.85 – 0.74 (m, 3H), 0.55 – 0.40 (m, 2H)

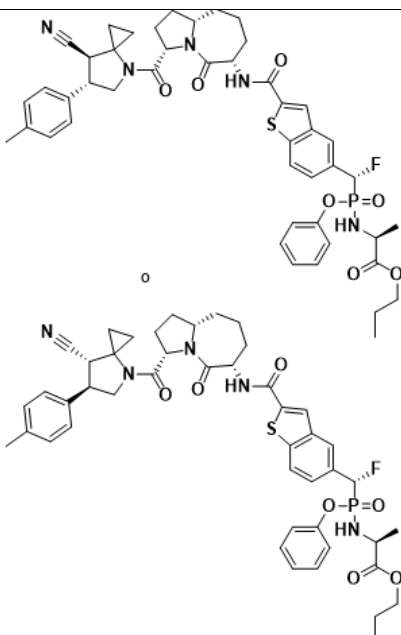
471	((((R)-fluoro(2-(((3S,6S,10aS)-5-oxo-3-((R)-6-(piridin-3-il)-4-azaespiro[2.4]heptan-4-carbonil)decahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de 2-etilbutilo		886.3	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.68 – 8.59 (m, 1H), 8.50 – 8.40 (m, 1H), 7.95 – 7.84 (m, 2H), 7.82 – 7.62 (m, 3H), 7.59 – 7.51 (m, 1H), 7.27 – 7.20 (m, 3H), 7.14 – 7.03 (m, 3H), 6.05 – 5.86 (m, 1H), 5.22 – 5.05 (m, 1H), 4.60 – 4.47 (m, 1H), 4.35 – 4.23 (m, 1H), 4.19 – 3.90 (m, 5H), 3.85 – 3.69 (m, 1H), 3.65 – 3.48 (m, 1H), 2.39 – 2.31 (m, 1H), 2.28 – 1.94 (m, 9H), 1.91 – 1.70 (m, 4H), 1.69 – 1.55 (m, 2H), 1.53 – 1.43 (m, 1H), 1.36 – 1.26 (m, 7H), 0.93 – 0.82 (m, 6H), 0.56 – 0.44 (m, 2H)
472	((((R)-fluoro(2-(((3S,6S,10aS)-5-oxo-3-((R)-6-(piridin-3-il)-4-azaespiro[2.4]heptan-4-carbonil)decahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de bencilo		892.3	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.64 – 8.55 (m, 1H), 8.45 – 8.38 (m, 1H), 7.97 – 7.74 (m, 3H), 7.73 – 7.58 (m, 2H), 7.54 – 7.40 (m, 1H), 7.39 – 7.28 (m, 5H), 7.26 – 7.13 (m, 3H), 7.13

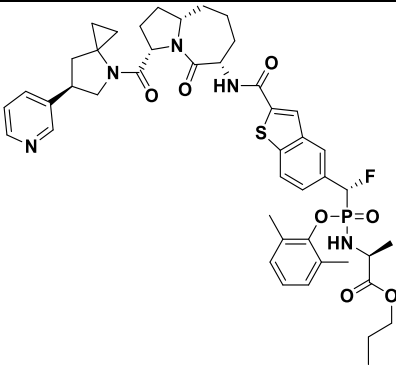
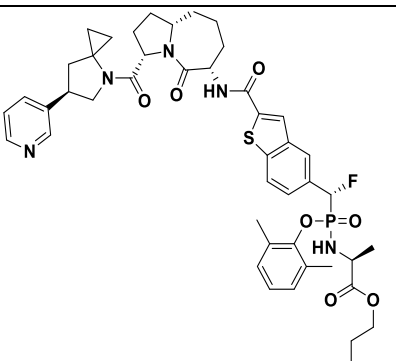
				– 7.02 (m, 2H), 6.03 – 5.77 (m, 1H), 5.22 – 5.01 (m, 3H), 4.60 – 4.49 (m, 1H), 4.35 – 4.24 (m, 1H), 4.23 – 3.89 (m, 3H), 3.88 – 3.69 (m, 1H), 3.60 – 3.46 (m, 1H), 2.39 – 2.28 (m, 1H), 2.26 – 1.94 (m, 8H), 1.92 – 1.68 (m, 4H), 1.67 – 1.52 (m, 2H), 1.37 – 1.22 (m, 3H), 1.19 – 1.12 (m, 1H), 0.55 – 0.41 (m, 2H)
473	((fluoro(2-(((3S,6S,10aS)-3-(6-(5-fluoropiridin-3-il)-5,7-dioxo-4,6-diazaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo		891.4	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.94 – 7.93 (m, 7H), 7.72 – 7.54 (m, 1H), 7.42 – 7.10 (m, 5H), 6.30 – 6.00 (m, 2H), 5.45 – 5.28 (m, 1H), 4.99 – 4.84 (m, 1H), 4.51 – 4.26 (m, 1H), 3.99 – 3.65 (m, 3H), 2.47 – 2.04 (m, 4H), 1.95 – 1.38 (m, 14H), 1.18 – 1.08 (m, 3H), 0.87 – 0.73 (m, 3H)

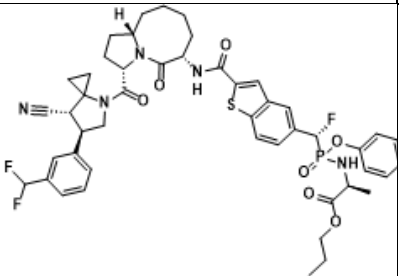
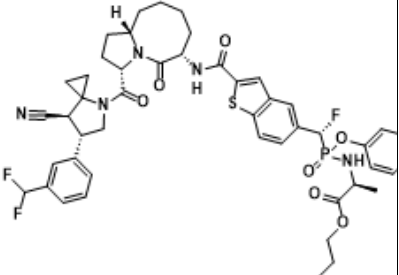
474	(((R)-fluoro(2-(((3S,6S,10aS)-5-oxo-3-((R)-6-(piridin-3-il)-4-azaespiro[2.4]heptan-4-carbonil)decahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de isopropilo		844.2 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.91 – 8.81 (m, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.46 – 8.39 (m, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.11 – 8.02 (m, 2H), 7.78 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.40 – 7.28 (m, 3H), 7.21 – 7.10 (m, 3H), 6.27 – 6.03 (m, 2H), 4.99 – 4.90 (m, 1H), 4.88 – 4.69 (m, 1H), 4.51 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 4.29 – 4.09 (m, 2H), 3.85 – 3.68 (m, 2H), 3.62 – 3.52 (m, 1H), 2.34 – 1.64 (m, 14H), 1.57 – 1.45 (m, 2H), 1.15 – 1.00 (m, 9H), 0.53 – 0.39 (m, 2H)
475	(((2-(((3S,6S,10aS)-5-oxo-3-((R)-6-(piridin-3-il)-4-azaespiro[2.4]heptan-4-carbonil)decahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de isopropilo		826.2 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.84 – 8.79 (m, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.44 – 8.40 (m, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.95 – 7.86 (m, 2H), 7.79 – 7.75 (m, 1H), 7.66 – 7.54 (m, 2H), 7.45 – 7.40 (m, 1H), 7.35 – 7.28 (m, 3H), 7.17 – 7.09 (m, 3H), 5.69 – 5.50 (m, 1H), 4.98

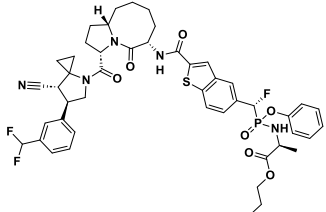
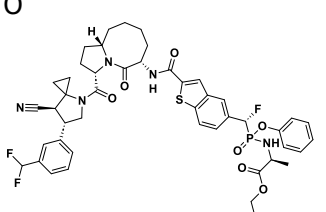
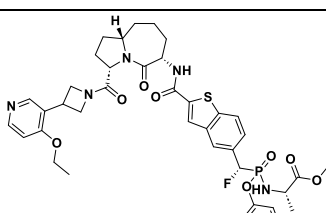
				– 4.88 (m, 1H), 4.84 – 4.73 (m, 1H), 4.56 – 4.45 (m, 1H), 4.28 – 4.08 (m, 2H), 3.85 – 3.68 (m, 2H), 3.62 – 3.40 (m, 3H), 2.34 – 1.48 (m, 16H), 1.12 – 0.96 (m, 9H), 0.53 – 0.37 (m, 2H)
476	(((2-(((3S,6S,10aS)-5-oxo-3-((R)-6-(piridin-3-il)-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)decahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo		826.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.85 – 8.63 (m, 3H), 8.37 – 8.15 (m, 2H), 7.97 – 7.70 (m, 3H), 7.43 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.36 – 7.28 (m, 2H), 7.17 – 7.08 (m, 3H), 5.73 – 5.57 (m, 1H), 4.98 – 4.86 (m, 1H), 4.51 (t, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 4.28 – 4.11 (m, 2H), 3.94 – 3.64 (m, 5H), 3.52 – 3.33 (m, 2H), 2.34 – 2.14 (m, 3H), 2.05 – 1.71 (m, 9H), 1.68 – 1.41 (m, 6H), 1.10 – 0.97 (m, 3H), 0.84 – 0.77 (m, 3H), 0.55 – 0.38 (m, 2H)

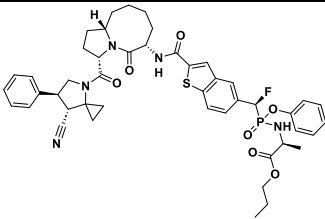
477	(((R)-fluoro(2-(((3S,6S,10aS)-5-oxo-3-((R)-6-(piridin-3-il)-4-azaespiro[2.4]heptan o-4-carbonil)decahidropirrol o[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de neopentilo		873.2 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.99 – 7.72 (m, 8H), 7.68 – 7.07 (m, 6H), 6.32 – 6.05 (m, 2H), 4.99 – 4.90 (m, 1H), 4.55 – 4.49 (m, 1H), 4.25 – 4.18 (m, 1H), 3.94 – 3.80 (m, 2H), 3.77 – 3.44 (m, 3H), 3.20 – 3.01 (m, 1H), 2.31 – 1.51 (m, 15H), 1.30 – 1.12 (m, 4H), 1.01 – 0.64 (m, 9H), 0.58 – 0.32 (m, 2H)
478	(((R)-2-(((3S,6S,9aS)-3-((6R,7S)-7-ciano-6-(p-tolil)-4-azaespiro[2.4]heptan o-4-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo O (((R)-2-(((3S,6S,9aS)-3-((6S,7R)-7-ciano-6-(p-tolil)-4-azaespiro[2.4]heptan o-4-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo	 Pico de SFC 2 de bloque de construcción de pirrolidina se usó para síntesis y prueba biológica	868.6 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.90 – 8.75 (m, 1H), 8.34 – 8.22 (m, 1H), 8.13 – 8.02 (m, 2H), 7.61 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.42 – 7.29 (m, 4H), 7.24 – 7.10 (m, 5H), 6.36 – 6.02 (m, 2H), 4.71 – 4.54 (m, 2H), 4.39 – 4.19 (m, 1H), 4.05 – 3.59 (m, 7H), 2.34 – 2.26 (m, 3H), 2.23 – 2.10 (m, 2H), 2.09 – 1.89 (m, 2H), 1.88 – 1.62 (m, 8H), 1.56 – 1.39 (m, 2H), 1.19 – 0.92 (m, 3H),

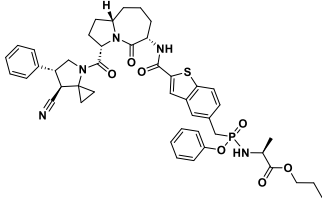
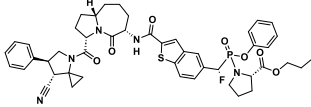
				0.85 – 0.75 (m, 4H), 0.73 – 0.62 (m, 1H)
479	(((R)-(2-(((3S,6S,9aS)-3-((6S,7R)-7-ciano-6-(p-tolil)-4-azaespiro[2.4]heptan o-4-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo (((R)-(2-(((3S,6S,9aS)-3-((6R,7S)-7-ciano-6-(p-tolil)-4-azaespiro[2.4]heptan o-4-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo	 Pico de SFC 1 de bloque de construcción de pirrolidina se usó para síntesis y prueba biológica	868.2	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.00 – 7.92 (m, 1H), 7.91 – 7.84 (m, 1H), 7.83 – 7.79 (m, 1H), 7.69 – 7.63 (m, 1H), 7.62 – 7.52 (m, 1H), 7.39 – 7.32 (m, 1H), 7.31 – 7.27 (m, 2H), 7.26 – 7.25 (m, 1H), 7.25 – 7.17 (m, 3H), 7.15 – 7.04 (m, 2H), 6.07 – 5.83 (m, 1H), 4.72 – 4.56 (m, 2H), 4.14 – 3.96 (m, 5H), 3.94 – 3.87 (m, 1H), 3.75 – 3.51 (m, 2H), 3.40 – 3.35 (m, 1H), 2.54 – 2.44 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.29 – 2.16 (m, 2H), 2.13 – 1.88 (m, 6H), 1.87 – 1.76 (m, 2H), 1.65 – 1.55 (m, 3H), 1.34 – 1.23 (m, 2H), 1.14 – 1.05 (m, 2H), 0.94 – 0.87 (m, 3H), 0.77 – 0.67 (m, 1H)

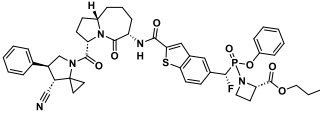
480	(((R)-fluoro(2-(((3S,6S,9aS)-5-oxo-3-((R)-6-(piridin-3-il)-4-azaespiro[2.4]heptan o-4-carbonil)octahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de 2-metoxietilo		846.2 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.81 – 8.70 (m, 2H), 8.67 – 8.56 (m, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.10 – 8.03 (m, 2H), 7.73 – 7.58 (m, 2H), 7.39 – 7.31 (m, 2H), 7.20 – 7.10 (m, 3H), 6.30 – 6.11 (m, 2H), 4.65 – 4.59 (m, 2H), 4.14 – 4.06 (m, 2H), 4.01 – 3.95 (m, 2H), 3.91 – 3.86 (m, 1H), 3.82 – 3.78 (m, 1H), 3.72 – 3.68 (m, 1H), 3.47 – 3.40 (m, 2H), 3.23 – 3.18 (m, 3H), 2.26 – 2.05 (m, 4H), 2.04 – 1.93 (m, 2H), 1.88 – 1.67 (m, 7H), 1.64 – 1.57 (m, 1H), 1.15 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 0.56 – 0.37 (m, 2H)
481	((2,6-dimetilfenoxi)((R)-fluoro(2-(((3S,6S,9aS)-5-oxo-3-((R)-6-(piridin-3-il)-4-azaespiro[2.4]heptan o-4-carbonil)octahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosforil)-L-alaninato de propilo		858.2 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.85 – 8.76 (m, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.43 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.12 – 8.03 (m, 2H), 7.79 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.36 – 7.29 (m, 1H), 7.06 (m, 1H)

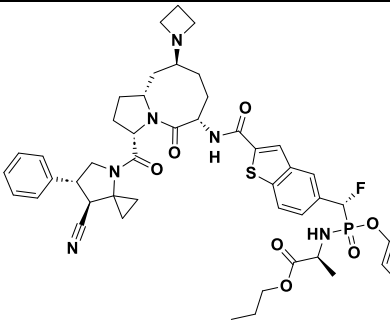
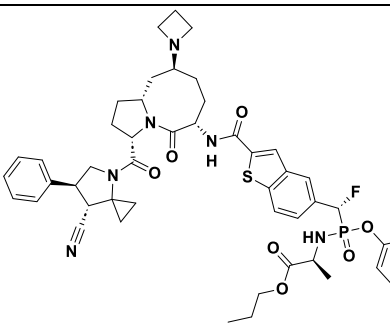
				– 6.94 (m, 3H), 6.31 – 6.14 (m, 1H), 5.97 – 5.72 (m, 1H), 4.67 – 4.58 (m, 2H), 4.10 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 4.00 – 3.66 (m, 5H), 3.62 – 3.53 (m, 1H), 2.27 – 2.15 (m, 8H), 2.13 – 1.93 (m, 4H), 1.87 – 1.67 (m, 7H), 1.62 – 1.54 (m, 1H), 1.50 – 1.34 (m, 2H), 1.19 – 1.07 (m, 3H), 0.82 – 0.72 (m, 3H), 0.53 – 0.41 (m, 2H)
482	(((R)-(2-(((3S,6S,10aS)-3-((6R,7S)-7-ciano-6-(3-(difluorometil)fenil)-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo O (((R)-(2-(((3S,6S,10aS)-3-((6S,7R)-7-ciano-6-(3-(difluorometil)fenil)-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-	  Pirrolidina + Pico de Núcleo de SFC 1 se usó para síntesis y prueba biológica	918.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.13 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.00 – 7.92 (m, 1H), 7.67 – 7.48 (m, 5H), 7.38 – 7.30 (m, 2H), 7.26 – 7.11 (m, 3H), 6.76 (t, J = 56.0 Hz, 1H), 6.20 – 5.98 (m, 1H), 5.06 – 4.97 (m, 1H), 4.69 – 4.54 (m, 2H), 4.45 – 4.32 (m, 1H), 4.01 – 3.73 (m, 6H), 2.35 – 2.14 (m, 3H), 2.07 – 1.90 (m, 7H), 1.86 – 1.78 (m, 2H), 1.70 – 1.46 (m, 4H), 1.26 – 1.16 (m, 3H), 1.03 – 0.94 (m,

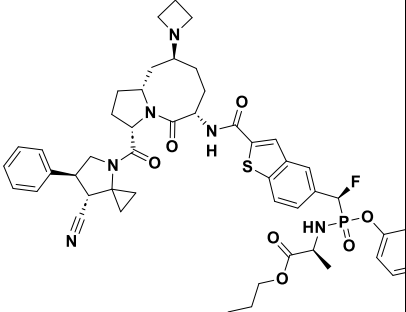
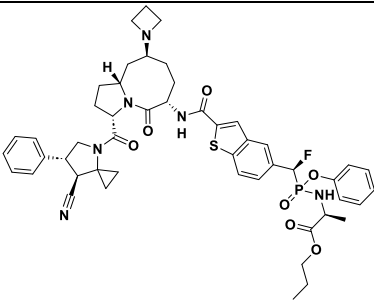
	il)fluorometil)(fenoxi)f osforil)-L-alaninato de propilo			1H), 0.92 - 0.82 (m, 3H), 0.78 - 0.68 (m, 1H)
483	(((R)-(2-(((3S,6S,10aS)-3-((6R,7S)-7-ciano-6-(3-(difluorometil)fenil)-4-azaespiro[2.4]heptan o-4-carbonil)-5-oxodecahidropirrolo[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)(fenoxi)f osforil)-L-alaninato de propilo O (((R)-(2-(((3S,6S,10aS)-3-((6S,7R)-7-ciano-6-(3-(difluorometil)fenil)-4-azaespiro[2.4]heptan o-4-carbonil)-5-oxodecahidropirrolo[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)(fenoxi)f osforil)-L-alaninato de propilo	 O  Pirrolidina + Pico de Núcleo de SFC 2 se usó para síntesis y prueba biológica	918.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.13 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.01 - 7.97 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.67 - 7.59 (m, 2H), 7.51 - 7.47 (m, 2H), 7.37 - 7.31 (m, 2H), 7.25 - 7.13 (m, 3H), 6.76 (t, <i>J</i> = 56.2 Hz, 1H), 6.19 - 6.00 (m, 1H), 5.06 - 4.97 (m, 1H), 4.63 - 4.56 (m, 1H), 4.44 - 4.35 (m, 1H), 4.22 - 4.16 (m, 2H), 4.00 - 3.78 (m, 4H), 3.72 - 3.66 (m, 1H), 2.39 - 2.28 (m, 2H), 2.27 - 2.15 (m, 1H), 2.09 - 1.89 (m, 6H), 1.87 - 1.74 (m, 3H), 1.70 - 1.46 (m, 4H), 1.24 - 1.19 (m, 3H), 1.01 - 0.93 (m, 1H), 0.92 - 0.82 (m, 3H), 0.73 - 0.62 (m, 1H)
484	(((S)-(2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-etoxipiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-		834.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.40 - 8.32 (m, 1H), 8.14 - 8.05 (m, 2H), 8.04 - 7.93 (m, 1H), 7.70 - 7.59 (m, 1H), 7.39 - 7.28 (m, 2H), 7.26 -

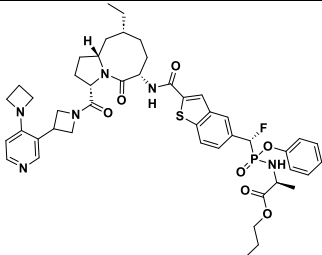
	il)fluorometil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo			7.14 (m, 3H), 7.05 (dd, $J = 19.0, 5.5$ Hz, 1H), 6.19 - 5.99 (m, 1H), 4.80 - 4.71 (m, 1H), 4.70 - 4.62 (m, 1H), 4.62 - 4.57 (m, 1H), 4.49 - 4.31 (m, 2H), 4.25 - 4.16 (m, 3H), 4.15 - 4.03 (m, 2H), 3.99 - 3.95 (m, 1H), 3.94 - 3.85 (m, 1H), 3.85 - 3.75 (m, 1H), 2.37 - 2.26 (m, 1H), 2.17 - 2.04 (m, 2H), 2.03 - 1.81 (m, 7H), 1.60 - 1.51 (m, 2H), 1.45 (td, $J = 7.0, 1.5$ Hz, 3H), 1.23 (dd, $J = 7.0, 1.8$ Hz, 2H), 1.07 (dd, $J = 7.0, 3.8$ Hz, 2H), 0.91 - 0.84 (m, 3H)
485	(((S)-2-(((3S,6S,10aS)-3-((6S,7R)-7-ciano-6-fenil-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo		868.1	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.12 (s, 1H), 8.09 - 8.05 (m, 1H), 7.97 y 7.94 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.67 - 7.59 (m, 1H), 7.44 - 7.28 (m, 7H), 7.24 - 7.14 (m, 3H), 6.13 y 6.02 (dd, $J = 17.6, 6.4$ Hz, 1H), 5.07 - 4.96 (m, 1H), 4.68 - 4.51 (m, 2H), 4.44 - 4.32 (m, 1H), 4.02 - 3.68 (m,

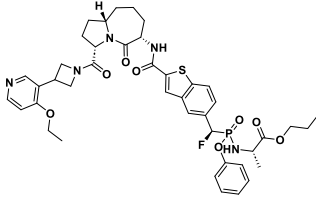
				6H), 2.36 - 2.13 (m, 3H), 2.08 - 1.86 (m, 7H), 1.85 - 1.74 (m, 2H), 1.70 - 1.47 (m, 4H), 1.23 y 1.06 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.02 - 0.93 (m, 1H), 0.91 - 0.82 (m, 3H), 0.78 - 0.65 (m, 1H)
486	(((2-(((3S,6S,9aS)-3-((6R,7S)-7-ciano-6-fenil-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo		836.1	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.04 (s, 1H), 7.96 - 7.84 (m, 2H), 7.55 - 7.44 (m, 3H), 7.43 - 7.25 (m, 5H), 7.24 - 7.10 (m, 3H), 4.78 - 4.63 (m, 2H), 4.20 - 4.10 (m, 1H), 4.09 - 3.99 (m, 2H), 3.98 - 3.68 (m, 5H), 3.61 - 3.43 (m, 2H), 2.38 - 1.75 (m, 12H), 1.60 - 1.48 (m, 2H), 1.14 (d, J = 7.3 Hz, 1.5H), 1.08 (d, J = 7.1 Hz, 1.5H), 1.04 - 0.95 (m, 1H), 0.87 (t, J = 7.5 Hz, 1.5H), 0.86 (t, J = 7.5 Hz, 1.5H), 0.76 - 0.64 (m, 1H).
487	(((S)-(2-(((3S,6S,9aS)-3-((6S,7R)-7-ciano-6-fenil-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-		880.1	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.17 - 7.97 (m, 3H), 7.73 - 7.59 (m, 1H), 7.48 - 7.17 (m, 10H), 6.36 - 6.12 (m, 1H),

	6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)(fenoxi)fosforil)-L-prolinato de propilo			4.77 - 4.62 (m, 2H), 4.48 - 4.46 (m, 1H), 4.10 - 3.92 (m, 4H), 3.89 - 3.71 (m, 3H), 3.67 - 3.39 (m, 2H), 3.22 - 3.08 (m, 1H), 2.37 - 2.22 (m, 2H), 2.17 - 2.06 (m, 2H), 2.02 - 1.76 (m, 11H), 1.66 - 1.54 (m, 2H), 1.06 - 0.98 (m, 1H), 0.94 - 0.87 (m, 3H), 0.80 - 0.70 (m, 1H)
488	(2S)-1-(((S)-(2-(((3S,6S,9aS)-3-((6S,7R)-7-ciano-6-fenil-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)(fenoxi)fosforil)azetidina-2-carboxilato de propilo		866.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.21 - 8.00 (m, 3H), 7.76 - 7.64 (m, 1H), 7.47 - 7.20 (m, 10H), 6.43 - 6.25 (m, 1H), 4.74 - 4.71 (m, 2H), 4.58 - 4.54 (m, 1H), 4.47 - 4.44 (m, 1H), 4.18 - 4.10 (m, 2H), 4.07 - 3.88 (m, 2H), 3.87 - 3.71 (m, 3H), 3.51 - 3.42 (m, 1H), 2.66 - 2.56 (m, 1H), 2.38 - 2.23 (m, 3H), 2.17 - 2.05 (m, 2H), 2.02 - 1.79 (m, 8H), 1.71 - 1.61 (m, 2H), 1.05 - 0.98 (m, 1H), 0.95 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 3H), 0.78 - 0.68 (m, 1H)

489	(((R)-(2-(((3S,6S,9S,10aR)-9-(azetidin-1-il)-3-((6R,7S)-7-ciano-6-fenil-4-azaespiro[2.4]heptan-4-carbonil)-5-oxodecahidropirrolo[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo		923.2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.14 - 8.06 (m, 2H), 8.00 - 7.95 (m, 1H), 7.66 - 7.62 (m, 1H), 7.49 - 7.15 (m, 10H), 6.23 - 5.95 (m, 1H), 4.97 - 4.93 (m, 1H), 4.66 - 4.44 (m, 3H), 4.02 - 3.62 (m, 6H), 3.55 - 3.45 (m, 2H), 2.85 - 2.75 (m, 1H), 2.43 - 2.31 (m, 2H), 2.20 - 1.78 (m, 11H), 1.60 - 1.49 (m, 2H), 1.38 - 1.28 (m, 5H), 1.24 - 1.19 (m, 2H), 0.90 - 0.84 (m, 3H), 0.75 - 0.65 (m, 1H)
490	(((R)-(2-(((3S,6S,9S,10aR)-9-(azetidin-1-il)-3-((6S,7R)-7-ciano-6-fenil-4-azaespiro[2.4]heptan-4-carbonil)-5-oxodecahidropirrolo[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo		923.2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.14 - 8.06 (m, 2H), 8.03 - 7.92 (m, 1H), 7.69 - 7.58 (m, 1H), 7.46 - 7.28 (m, 7H), 7.25 - 7.11 (m, 3H), 6.19 - 5.95 (m, 1H), 4.99 - 4.89 (m, 1H), 4.70 - 4.60 (m, 1H), 4.58 - 4.43 (m, 2H), 4.02 - 3.68 (m, 6H), 3.54 - 3.42 (m, 2H), 2.91 - 2.74 (m, 1H), 2.42 - 2.28 (m, 2H), 2.22 - 1.77 (m, 11H), 1.61 - 1.48 (m, 2H), 1.37 -

				1.30 (m, 2H), 1.25 - 1.19 (m, 3H), 1.06 - 0.96 (m, 1H), 0.94 - 0.83 (m, 4H), 0.78 - 0.69 (m, 1H)
491	(((S)-(2- (((3S,6S,9S,10aR)-9- (azetidin-1-il)-3- ((6S,7R)-7-ciano-6- fenil-4- azaespiro[2.4]heptan o-4-carbonil)-5- oxodecahidropirrol[1 ,2-a]azocin-6- il)carbamoil)benzo[b] tiofen-5- il)fluorometil)(fenoxi)f osforil)-L-alaninato de propilo		923.2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.14 - 8.05 (m, 2H), 8.02 - 7.91 (m, 1H), 7.68 - 7.60 (m, 1H), 7.44 - 7.30 (m, 7H), 7.26 - 7.11 (m, 3H), 6.19 - 5.98 (m, 1H), 4.97 - 4.90 (m, 1H), 4.69 - 4.61 (m, 1H), 4.58 - 4.44 (m, 2H), 4.03 - 3.69 (m, 6H), 3.52 - 3.41 (m, 2H), 2.87 - 2.76 (m, 1H), 2.43 - 2.30 (m, 2H), 2.22 - 1.75 (m, 11H), 1.63 - 1.48 (m, 2H), 1.43 - 1.16 (m, 5H), 1.09 - 0.96 (m, 2H), 0.91 - 0.83 (m, 3H), 0.78 - 0.69 (m, 1H)
492	(((S)-(2- (((3S,6S,9S,10aR)-9- (azetidin-1-il)-3- ((6R,7S)-7-ciano-6- fenil-4- azaespiro[2.4]heptan o-4-carbonil)-5- oxodecahidropirrol[1 ,2-a]azocin-6- il)carbamoil)benzo[b] tiofen-5- il)fluorometil)(fenoxi)f osforil)-L-alaninato de propilo		923.2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.11 - 8.05 (m, 2H), 7.99 - 7.94 (m, 1H), 7.68 - 7.61 (m, 1H), 7.48 - 7.46 (m, 2H), 7.37 - 7.25 (m, 5H), 7.24 - 7.14 (m, 3H), 6.18 - 5.98 (m, 1H), 4.96 - 4.92 (m, 1H), 4.61 - 4.44 (m,

				2H), 4.19 - 4.08 (m, 2H), 4.01 - 3.87 (m, 2H), 3.85 - 3.65 (m, 3H), 3.50 - 3.37 (m, 2H), 3.28 - 3.20 (m, 2H), 2.80 - 2.70 (m, 1H), 2.45 - 2.33 (m, 2H), 2.21 - 2.10 (m, 2H), 2.10 - 1.91 (m, 4H), 1.90 - 1.72 (m, 5H), 1.60 - 1.48 (m, 2H), 1.37 - 1.26 (m, 2H), 1.25 - 1.21 (m, 1H), 1.07 - 1.05 (m, 1H), 1.02 - 0.94 (m, 1H), 0.92 - 0.82 (m, 3H), 0.76 - 0.67 (m, 1H)
493	(((R)-2-(((3S,6S,9R,10aR)-3-(3-(4-(azetidin-1-il)piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-9-etil-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo		887.2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.28 - 8.21 (m, 1H), 8.13 - 7.84 (m, 4H), 7.67 - 7.57 (m, 1H), 7.39 - 7.29 (m, 2H), 7.27 - 7.10 (m, 3H), 6.42 - 5.97 (m, 2H), 5.05 - 4.94 (m, 1H), 4.74 - 4.59 (m, 1H), 4.54 - 4.14 (m, 4H), 4.07 - 3.80 (m, 8H), 2.33 - 2.18 (m, 4H), 2.12 - 1.78 (m, 6H), 1.69 - 1.47 (m, 5H), 1.44 - 1.28 (m, 3H), 1.26 - 1.18 (m, 3H), 0.98 - 0.95 (m, 3H),

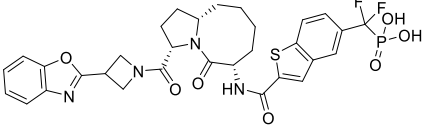
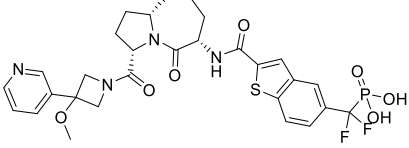
				0.92 - 0.81 (m, 3H)
494	(((R)-2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-etoxipiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo		834.4	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.38 - 8.27 (m, 2H), 8.14 - 8.05 (m, 2H), 8.02 - 7.95 (m, 1H), 7.69 - 7.61 (m, 1H), 7.38 - 7.30 (m, 2H), 7.25 - 7.14 (m, 3H), 7.09 - 6.99 (m, 1H), 6.20 - 5.97 (m, 1H), 4.84 - 4.80 (m, 1H), 4.79 - 4.71 (m, 1H), 4.69 - 4.55 (m, 2H), 4.49 - 4.30 (m, 1H), 4.27 - 4.15 (m, 3H), 4.15 - 4.03 (m, 2H), 4.01 - 3.95 (m, 1H), 3.94 - 3.78 (m, 2H), 2.37 - 2.26 (m, 1H), 2.19 - 1.76 (m, 9H), 1.61 - 1.47 (m, 2H), 1.44 (td, J = 7.0, 2.4 Hz, 3H), 1.24 - 1.19 (m, 3H), 0.92 - 0.82 (m, 3H)

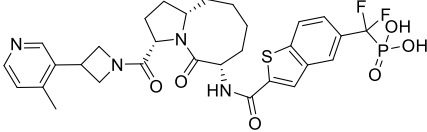
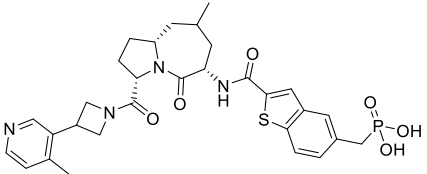
Compuestos preparados de conformidad con el Esquema General 2: Ácido fosfónicos

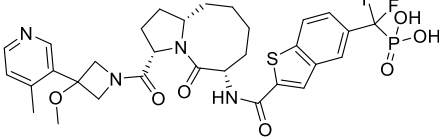
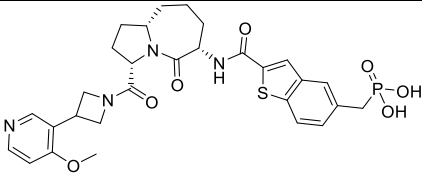
- Los siguientes compuestos en el **Cuadro 109** se prepararon de conformidad con el procedimiento representativo descrito anteriormente para la síntesis de (difluoro(2-(((3S,6S,10aR,Z)-3-(metil(fenil)carbamoil)-5-oxo-1,2,3,5,6,7,10,10a-octahidropirrolo[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)-1H-indol-5-il)metil)ácido fosfónico (**30**) utilizando materiales de partida y modificaciones apropiados.

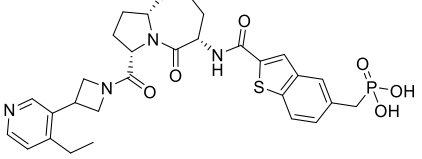
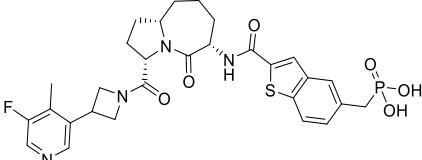
CUADRO 109

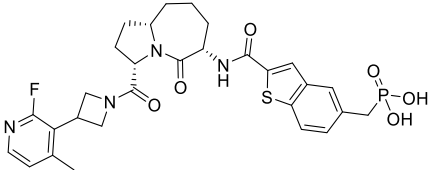
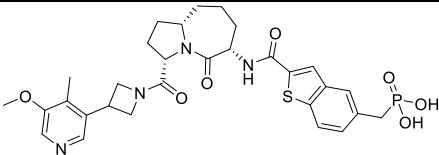
Compuesto	Nombre	Estructura	LCMS [M+H] ⁺	¹ H NMR
495	ácido (difluoro(2-(((3S,6S,10aS)-3-(3-(1-hidroxietil)-3-fenilazetidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		676.3	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.14 - 8.19 (m, 1H) 7.92 - 8.11 (m, 3H) 7.68 (s, 1H) 7.35 (d, J=8.0 Hz, 1H) 7.27 - 7.30 (m, 1H) 7.19 - 7.22 (m, 1H) 7.13 - 7.16 (m, 1H) 4.94 - 5.06 (m, 1H) 4.33 - 4.60 (m, 4H) 4.22 - 4.30 (m, 1H) 4.14 (s, 1H) 3.94 - 4.04 (m, 1H) 2.18 - 2.32 (m, 2H) 1.91 - 2.07 (m, 6H) 1.83 (m, 2H) 1.60 - 1.71 (m, 2H) 0.91 - 0.95 (m, 3H)
496	ácido ((2-(((3S,6S,10aS)-3-(3-(5-ciano-3-metilpiridin-2-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)difluorometil)fosfónico		672.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.79 - 8.62 (m, 1H), 8.25 - 8.19 (m, 1H), 8.06 - 7.92 (m, 2H), 7.90 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.71 - 7.60 (m, 1H), 5.06 - 4.91 (m, 1H), 4.81 - 4.74 (m, 1H), 4.67 - 4.53 (m, 1H), 4.52 - 4.37 (m, 3H), 4.34 - 4.21 (m, 2H), 2.34 - 2.15 (m, 5H), 2.09 - 1.89 (m, 6H), 1.88 - 1.75 (m, 2H), 1.73 - 1.58 (m, 2H)

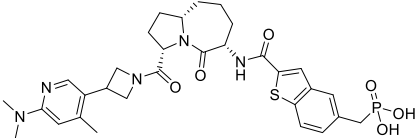
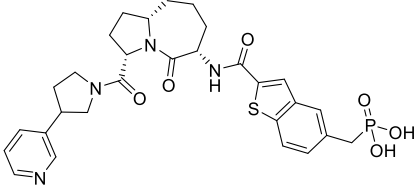
497	ácido ((2-(((3S,6S,10aS)-3-(3-(benzo[d]oxazol-2-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)difluorometil)fosfónico		673.2 ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.21 - 8.04 (m, 2H), 7.96 - 7.88 (m, 1H), 7.77 - 7.71 (m, 1H), 7.70 - 7.56 (m, 2H), 7.42 - 7.32 (m, 2H), 5.01 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.75 - 4.69 (m, 1H), 4.62 - 4.55 (m, 1H), 4.50 - 4.38 (m, 3H), 4.32 - 4.19 (m, 2H), 2.32 - 2.20 (m, 2H), 2.07 - 1.92 (m, 6H), 1.89 - 1.78 (m, 2H), 1.73 - 1.58 (m, 2H)
498	ácido (difluoro(2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-metoxi-3-(piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		649.2 ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.72 - 8.67 (m, 1H), 8.56 - 8.52 (m, 1H), 8.20 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.14 - 8.07 (m, 1H), 8.04 - 7.97 (m, 1H), 7.96 - 7.90 (m, 1H), 7.75 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.56 - 7.45 (m, 1H), 4.82 - 4.70 (m, 2H), 4.65 - 4.52 (m, 2H), 4.38 - 4.20 (m, 2H), 4.07 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 3.20 - 3.13 (m, 3H), 2.39 - 2.25 (m, 1H), 2.20 (s, 1H), 2.11 - 2.02 (m, 2H), 1.98 - 1.91 (m, 3H), 1.88 - 1.77 (s, 3H)

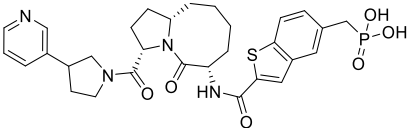
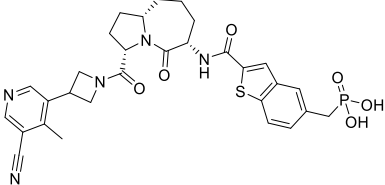
499	ácido (difluoro(2-(((3S,6S,10aS)-3-(3-(4-metilpiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		647.0 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.66 - 8.51 (m, 1H), 8.44 - 8.34 (m, 1H), 8.30 (m, 1H), 8.23 - 8.01 (m, 1H), 7.67 - 7.55 (m, 1H), 7.40 - 7.30 (m, 2H), 5.04-4.86 (m, 2H), 4.74 - 4.72 (m, 1H), 4.71 - 4.47 (m, 3H), 4.45-4.44 (m, 1H), 4.42 - 4.17 (m, 1H), 2.47 - 2.27 (m, 3H), 2.25 - 2.23 (m, 2H), 2.05 - 2.03 (m, 6H), 2.02 - 1.99 (m, 2H), 1.98 - 1.68 (m, 2H)
500	ácido ((2-(((3S,6S,9aR)-8-metil-3-(3-(4-metilpiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		611.1 ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.79 (s, 1H), 8.62 - 8.44 (m, 1H), 8.05 - 7.91 (m, 1H), 7.89 - 7.74 (m, 3H), 7.47 - 7.37 (m, 1H), 4.80 - 4.71 (m, 2H), 4.69 - 4.58 (m, 1H), 4.58 - 4.51 (m, 1H), 4.49 - 4.39 (m, 1H), 4.38 - 4.26 (m, 1H), 4.20 - 4.04 (m, 2H), 3.28 - 3.18 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.38 - 2.28 (m, 1H), 2.19 - 1.91 (m, 5H), 1.80 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 1.69 -

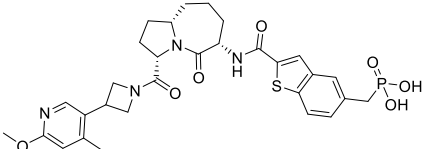
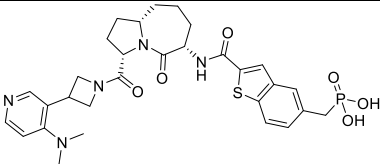
				1.50 (m, 2H), 1.05 (d, J = 6.4 Hz, 3H)
501	ácido (difluoro(2- (((3S,6S,10aS)-3-(3- metoxi-3-(4- metilpiridin-3- il)azetidina-1- carbonil)-5- oxodecahidropirrol[1, 2-a]azocin-6- il)carbamoil)benzo[b]t iofen-5- il)metil)fosfónico		677.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d ₆) δ 8.97 - 8.81 (m, 1H), 8.76 - 8.53 (m, 2H), 8.38 - 8.21 (m, 1H), 8.16 - 8.01 (m, 2H), 7.66 - 7.45 (m, 2H), 5.02 - 4.81 (m, 2H), 4.72 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.58 - 4.38 (m, 2H), 4.37 - 4.06 (m, 4H), 2.93 (d, J = 10.4 Hz, 3H), 2.36 (d, J = 13.2 Hz, 3H), 2.26 - 2.20 (m, 1H), 1.89 - 1.70 (m, 8H), 1.65 - 1.54 (m, 2H), 1.52 - 1.40 (m, 1H)
502	ácido ((2- (((3S,6S,9aS)-3-(3-(4- metoxipiridin-3- il)azetidina-1- carbonil)-5- oxooctahidro-1H- pirrolo[1,2-a]azepin- 6- il)carbamoil)benzo[b]t iofen-5- il)metil)fosfónico		613.0	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.52 - 8.37 (m, 2H), 7.99 - 7.87 (m, 1H), 7.81 - 7.70 (m, 2H), 7.51 - 7.36 (m, 2H), 5.03 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.85 - 4.84 (m, 1H), 4.87 - 4.70 (m, 1H), 4.65 - 4.50 (m, 2H), 4.37 - 4.30 (m, 1H), 4.15 - 4.01 (m, 5H), 3.25 - 3.13 (m, 2H), 2.37 - 2.26 (m, 1H), 2.20 - 2.06 (m, 2H), 2.04 - 1.77 (m, 7H)

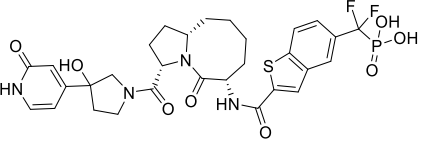
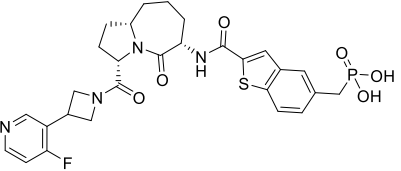
503	ácido ((2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-etilpiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		611.3 ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.61 - 8.44 (m, 1H), 8.29 - 8.10 (m, 1H), 7.95 - 7.62 (m, 3H), 7.47 - 7.23 (m, 2H), 4.96 - 4.91 (m, 1H), 4.73 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 4.70 - 4.63 (m, 1H), 4.61 - 4.53 (m, 1H), 4.42 - 4.28 (m, 1H), 4.26 - 4.13 (m, 1H), 4.13 - 4.03 (m, 2H), 3.20 - 3.05 (m, 2H), 2.69 - 2.56 (m, 2H), 2.37 - 2.27 (m, 1H), 2.20 - 2.07 (m, 2H), 2.05 - 1.94 (m, 3H), 1.93 - 1.76 (m, 4H), 1.22 - 1.14 (m, 3H)
504	ácido ((2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(5-fluoro-4-metilpiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		615.1 ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.51 - 8.40 (m, 1H), 8.32 - 8.23 (m, 1H), 7.98 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 7.86 - 7.73 (m, 2H), 7.44 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.99 - 4.92 (m, 1H), 4.77 - 4.71 (m, 1H), 4.71 - 4.66 (m, 1H), 4.61 - 4.55 (m, 1H), 4.54 - 4.38 (m, 1H), 4.27 - 4.19 (m, 1H), 4.18 - 4.03 (m, 2H), 3.17 - 3.07 (m, 2H), 2.34 - 2.27 (m,

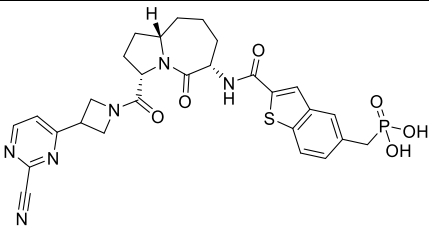
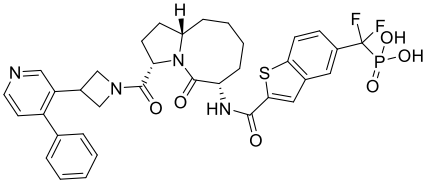
				1H), 2.23 (s, 3H), 2.18 - 2.06 (m, 2H), 2.06 - 1.95 (m, 3H), 1.93 - 1.74 (m, 4H)
505	ácido ((2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(2-fluoro-4-metilpiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		615.0	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.02 (s, 1H) 7.91 - 7.97 (m, 1H) 7.84 (s, 2H) 7.40 - 7.46 (m, 1H) 7.11 - 7.17 (m, 1H) 4.66 (m, 2H) 4.55 - 4.63 (m, 1H) 4.40 - 4.48 (m, 1H) 4.26 - 4.38 (m, 2H) 4.13 - 4.22 (m, 1H) 4.01 - 4.12 (m, 1H) 3.28 (s, 1H) 3.21 - 3.24 (m, 1H) 2.40 (d, J=4.0 Hz, 3H) 2.31 (s, 1H) 2.14 - 2.20 (m, 1H) 1.82 - 2.08 (m, 8H)
506	ácido ((2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(5-metoxi-4-metilpiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		627.3	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.45 (s, 1H), 8.34 - 8.24 (m, 1H), 8.01 - 7.91 (m, 1H), 7.85 - 7.76 (m, 2H), 7.46 - 7.37 (m, 1H), 4.78 - 4.71 (m, 2H), 4.67 - 4.57 (m, 1H), 4.56 - 4.50 (m, 1H), 4.48 - 4.38 (m, 1H), 4.37 - 4.28 (m, 1H), 4.18 - 4.12 (m, 1H), 4.11 - 4.06 (m, 1H), 4.04 (s, 1H), 4.00 (s, 1H), 3.26 (d, J

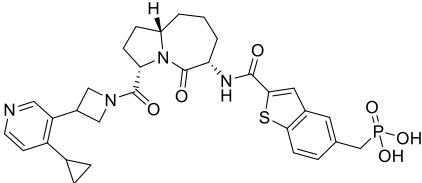
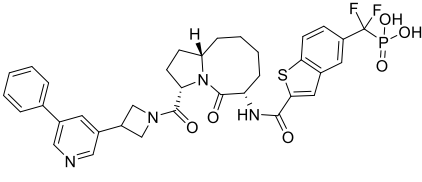
				= 5.2 Hz, 1H), 3.20 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.21 - 2.13 (m, 1H), 2.12 - 2.06 (m, 1H), 2.05 - 1.97 (m, 2H), 1.97 - 1.91 (m, 2H), 1.90 - 1.73 (m, 4H)
507	ácido ((2- (((3S,6S,9aS)-3-(3-(6- (dimetilamino)-4- metilpiridin-3- il)azetidina-1- carbonil)-5- oxooctahidro-1H- pirrolo[1,2-a]azepin- 6- il)carbamoil)benzo[b]t iofen-5- il)metil)fosfónico		640.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) 7.69 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.32 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.70 - 6.62 (m, 1H), 4.68 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.60 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.29 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.22 - 4.15 (m, 1H), 4.05 (s, 1H), 4.01 - 3.95 (m, 1H), 3.74 - 3.65 (m, 1H), 3.18 - 3.12 (m, 1H), 3.10 (s, 6H), 3.03 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 2.34 - 2.26 (m, 1H), 2.16 - 2.05 (m, 3H), 2.05 - 1.95 (m, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.83 (d, J = 3.6 Hz, 3H)
508	ácido ((2- (((3S,6S,9aS)-5-oxo- 3-(3-(piridin-3- il)pirrolidina-1- carbonil)octahidro-1H- pirrolo[1,2-a]azepin-		597.2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.47 - 8.30 (m, 1H), 8.23 - 8.09 (m, 1H), 8.04 - 7.75 (m,

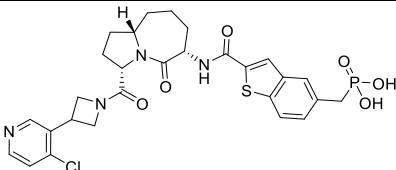
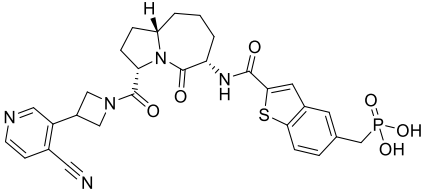
	6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico			3H), 7.74 - 7.55 (m, 1H), 7.53 - 7.32 (m, 2H), 4.85 - 4.73 (m, 2H), 4.23 - 3.95 (m, 2H), 3.92 - 3.57 (m, 2H), 3.55 - 3.36 (m, 2H), 3.22 - 3.08 (m, 2H), 2.35 - 1.85 (m, 12H)
509	ácido ((2-(((3S,6S,10aS)-5-oxo-3-(3-(piridin-3-il)pirrolidina-1-carbonil)decahidropirrololo[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		611.2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.56 - 8.39 (m, 1H), 8.37 - 8.12 (m, 1H), 8.08 - 7.93 (m, 1H), 7.88 - 7.69 (m, 2H), 7.67 - 7.50 (m, 1H), 7.49 - 7.29 (m, 2H), 5.19 - 5.03 (m, 1H), 4.80 - 4.68 (m, 1H), 4.50 - 4.35 (m, 1H), 4.18 - 3.99 (m, 1H), 3.92 - 3.77 (m, 1H), 3.75 - 3.59 (m, 1H), 3.56 - 3.38 (m, 2H), 3.18 - 2.99 (m, 2H), 2.39 - 1.68 (m, 14H)
510	ácido ((2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(5-ciano-4-metilpiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrollo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		622.3	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.93 - 8.81 (m, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.00 (m, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.49 (m, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.63 - 4.52 (m, 2H), 4.48 - 4.42 (m, 1H), 4.33 - 4.26 (m, 1H), 4.23 - 4.06 (m,

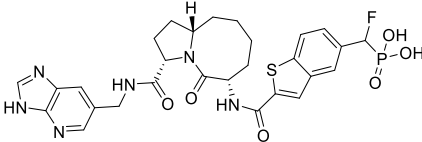
				2H), 3.72 (m, 1H), 3.22 (m, 1H), 3.14 - 3.08 (m, 1H), 2.51 (d, J = 2.4 Hz, 3H), 2.36 - 2.29 (m, 1H), 2.14 - 2.04 (m, 2H), 2.03 - 1.96 (m, 2H), 1.92 - 1.85 (m, 2H), 1.38 (m, 3H)
511	ácido ((2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(6-metoxi-4-metilpiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		627.0	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.99 - 8.03 (m, 1H) 7.85 (d, J=8.00 Hz, 3H) 7.41 - 7.45 (m, 1H) 6.39 - 6.47 (m, 1H) 4.75 (d, J=12.00 Hz, 1H) 4.22 - 4.64 (m, 4H) 3.87 - 4.14 (m, 3H) 3.46 - 3.60 (m, 3H) 3.28 (s, 1H) 3.23 (s, 1H) 2.26 - 2.35 (m, 1H) 2.13 - 2.16 (m, 3H) 2.13 (s, 2H) 1.79 - 2.04 (m, 7H)
512	ácido ((2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-(dimetilamino)piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		626.2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.33 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.14 - 7.93 (m, 2H), 7.87 - 7.78 (m, 2H), 7.46 - 7.39 (m, 1H), 7.13 - 7.01 (m, 1H), 4.78 - 4.66 (m, 2H), 4.60 - 4.47 (m, 2H), 4.46 - 4.34 (m, 1H), 4.34 - 4.25 (m, 1H), 4.15 - 4.00 (m,

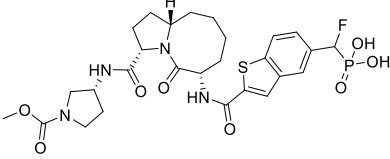
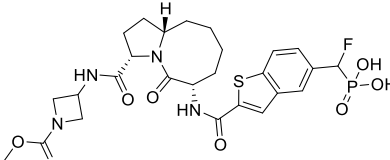
				2H), 3.27 - 3.23 (m, 1H), 3.20 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 3.15 (d, J = 4.4 Hz, 6H), 2.39 - 2.25 (m, 1H), 2.21 - 2.06 (m, 2H), 2.05 - 1.98 (m, 2H), 1.93 (dd, J = 6.6, 12.4 Hz, 2H), 1.89 - 1.74 (m, 3H)
513	ácido (difluoro(2-(((3S,6S,10aS)-3-(3-hidroxi-3-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)pirrolidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		679.3	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.15 (s, 2H), 8.04 - 7.98 (m, 1H), 7.71 - 7.65 (m, 1H), 7.53 - 7.38 (m, 1H), 6.89 - 6.74 (m, 1H), 6.64 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 5.08 - 4.98 (m, 1H), 4.46 - 4.40 (m, 1H), 4.21 - 3.99 (m, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.69 - 3.46 (m, 2H), 2.34 - 2.23 (m, 2H), 2.14 - 1.93 (m, 8H), 1.89 - 1.78 (m, 2H), 1.73 - 1.62 (m, 2H)
514	ácido ((2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-fluoropiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		601.0	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.90 - 8.71 (m, 1H), 8.65 - 8.58 (m, 1H), 7.99 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 7.87 - 7.75 (m, 2H), 7.55 - 7.47 (m, 1H), 7.44 - 7.38 (m, 1H), 4.97 - 4.90 (m, 1H), 4.76 - 4.67 (m, 2H), 4.56 (m,

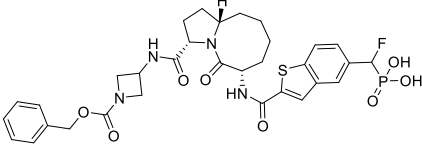
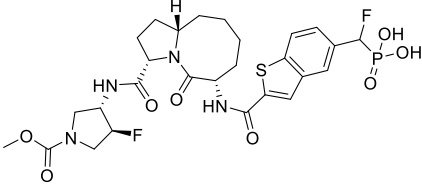
				1H), 4.48 - 4.39 (m, 1H), 4.30 - 4.12 (m, 2H), 4.07 (d, J = 5.2Hz, 1H), 3.27 (d, J = 2.4Hz, 1H), 3.22 (d, J = 2.4Hz, 1H), 2.36 - 2.25 (m, 1H), 2.19 - 2.11 (m, 1H), 2.10 - 2.00 (m, 2H), 1.96 (s, 2H), 1.92 - 1.85 (m, 2H), 1.83 (s, 2H)
515	ácido ((2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(2-cianopirimidin-4-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		608.9	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.94 (dd, J = 5.2, 10.0 Hz, 1H), 8.69 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 7.97 - 7.84 (m, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.36 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.82 - 4.33 (m, 5H), 4.31 - 3.93 (m, 5H), 3.17 - 2.91 (m, 2H), 2.26 - 2.15 (m, 1H), 2.11 - 1.91 (m, 2H), 1.90 - 1.62 (m, 7H)
516	ácido (difluoro(2-(((3S,6S,10aS)-5-oxo-3-(3-(4-fenilpiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)decahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		709.2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.80 - 8.67 (m, 1H), 8.37 - 8.15 (m, 1H), 8.08 - 7.95 (m, 1H), 7.92 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.89 - 7.75 (m, 1H), 7.74 - 7.58 (m, 2H), 7.58 - 7.52 (m, 2H), 7.47 - 7.42 (m, 1H),

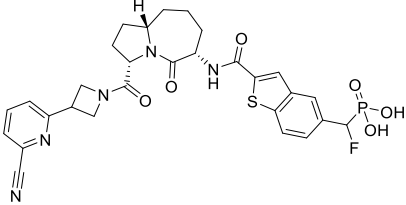
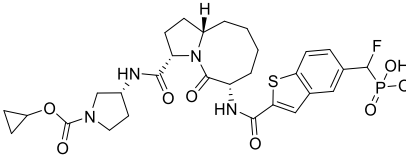
				7.35 - 7.30 (m, 1H), 7.26 - 7.16 (m, 1H), 4.98 - 4.93 (m, 1H), 4.53 - 4.45 (m, 1H), 4.44 - 4.31 (m, 3H), 4.11 - 3.94 (m, 2H), 3.94 - 3.64 (m, 1H), 2.30 - 2.13 (m, 2H), 2.07 - 1.89 (m, 4H), 1.88 - 1.73 (m, 4H), 1.71 - 1.65 (m, 1H), 1.58 (d, J = 2.4 Hz, 1H)
517	ácido ((2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-ciclopropilpiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirroló[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		623.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.72 - 8.61 (m, 1H), 8.55 - 8.38 (m, 1H), 8.03 - 7.92 (m, 1H), 7.89 - 7.76 (m, 2H), 7.50 - 7.32 (m, 2H), 4.86 - 4.66 (m, 3H), 4.61 - 4.46 (m, 3H), 4.28 - 4.18 (m, 1H), 4.09 (s, 1H), 3.28 - 3.16 (m, 2H), 2.38 - 2.26 (m, 1H), 2.21 - 1.95 (m, 6H), 1.95 - 1.80 (m, 4H), 1.50 - 1.37 (m, 2H), 1.19 - 1.05 (m, 2H)
518	ácido (difluoro(2-(((3S,6S,10aS)-5-oxo-3-(3-(5-fenilpiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)decahidropirroló[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		709.3	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 9.01 - 8.92 (m, 1H), 8.91 - 8.82 (m, 1H), 8.79 - 8.67 (m, 1H), 8.15 - 8.03 (m, 1H), 7.96 - 7.86 (m, 1H), 7.84 - 7.74 (m, 3H),

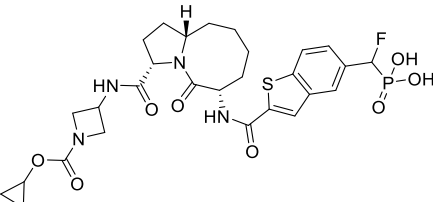
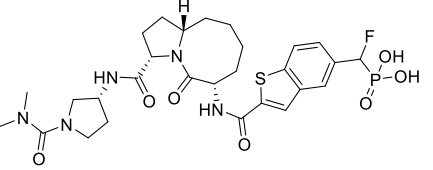
				7.72 - 7.65 (m, 1H), 7.63 - 7.54 (m, 1H), 7.50 - 7.36 (m, 2H), 5.09 - 4.92 (m, 2H), 4.79 - 4.73 (m, 1H), 4.51 - 4.37 (m, 3H), 4.24 - 4.11 (m, 2H), 2.31 - 2.18 (m, 2H), 2.13 - 1.96 (m, 5H), 1.94 - 1.77 (m, 3H), 1.75 - 1.60 (m, 2H)
519	ácido ((2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-cloropiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		616.9	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.83 - 8.70 (m, 1H), 8.51 - 8.46 (m, 1H), 8.05 - 7.95 (m, 1H), 7.89 - 7.78 (m, 2H), 7.71 - 7.69 (m, 1H), 7.47 - 7.38 (m, 1H), 5.02 - 4.90 (m, 1H), 4.78 - 4.68 (m, 2H), 4.61 - 4.53 (m, 1H), 4.52 - 4.42 (m, 1H), 4.34 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.24 - 4.17 (m, 1H), 4.07 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 3.28 - 3.19 (m, 2H), 2.36 - 2.25 (m, 1H), 2.21 - 2.05 (m, 2H), 2.04 - 1.93 (m, 3H), 1.92 - 1.73 (m, 4H)
520	ácido ((2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-cianopiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-		608.0	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.89 - 9.15 (m, 1H) 8.69 (m, 1H) 8.02 (d, J=4.00 Hz,

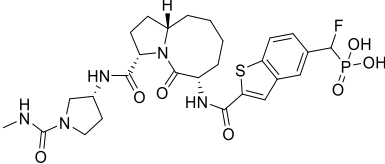
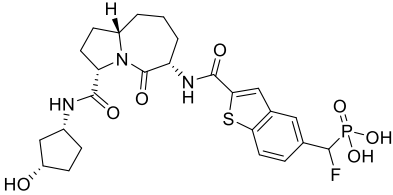
	pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico			1H) 7.86 (m, 2H) 7.74 (m, 1H) 7.38 - 7.49 (m, 1H) 5.00 (s, 1H) 4.70 - 4.83 (m, 2H) 4.51 - 4.63 (m, 2H) 4.30 - 4.41 (m, 1H) 4.19 - 4.27 (m, 1H) 4.03 - 4.12 (m, 1H) 3.28 (s, 1H) 3.23 (s, 1H) 2.25 - 2.38 (m, 1H) 2.11 - 2.17 (m, 1H) 1.98 - 2.08 (m, 3H) 1.75 - 1.96 (m, 5H)
521	ácido (((2-(((3S,6S,10aS)-3-(((3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)metil)carbamoil)-5-oxodecahidropirrolo[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)fosfónico		629.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.88 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.59 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.37 - 8.21 (m, 2H), 8.13 - 8.03 (m, 1H), 8.03 - 7.89 (m, 2H), 7.61 - 7.50 (m, 1H), 5.91 - 5.73 (m, 1H), 4.99 - 4.90 (m, 1H), 4.55 - 4.49 (m, 1H), 4.40 - 4.32 (m, 2H), 4.31 - 4.26 (m, 1H), 3.90 (s, 1H), 2.20 - 2.10 (m, 1H), 2.09 - 2.02 (m, 1H), 2.02 - 1.95 (m, 1H), 1.94 - 1.76 (m, 5H), 1.74 - 1.69 (m, 1H), 1.68 - 1.43 (m, 3H)

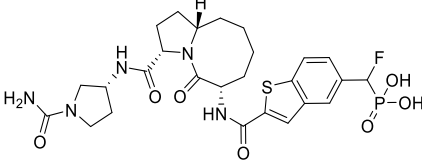
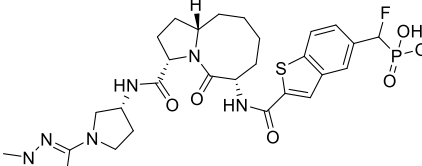
522	ácido (fluoro(2-(((3S,6S,10aS)-3-(((R)-1-(metoxycarbonil)pirrolidin-3-il)carbamoil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		625.1 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.08 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.91 - 5.75 (m, 1H), 5.06 - 5.00 (m, 1H), 4.43 - 4.35 (m, 2H), 4.34 - 4.28 (m, 1H), 3.65 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 3.63 - 3.59 (m, 1H), 3.51 - 3.40 (m, 2H), 3.27 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 2.25 - 2.17 (m, 2H), 2.16 - 2.09 (m, 1H), 2.08 - 2.03 (m, 1H), 2.02 - 1.92 (m, 5H), 1.90 - 1.78 (m, 3H), 1.72 - 1.59 (m, 2H)
523	ácido (fluoro(2-(((3S,6S,10aS)-3-((1-(metoxycarbonil)azetidín-3-il)carbamoil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		611.0 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.10 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.95 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.58 (m, 1H), 5.94 - 5.74 (m, 1H), 5.02 (s, 1H), 4.57 - 4.49 (m, 1H), 4.37 (m, 2H), 4.26 (m, 2H), 3.92 - 3.82 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.24 (s, 2H), 2.04 - 1.94 (m, 6H), 1.84 - 1.76 (m, 2H), 1.72 - 1.62 (m, 2H)

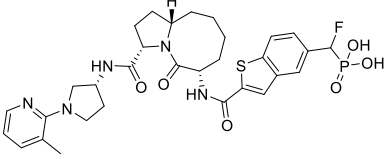
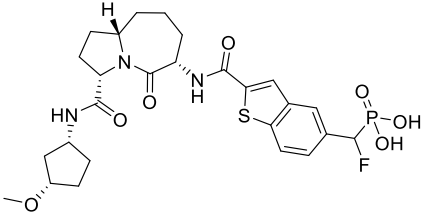
524	ácido ((2-(((3S,6S,10aS)-3-((1-((benciloxi)carbonil)azetidín-3-il)carbamoil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)fosfónico		687.2 ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.14 - 8.05 (m, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.97 - 7.91 (m, 1H), 7.62 - 7.56 (m, 1H), 7.38 - 7.26 (m, 5H), 5.92 - 5.69 (m, 1H), 5.08 (s, 2H), 5.05 - 4.99 (m, 1H), 4.60 - 4.48 (m, 1H), 4.43 - 4.33 (m, 2H), 4.32 - 4.24 (m, 2H), 3.98 - 3.83 (m, 2H), 2.27 - 2.17 (m, 2H), 2.08 - 1.88 (m, 7H), 1.86 - 1.75 (m, 2H), 1.71 - 1.64 (m, 1H)
525	ácido (fluoro(2-(((3S,6S,10aS)-3-(((3S,4S)-4-fluoro-1-(metoxycarbonil)pirrolidin-3-il)carbamoil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		643.0 ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.10 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.94 (d, J=8.00 Hz, 1H), 7.58 (d, J=8.00 Hz, 1H), 5.74 - 5.92 (m, 1H), 5.00 - 5.05 (m, 1H), 4.28 - 4.54 (m, 4H), 3.68 - 3.72 (m, 5H), 3.58 - 3.61 (m, 1H), 3.50 - 3.56 (m, 1H), 2.17 - 2.24 (m, 2H), 2.00 (m, 6H), 1.82 (m, 2H), 1.61 - 1.73 (m, 2H)

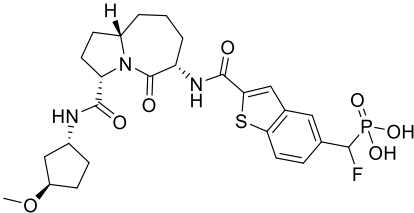
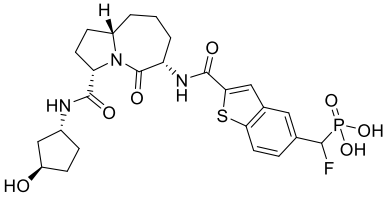
526	ácido ((2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(6-cianopiridin-2-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)fosfónico		626.1 ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.08 - 8.01 (m, 2H), 7.97 - 7.85 (m, 2H), 7.79 - 7.73 (m, 1H), 7.64 - 7.60 (m, 2H), 5.76 - 5.60 (m, 1H), 4.77 - 4.64 (m, 2H), 4.61 - 4.58 (m, 1H), 4.50 - 4.26 (m, 2H), 4.19 - 3.99 (m, 3H), 2.37 - 2.26 (m, 1H), 2.14 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 2.04 - 1.99 (m, 3H), 1.90 (s, 3H), 1.84 (s, 2H)
527	ácido ((2-(((3S,6S,10aS)-3-(((R)-1-(ciclopropoxycarbonil)pirrolidin-3-il)carbamoil)-5-oxodecahidropirrolo[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)fosfónico		651.1 ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.09 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.90 - 5.75 (m, 1H), 5.08 - 4.98 (m, 1H), 4.44 - 4.28 (m, 3H), 4.02 - 3.94 (m, 1H), 3.66 - 3.52 (m, 1H), 3.51 - 3.43 (m, 1H), 3.42 - 3.36 (m, 1H), 3.29 - 3.17 (m, 1H), 2.27 - 2.17 (m, 2H), 2.12 (dd, J = 6.0, 12.8 Hz, 1H), 2.08 - 1.92 (m, 6H), 1.92 - 1.85 (m, 1H), 1.81 (dd, J = 6.8, 10.4 Hz, 2H), 1.72 - 1.56 (m, 2H),

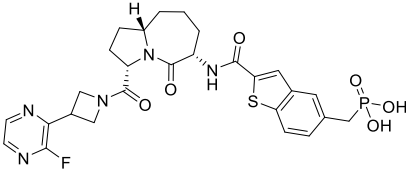
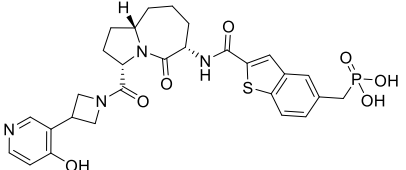
				0.65 (d, J = 3.2 Hz, 4H)
528	ácido ((2-(((3S,6S,10aS)-3-((1-(ciclopropoxycarbonil)azetidín-3-il)carbamoil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)fosfónico		637.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.82 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.69 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.08 - 7.94 (m, 2H), 7.52 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.91 - 5.74 (m, 1H), 4.95 - 4.86 (m, 1H), 4.42 - 4.32 (m, 1H), 4.29 - 4.18 (m, 2H), 4.10 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.93 (s, 1H), 3.69 (dt, J = 5.2, 9.2 Hz, 2H), 2.14 - 1.98 (m, 2H), 1.92 - 1.74 (m, 6H), 1.73 - 1.61 (m, 2H), 1.60 - 1.44 (m, 2H), 0.65 - 0.52 (m, 4H)
529	ácido ((2-(((3S,6S,10aS)-3-(((R)-1-(dimetilcarbamoil)pirrolidin-3-il)carbamoil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)fosfónico		638.0	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.11 - 8.04 (m, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.69 (s, 1H), 5.07 - 4.98 (m, 1H), 4.48 - 4.34 (m, 2H), 4.34 - 4.24 (m, 1H), 3.72 - 3.62 (m, 1H), 3.55 - 3.38 (m, 2H), 3.27 - 3.21 (m, 1H), 2.83 (s, 6H), 2.28 - 2.15 (m, 2H), 2.13 - 1.90 (m, 7H),

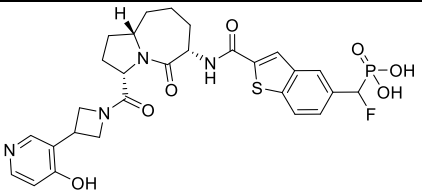
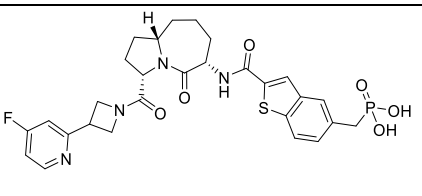
				1.88 - 1.75 (m, 3H), 1.73 - 1.55 (m, 2H)
530	ácido (fluoro(2-(((3S,6S,10aS)-3-(((R)-1-(metilcarbamoil)pirrolidin-3-il)carbamoil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		623.9	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.08 (s, 1H), 8.05 - 7.97 (m, 1H), 7.92 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.64 - 7.55 (m, 1H), 5.88 - 5.68 (m, 1H), 5.09 - 4.95 (m, 1H), 4.46 - 4.29 (m, 3H), 3.64 - 3.53 (m, 1H), 3.50 - 3.35 (m, 3H), 3.24 - 3.21 (m, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.25 - 2.09 (m, 3H), 2.09 - 1.86 (m, 7H), 1.86 - 1.73 (m, 2H), 1.73 - 1.55 (m, 2H)
531	ácido (fluoro(2-(((3S,6S,9aS)-3-(((1R,3S)-3-hidroxiciclopentil)carbamoil)-5-oxooctahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		568.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.07 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.97 - 7.93 (m, 1H), 7.61 - 7.57 (m, 1H), 5.87 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.76 - 4.70 (m, 1H), 4.55 - 4.50 (m, 1H), 4.31 - 4.26 (m, 1H), 4.23 - 4.16 (m, 1H), 4.05 - 3.98 (m, 1H), 2.31 - 2.23 (m, 1H), 2.16 - 1.98 (m, 7H), 1.89 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 1.84 - 1.78 (m, 2H), 1.76 - 1.65 (m, 3H), 1.61 - 1.53 (m, 1H)

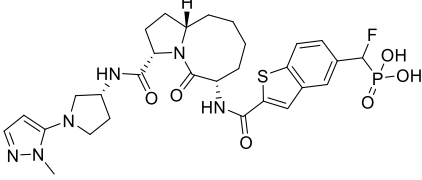
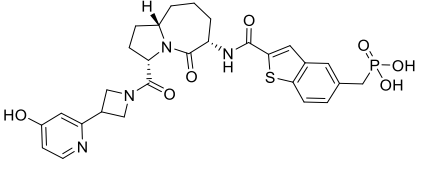
532	ácido ((2-(((3S,6S,10aS)-3-(((R)-1-carbamoylpirrolidin-3-il)carbamoyl)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoyl)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)fosfónico		610.0 ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.11 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.95 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.02 - 5.71 (m, 1H), 5.10 - 5.02 (m, 1H), 4.51 - 4.25 (m, 3H), 3.63 (dd, J = 6.4, 10.8 Hz, 1H), 3.53 - 3.42 (m, 2H), 3.27 (dd, J = 3.6, 10.4 Hz, 1H), 2.33 - 2.14 (m, 3H), 2.09 - 1.76 (m, 9H), 1.74 - 1.55 (m, 2H)
533	ácido (fluoro(2-(((3S,6S,10aS)-3-(((R)-1-(1-metil-1H-pirazol-3-il)pirrolidin-3-il)carbamoyl)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoyl)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		647.5 ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.06 (s, 1H), 8.01 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 7.85 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.64 - 7.57 (m, 1H), 7.30 (s, 1H), 5.73 - 5.58 (m, 1H), 5.05 - 5.00 (m, 1H), 4.45 - 4.38 (m, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.55 - 3.48 (m, 1H), 3.45 - 3.39 (m, 1H), 3.22 - 3.18 (m, 1H), 3.17 - 3.15 (m, 1H), 2.30 - 2.15 (m, 3H), 2.10-2.04 (m, 1H), 1.99 - 1.91 (m, 6H), 1.84 - 1.77 (m, 2H), 1.68 (d, J = 15.6 Hz, 2H)

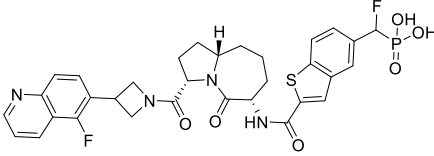
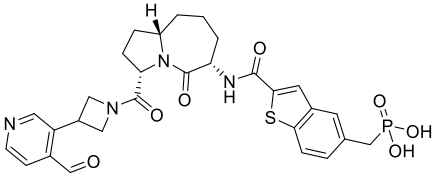
534	ácido (fluoro(2-(((3S,6S,10aS)-3-(((R)-1-(3-metilpiridin-2-il)pirrolidin-3-il)carbamoil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		658.0 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.02 - 7.9 (m, 2H), 7.7 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.7 - 7.5 (m, 2H), 7.4 (s, 1H), 6.6 - 6.4 (m, 1H), 5.7 - 5.5 (m, 1H), 5.0 - 4.9 (m, 1H), 4.5 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.5 - 4.4 (m, 2H), 4.0 (td, J = 4.0, 10.6 Hz, 1H), 4.0 - 3.9 (m, 1H), 3.7 - 3.6 (m, 2H), 2.4 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 2.3 - 2.2 (m, 3H), 2.1 - 2.02 (m, 3H), 2.0 - 1.9 (m, 4H), 1.9 - 1.8 (m, 2H), 1.8 - 1.6 (m, 2H)
535	ácido (fluoro(2-(((3S,6S,9aS)-3-(((1R,3S)-3-metoxiciclopentil)carbamoil)-5-oxooctahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		582.0 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.09 (s, 1H), 8.06 - 8.03 (m, 1H), 7.99 - 7.95 (m, 1H), 7.63 - 7.58 (m, 1H), 4.77 - 4.72 (m, 1H), 4.58 - 4.52 (m, 1H), 4.24 - 4.16 (m, 1H), 4.08 - 4.00 (m, 1H), 3.91 - 3.84 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.22 - 2.15 (m, 1H), 2.11 - 2.02 (m, 4H), 2.02 - 1.94 (m, 2H), 1.93 - 1.87 (m, 2H), 1.86 - 1.77 (m, 3H), 1.77 - 1.71 (m, 1H),

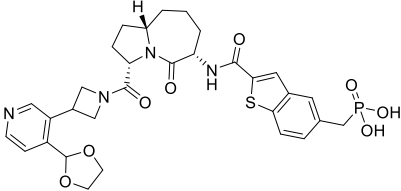
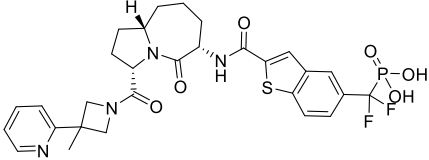
				1.68 - 1.59 (m, 2H)
536	ácido (fluoro(2-(((3S,6S,9aS)-3-(((1R,3R)-3-metoxiciclopentil)carbamoil)-5-oxooctahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		582.0	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.08 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.95 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.92 - 5.73 (m, 1H), 4.74 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.48 (m, 1H), 4.23 (m, 1H), 4.07 - 4.00 (m, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 2.27 (m, 1H), 2.10 - 2.04 (m, 4H), 2.02 - 1.92 (m, 4H), 1.91 - 1.81 (m, 5H), 1.68 - 1.64 (m, 1H), 1.55 - 1.48 (m, 1H)
537	ácido (fluoro(2-(((3S,6S,9aS)-3-(((1R,3R)-3-hidroxiciclopentil)carbamoil)-5-oxooctahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		568.0	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.07 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.95 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.90 - 5.73 (m, 1H), 4.74 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.48 (m, 1H), 4.36 - 4.29 (m, 1H), 4.36 - 4.28 (m, 1H), 4.09 - 3.97 (m, 1H), 2.33 - 2.21 (m, 1H), 2.20 - 2.11 (m, 1H), 2.09 - 1.94 (m, 6H), 1.94 - 1.80 (m, 5H), 1.69 (m, 1H)

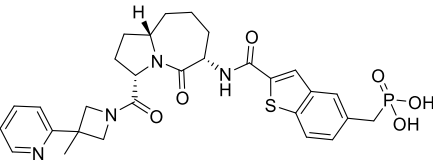
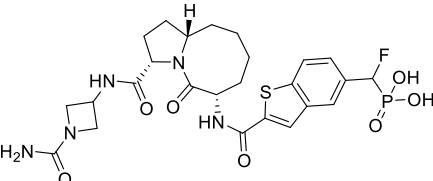
				1.62 - 1.46 (m, 2H)
538	ácido ((2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(3-fluoropirazin-2-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		601.9	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.59 - 8.48 (m, 1H), 8.20 - 8.11 (m, 1H), 8.03 - 7.94 (m, 1H), 7.88 - 7.79 (m, 2H), 7.47 - 7.38 (m, 1H), 4.88 (s, 1H), 4.80 - 4.63 (m, 2H), 4.61 - 4.56 (m, 1H), 4.46 - 4.40 (m, 1H), 4.37 - 4.22 (m, 2H), 4.06 (s, 1H), 3.29 - 3.20 (m, 2H), 2.35 - 2.25 (m, 1H), 2.16 - 2.04 (m, 2H), 2.03 - 1.78 (m, 7H)
539	ácido ((2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-hidroxipiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		599.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.33 - 8.23 (m, 1H), 8.03 - 7.84 (m, 2H), 7.84 - 7.63 (m, 2H), 7.45 - 7.34 (m, 1H), 7.09 - 6.65 (m, 1H), 4.79 - 4.65 (m, 2H), 4.60 - 4.48 (m, 2H), 4.43 - 4.31 (m, 1H), 4.20 - 3.99 (m, 3H), 3.28 - 3.16 (m, 2H), 2.39 - 2.28 (m, 1H), 2.20 - 2.06 (m, 2H), 2.06 - 1.90 (m, 4H), 1.89 - 1.73 (m, 3H)

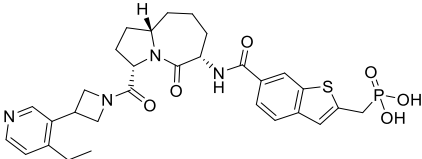
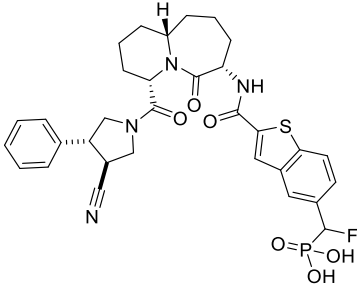
540	ácido (fluoro(2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-hidroxipiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirroló[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		617.2 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.34 - 8.17 (m, 1H), 8.06 - 7.89 (m, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.72 - 7.57 (m, 2H), 7.10 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.49 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 5.88 - 5.63 (m, 1H), 4.80 - 4.68 (m, 2H), 4.61 - 4.52 (m, 1H), 4.49 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.41 - 4.29 (m, 1H), 4.22 - 4.09 (m, 2H), 4.07 - 3.96 (m, 1H), 2.38 - 2.29 (m, 1H), 2.20 - 2.08 (m, 2H), 2.07 - 1.90 (m, 4H), 1.87 - 1.64 (m, 3H)
541	ácido ((2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-fluoropiridin-2-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirroló[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		601.0 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.70 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 8.62 (m, 1H), 8.17 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 7.91 - 7.89 (m, 1H), 7.78 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.40 - 7.30 (m, 2H), 7.27 - 7.20 (m, 1H), 4.69 - 4.60 (m, 1H), 4.58 - 4.41 (m, 2H), 4.39 - 4.12 (m, 2H), 4.11 - 3.94 (m, 3H), 3.11 - 3.03 (m, 2H), 2.26 - 2.13 (m, 1H), 2.11 - 1.93 (m, 2H), 1.92 - 1.76 (m, 7H)

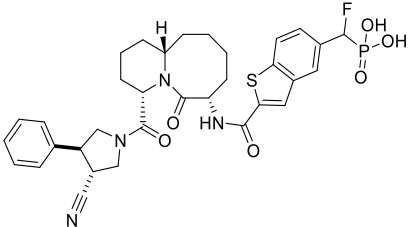
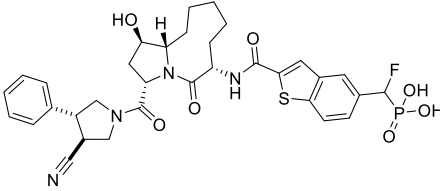
542	ácido (fluoro(2-(((3S,6S,10aS)-3-(((R)-1-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirrolidin-3-il)carbamoil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		647.2 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.79 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.52 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.93 - 5.74 (m, 1H), 5.67 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.97 - 4.86 (m, 1H), 4.35 - 4.24 (m, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.31 (m, 1H), 3.09 (m, 1H), 2.97 (m, 1H), 2.23 - 2.16 (m, 1H), 2.14 - 2.01 (m, 2H), 1.78 (s, 7H), 1.71 (s, 4H)
543	ácido ((2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-hidroxi-piridin-2-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		599.2 ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.04 - 7.99 (m, 1H), 7.91 - 7.84 (m, 1H), 7.82 - 7.67 (m, 2H), 7.48 - 7.42 (m, 1H), 6.71 - 6.55 (m, 1H), 6.48 - 6.42 (m, 1H), 4.79 - 4.70 (m, 1H), 4.60 - 4.50 (m, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.32 - 4.23 (m, 1H), 4.10 - 4.05 (m, 1H), 4.04 - 3.96 (m, 1H), 3.86 - 3.76 (m, 1H), 3.19 - 3.07 (m, 2H), 2.36 - 2.25 (m, 1H),

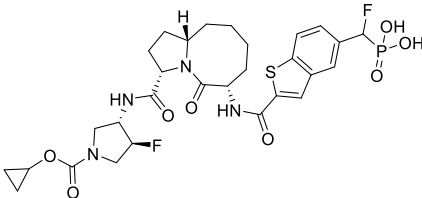
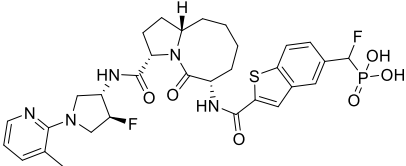
				2.17 - 2.03 (m, 3H), 2.02 - 1.92 (m, 3H), 1.91 - 1.79 (m, 3H)
544	ácido (fluoro(2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(5-fluoroquinolin-6-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		668.7	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.00 - 8.94 (m, 1H), 8.79 (m, 1H), 8.50 (m, 1H), 8.31 - 8.23 (m, 1H), 8.07 - 8.02 (m, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.96 - 7.90 (m, 2H), 7.69 - 7.61 (m, 1H), 7.54 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.92 - 5.77 (m, 1H), 4.74 - 4.64 (m, 2H), 4.49 (m, 2H), 4.41 - 4.35 (m, 2H), 4.06 - 4.02 (m, 2H), 2.26 - 2.19 (m, 1H), 2.06 - 1.96 (m, 2H), 1.89 - 1.81 (m, 3H), 1.79 - 1.67 (m, 4H)
545	ácido ((2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-formilpiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		611.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.17 (s, 1H), 8.95 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 8.81 (dd, J = 4.8, 8.8 Hz, 1H), 8.75 - 8.67 (m, 1H), 8.22 - 8.12 (m, 1H), 7.95 - 7.86 (m, 1H), 7.83 - 7.75 (m, 2H), 7.42 - 7.30 (m, 1H), 4.71 - 4.26 (m, 6H), 4.09 - 4.00 (m, 2H), 3.14 - 3.06 (m, 2H), 2.24 -

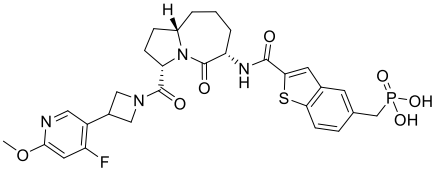
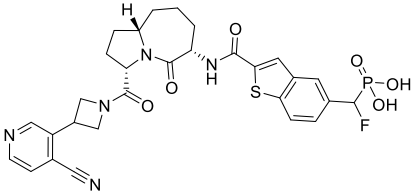
				2.14 (m, 1H), 2.09 - 1.91 (m, 2H), 1.90 - 1.75 (m, 4H), 1.75 - 1.59 (m, 3H)
546	ácido ((2- (((3S,6S,9aS)-3-(3-(4- (1,3-dioxolan-2- il)piridin-3-il)azetidina- 1-carbonil)-5- oxooctahidro-1H- pirrolo[1,2-a]azepin- 6- il)carbamoil)benzo[b]t iofen-5- il)metil)fosfónico		655.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d ₆) δ 8.86 - 8.65 (m, 2H), 8.53 (dd, J = 4.8, 8.8 Hz, 1H), 8.22 - 8.10 (m, 1H), 7.90 (dd, J = 4.8, 8.4 Hz, 1H), 7.81 - 7.76 (m, 1H), 7.43 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.89 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.79 - 4.54 (m, 2H), 4.50 - 4.43 (m, 1H), 4.34 - 4.22 (m, 2H), 4.22 - 4.10 (m, 1H), 4.06 - 3.93 (m, 6H), 3.12 (s, 1H), 3.06 (s, 1H), 2.25 - 2.15 (m, 1H), 2.09 - 1.93 (m, 2H), 1.89 - 1.82 (m, 2H), 1.81 - 1.74 (m, 2H), 1.74 - 1.65 (m, 2H), 1.29 - 1.23 (m, 1H)
547	ácido (difluoro(2- (((3S,6S,9aS)-3-(3- metil-3-(piridin-2- il)azetidina-1- carbonil)-5- oxooctahidro-1H- pirrolo[1,2-a]azepin- 6- il)carbamoil)benzo[b]t		633.2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.71 - 8.36 (m, 1H), 8.28 - 8.13 (m, 2H), 8.12 - 8.02 (m, 1H), 8.01 - 7.89 (m, 1H), 7.80 (dd, J = 8.0, 14.8 Hz,

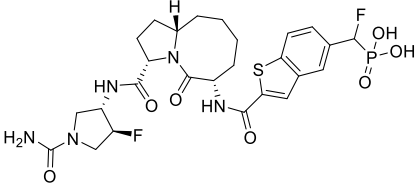
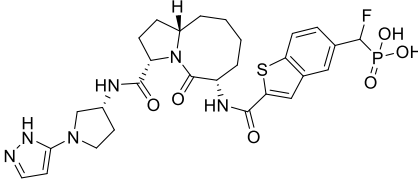
	iofen-5-il)metil)fosfónico			1H), 7.73 - 7.50 (m, 2H), 4.85 - 4.64 (m, 2H), 4.60 - 4.31 (m, 3H), 4.18 - 3.98 (m, 2H), 2.41 - 2.25 (m, 1H), 2.23 - 2.00 (m, 3H), 2.00 - 1.78 (m, 6H), 1.78 - 1.70 (m, 3H)
548	ácido ((2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-metil-3-(piridin-2-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirroló[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		597.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.69 - 8.56 (m, 1H), 8.19 - 8.08 (m, 1H), 8.07 - 7.94 (m, 1H), 7.91 - 7.81 (m, 2H), 7.78 - 7.65 (m, 1H), 7.60 - 7.51 (m, 1H), 7.49 - 7.39 (m, 1H), 4.88 - 4.66 (m, 2H), 4.64 - 4.31 (m, 3H), 4.17 - 3.98 (m, 2H), 3.31 - 3.18 (m, 2H), 2.42 - 2.26 (m, 1H), 2.24 - 2.01 (m, 3H), 2.01 - 1.80 (m, 6H), 1.77 (d, J = 2.4 Hz, 3H)
549	ácido ((2-(((3S,6S,10aS)-3-((1-carbamoilazetidín-3-il)carbamoil)-5-oxodecahidropirroló[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)fosfónico		596.2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.10 - 8.01 (m, 2H), 7.92 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.84 - 5.71 (m, 1H), 5.04 - 5.00 (m, 1H), 4.54 - 4.49 (m, 1H), 4.40 - 4.36 (m, 2H), 4.24 - 4.19 (m, 2H), 3.87 -

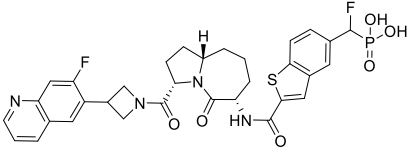
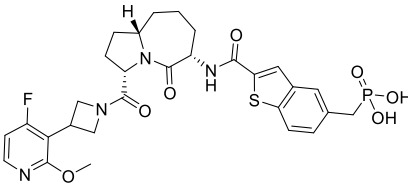
				3.77 (m, 2H), 2.27 - 2.21 (m, 2H), 2.04 - 1.67 (m, 10H)
550	ácido ((6- (((3S,6S,9aS)-3-(3-(4- etilpiridin-3- il)azetidina-1- carbonil)-5- oxooctahidro-1H- pirrolo[1,2-a]azepin- 6- il)carbamoil)benzo[b]t iofen-2- il)metil)fosfónico		611.3	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.79 (d, <i>J</i> = 10.8 Hz, 1H), 8.57 (dd, <i>J</i> = 6.0, 15.6 Hz, 1H), 8.40 - 8.24 (m, 1H), 7.88 - 7.68 (m, 3H), 7.27 (dd, <i>J</i> = 3.6, 6.8 Hz, 1H), 4.86 - 4.69 (m, 2H), 4.67 - 4.49 (m, 2H), 4.48 - 4.26 (m, 2H), 4.18 - 4.03 (m, 2H), 3.50 - 3.37 (m, 2H), 2.91 - 2.72 (m, 2H), 2.42 - 2.27 (m, 1H), 2.23 - 1.95 (m, 5H), 1.95 - 1.76 (m, 4H), 1.37 - 1.22 (m, 3H)
551	ácido ((2- (((4S,7S,10aS)-4- ((<i>rel-trans</i>)-3-ciano-4- fenilpirrolidina-1- carbonil)-6- oxodecahidropirido[1, 2-a]azepin-7- il)carbamoil)benzo[b]t iofen-5- il)fluorometil)fosfónico		653.3	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.13 - 8.02 (m, 2H), 7.94 (dd, <i>J</i> = 3.2, 8.4 Hz, 1H), 7.60 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.50 - 7.28 (m, 5H), 5.91 - 5.68 (m, 1H), 5.09 (dd, <i>J</i> = 4.4, 9.2 Hz, 1H), 5.01 - 4.97 (m, 1H), 4.18 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1H), 4.12 - 3.99 (m, 1H), 3.96 - 3.67 (m, 2H), 3.66 - 3.52 (m, 2H), 3.51 -

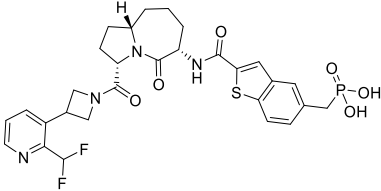
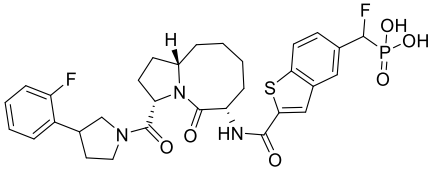
				3.39 (m, 1H), 2.56 - 2.40 (m, 1H), 2.11 - 2.01 (m, 2H), 2.00 - 1.86 (m, 4H), 1.82 - 1.68 (m, 3H), 1.64 - 1.48 (m, 2H)
552	ácido ((2- (((4S,7S,11aS)-4- ((<i>rel-trans</i>)-3-ciano-4- fenilpirrolidina-1- carbonil)-6- oxodecahidro-2H- pirido[1,2-a]azocin-7- il)carbamoil)benzo[b]t iofen-5- il)fluorometil)fosfónico		667.0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d ₆) δ 8.86 - 8.69 (m, 1H), 8.33 - 8.23 (m, 1H), 8.09 - 7.91 (m, 2H), 7.56 - 7.48 (m, 1H), 7.48 - 7.36 (m, 4H), 7.35 - 7.28 (m, 1H), 5.95 - 5.71 (m, 1H), 5.09 - 4.98 (m, 1H), 4.93 - 4.81 (m, 1H), 4.41 - 4.22 (m, 2H), 4.20 - 4.06 (m, 1H), 4.04 - 3.84 (m, 2H), 3.83 - 3.77 (m, 1H), 3.24 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 1.95 - 1.73 (m, 6H), 1.73 - 1.55 (m, 4H), 1.55 - 1.40 (m, 3H), 1.39 - 1.27 (m, 1H)
553	ácido ((2- (((1R,3S,6S,11aS)-3- ((<i>rel-trans</i>)-3-ciano-4- fenilpirrolidina-1- carbonil)-1-hidrox-5- oxodecahidro-1H- pirrolo[1,2-a]azonin- 6- il)carbamoil)benzo[b]t iofen-5- il)fluorometil)fosfónico		683.2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.12 - 8.07 (m, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.97 - 7.88 (m, 1H), 7.62 - 7.56 (m, 1H), 7.46 - 7.27 (m, 5H), 5.91 - 5.71 (m, 1H), 5.19 - 5.10 (m, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.24 - 4.12 (m,

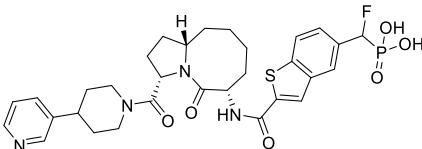
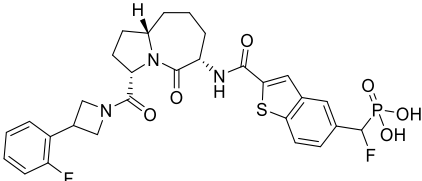
				3H), 4.11 - 3.74 (m, 2H), 3.73 - 3.39 (m, 3H), 2.30 - 2.18 (m, 1H), 2.16 - 2.02 (m, 3H), 2.02 - 1.89 (m, 2H), 1.88 - 1.72 (m, 3H), 1.70 - 1.50 (m, 3H)
554	ácido ((2-(((3S,6S,10aS)-3-(((3S,4S)-1-(ciclopropoxycarbonil)-4-fluoropirrolidin-3-il)carbamoil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)fosfónico		669.0	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.10 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.94 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.91 - 5.73 (m, 1H), 5.05 - 5.00 (m, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.45 - 4.31 (m, 3H), 4.05 - 4.00 (m, 1H), 3.68 (s, 1H), 3.61 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.57 - 3.52 (m, 1H), 3.50 - 3.39 (m, 1H), 2.26 - 2.16 (m, 2H), 2.07 - 1.92 (m, 6H), 1.84 - 1.80 (m, 2H), 1.73 - 1.58 (m, 2H), 0.67 (s, 4H)
555	ácido (fluoro(2-(((3S,6S,10aS)-3-(((3S,4S)-4-fluoro-1-(3-metilpiridin-2-il)pirrolidin-3-il)carbamoil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		676.0	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.96 - 7.83 (m, 2H), 7.73 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.66 - 7.46 (m, 3H), 6.70 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 5.83 - 5.65 (m, 1H), 5.32 - 5.14 (m, 1H), 4.97 (d, J = 6.0 Hz, 1H),

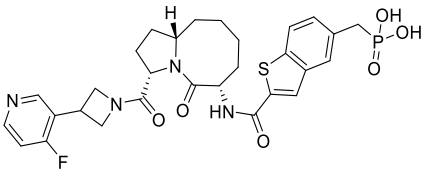
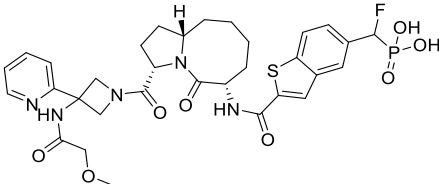
				4.65 - 4.61 (m, 1H), 4.46 - 4.17 (m, 4H), 4.07 - 3.84 (m, 2H), 2.48 - 2.39 (m, 3H), 2.36 - 2.17 (m, 2H), 2.14 - 1.90 (m, 6H), 1.87 - 1.83 (m, 2H), 1.76 - 1.57 (m, 2H)
556	ácido ((2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		631.5	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.30 - 8.10 (m, 1H), 8.02 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.91 - 7.75 (m, 2H), 7.43 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.75 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.48 - 4.34 (m, 2H), 4.17 - 4.03 (m, 3H), 3.96 - 3.83 (m, 3H), 3.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.23 (s, 1H), 2.40 - 2.21 (m, 1H), 2.18 - 1.62 (m, 9H)
557	ácido ((2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-cianopiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)fosfónico		626.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 9.18 - 8.87 (m, 1H), 8.69 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.14 - 8.03 (m, 2H), 7.99 - 7.92 (m, 1H), 7.74 (dd, J = 4.8, 18.8 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 1.6, 8.4 Hz, 1H), 5.94 - 5.72 (m,

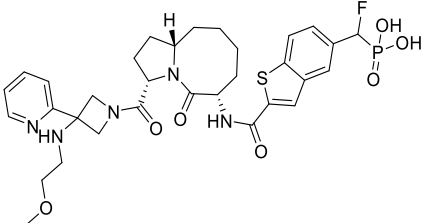
				1H), 4.80 - 4.74 (m, 2H), 4.68 - 4.44 (m, 3H), 4.41 - 4.31 (m, 1H), 4.23 (dd, J = 6.4, 9.2 Hz, 1H), 4.13 - 4.03 (m, 1H), 2.38 - 2.25 (m, 1H), 2.20 - 1.99 (m, 5H), 1.95 - 1.78 (m, 4H)
558	ácido ((2-(((3S,6S,10aS)-3-(((3S,4S)-1-carbamoil-4-fluoropirrolidin-3-il)carbamoil)-5-oxodecahidropirrolo[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)fosfónico		628.0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.86 - 8.79 (m, 1H), 8.38 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.52 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.91 (s, 1H), 5.91 - 5.89 (m, 1H), 5.89 - 5.74 (m, 1H), 5.03 - 4.88 (m, 2H), 4.31 - 4.22 (m, 3H), 3.53 (s, 2H), 3.45 (m, 1H), 3.28 - 3.23 (m, 1H), 2.12 - 2.00 (m, 2H), 1.99 - 1.77 (m, 6H), 1.75 - 1.63 (m, 2H), 1.62 - 1.48 (m, 2H)
559	ácido ((2-(((3S,6S,10aS)-3-(((R)-1-(1H-pirazol-5-il)pirrolidin-3-il)carbamoil)-5-oxodecahidropirrolo[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)fosfónico		633.6	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.84 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.29 - 8.24 (m, 2H), 8.03 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.54 - 7.46 (m, 2H), 5.90 -

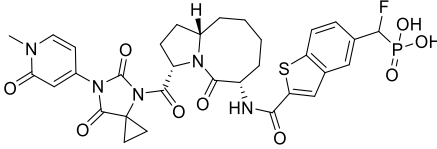
				5.74 (m, 1H), 5.52 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.96 - 4.89 (m, 1H), 4.29 - 4.23 (m, 2H), 3.42 - 3.39 (m, 1H), 3.33 - 3.28 (m, 1H), 3.17 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.01 (dd, J = 4.4, 10.0 Hz, 1H), 2.17 - 2.03 (m, 3H), 1.89 - 1.76 (m, 6H), 1.72 - 1.45 (m, 5H)
560	ácido (fluoro(2- (((3S,6S,9aS)-3-(3-(7- fluoroquinolin-6- il)azetidina-1- carbonil)-5- oxooctahidro-1H- pirrolo[1,2-a]azepin- 6- il)carbamoil)benzo[b]t iofen-5- il)metil)fosfónico		668.9	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.60 - 8.37 (m, 2H), 8.17 (s, 1H), 7.91 - 7.52 (m, 5H), 7.30 - 7.20 (m, 1H), 5.90 - 5.72 (m, 1H), 5.02 - 4.90 (m, 1H), 4.79 - 4.68 (m, 2H), 4.61 - 4.47 (m, 2H), 4.40 - 4.24 (m, 1H), 4.20 - 4.03 (m, 2H), 2.39 - 2.26 (m, 1H), 2.20 - 2.02 (m, 3H), 2.01 - 1.87 (m, 4H), 1.86 - 1.74 (m, 2H)
561	ácido ((2- (((3S,6S,9aS)-3-(3-(4- fluoro-2-metoxipiridin- 3-il)azetidina-1- carbonil)-5- oxooctahidro-1H- pirrolo[1,2-a]azepin- 6- il)carbamoil)benzo[b]t iofen-5- il)metil)fosfónico		631.5	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.07 - 7.98 (m, 2H), 7.85 - 7.82 (m, 2H), 7.43 - 7.41 (m, 1H), 6.83 - 6.75 (m, 1H), 4.77 - 4.71 (m, 2H), 4.60 - 4.55 (m, 2H), 4.29 - 4.23 (m,

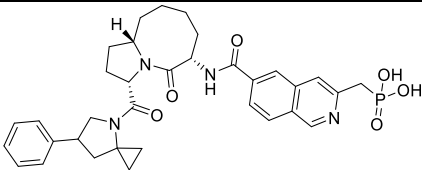
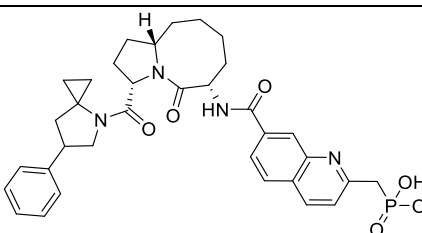
				3H), 4.00 - 3.98 (m, 4H), 3.28 - 3.22 (m, 2H), 2.31 - 2.13 (m, 1H), 2.00 - 1.83 (m, 9H)
562	ácido ((2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(2-(difluorometil)piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		632.9	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.57 - 8.45 (m, 1H), 8.41 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.89 - 7.81 (m, 2H), 7.67 - 7.52 (m, 1H), 7.47 - 7.40 (m, 1H), 6.95 - 6.81 (m, 1H), 4.96 - 4.90 (m, 1H), 4.75 (d, J = 24.0 Hz, 1H), 4.71 - 4.53 (m, 2H), 4.50 - 4.44 (m, 1H), 4.42 - 4.29 (m, 1H), 4.12 - 4.01 (m, 2H), 3.29 (s, 1H), 3.23 (s, 1H), 2.40 - 2.24 (m, 1H), 2.20 - 2.06 (m, 2H), 2.05 - 1.93 (m, 3H), 1.93 - 1.76 (m, 4H)
563	ácido (fluoro(2-(((3S,6S,10aS)-3-(3-(2-fluorofenil)pirrolidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrolo[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		646.2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.14 - 8.06 (m, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.95 - 7.88 (m, 1H), 7.57 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.42 - 7.19 (m, 2H), 7.18 - 6.99 (m, 2H), 5.94 - 5.70 (m, 1H), 5.05 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.77 - 4.67 (m, 1H), 4.44 (m,

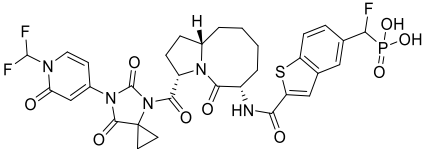
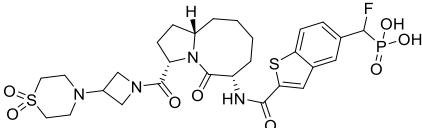
				1H), 4.12 - 3.94 (m, 1H), 3.93 - 3.81 (m, 1H), 3.80 - 3.71 (m, 1H), 3.64 (m, 1H), 3.57 (s, 1H), 2.40 - 2.14 (m, 4H), 2.11 - 1.93 (m, 6H), 1.90 - 1.74 (m, 2H), 1.72 - 1.54 (m, 2H)
564	ácido (fluoro(2-(((3S,6S,10aS)-5-oxo-3-(4-(piridin-3-il)piperidina-1-carbonil)decahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		643.3	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.62 - 8.44 (m, 2H), 8.41 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.06 - 7.99 (m, 1H), 7.98 - 7.91 (m, 1H), 7.90 - 7.74 (m, 2H), 7.66 - 7.51 (m, 1H), 5.90 - 5.65 (m, 1H), 5.10 - 4.90 (m, 3H), 4.70 - 4.62 (m, 1H), 4.52 - 4.41 (m, 1H), 4.36 - 4.23 (m, 1H), 3.17 - 3.01 (m, 1H), 2.87 - 2.80 (m, 1H), 2.43 - 2.15 (m, 3H), 2.13 - 1.93 (m, 6H), 1.92 - 1.80 (m, 4H), 1.76 - 1.56 (m, 3H)
565	ácido (fluoro(2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(2-fluorofenil)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		618.3	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.09 - 7.99 (m, 2H), 7.94 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.61 - 7.39 (m, 2H), 7.34 - 7.23 (m, 1H), 7.23 - 7.14 (m, 1H), 7.14 - 7.02 (m, 1H), 5.90 -

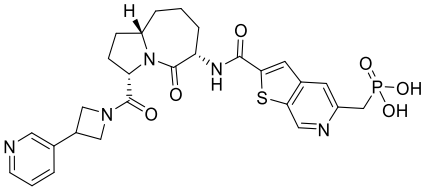
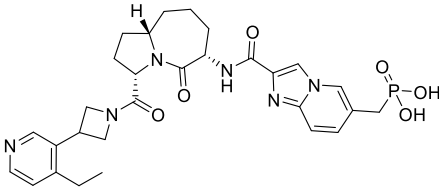
				5.74 (m, 1H), 4.94 - 4.90 (m, 1H), 4.77 - 4.71 (m, 1H), 4.69 - 4.55 (m, 2H), 4.41 - 4.32 (m, 1H), 4.26 - 4.13 (m, 1H), 4.12 - 3.99 (m, 2H), 2.35 - 2.26 (m, 1H), 2.18 - 2.05 (m, 2H), 2.03 - 1.77 (m, 7H)
566	ácido ((2- (((3S,6S,10aS)-3-(3-(4-fluoropiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		615.3	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.78 - 8.58 (m, 1H), 8.54 - 8.42 (m, 1H), 8.08 - 7.99 (m, 1H), 7.85 - 7.77 (m, 2H), 7.44 - 7.38 (m, 1H), 7.31 - 7.19 (m, 1H), 5.06 - 4.99 (m, 1H), 4.99 - 4.89 (m, 1H), 4.76 - 4.66 (m, 1H), 4.52 - 4.46 (m, 1H), 4.45 - 4.36 (m, 2H), 4.20 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 4.17 - 4.09 (m, 1H), 3.26 - 3.18 (m, 2H), 2.32 - 2.19 (m, 2H), 2.08 - 1.92 (m, 6H), 1.89 - 1.77 (m, 2H), 1.73 - 1.60 (m, 2H)
567	ácido (fluoro(2- (((3S,6S,10aS)-3-(3-(2-metoxiacetamido)-3-(piridin-2-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		702.4	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.65 - 8.46 (m, 1H), 8.10 - 8.03 (m, 1H), 7.99 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.83 - 7.73 (m,

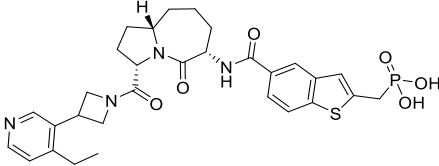
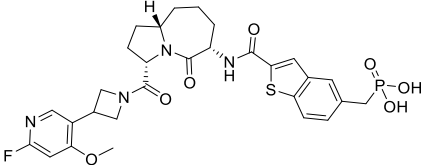
	iofen-5-il)metil)fosfónico			1H), 7.59 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 4.4, 7.1 Hz, 1H), 5.90 - 5.71 (m, 1H), 5.02 (dd, J = 5.6, 10.6 Hz, 1H), 4.95 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.80 - 4.76 (m, 1H), 4.54 - 4.45 (m, 2H), 4.44 - 4.35 (m, 2H), 3.95 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 3.47 (s, 3H), 2.35 - 2.21 (m, 2H), 2.10 - 1.94 (m, 6H), 1.90 - 1.78 (m, 2H), 1.73 - 1.59 (m, 2H)
568	ácido (fluoro(2-(((3S,6S,10aS)-3-(3-((2-metoxietil)amino)-3-(piridin-2-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		688.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.87 - 8.76 (m, 1H), 8.59 (dd, J = 4.8, 11.2 Hz, 1H), 8.31 - 8.18 (m, 1H), 8.00 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 7.90 - 7.81 (m, 1H), 7.63 (dd, J = 7.6, 16 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.40 - 7.31 (m, 1H), 5.77 - 5.61 (m, 1H), 4.93 (dd, J = 4.8, 11.0 Hz, 1H), 4.75 - 4.56 (m, 1H), 4.48 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.35 - 4.18 (m,

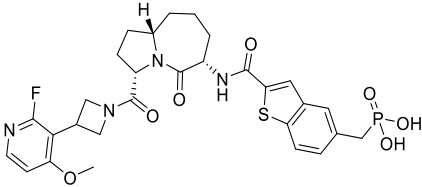
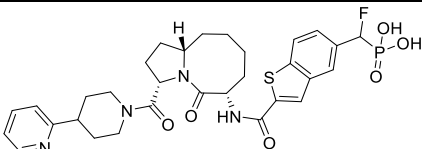
				4H), 4.04 - 3.95 (m, 2H), 3.35 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 3.19 (d, J = 7.6 Hz, 3H), 2.48 - 2.44 (m, 1H), 2.23 - 2.01 (m, 2H), 1.94 - 1.77 (m, 6H), 1.76 - 1.65 (m, 2H), 1.63 - 1.46 (m, 2H)
569	ácido (fluoro(2-(((3S,6S,10aS)-3-(6-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-5,7-dioxo-4,6-diazaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		714.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.88 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.04 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.83 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.42 (dd, J = 2.0, 7.2 Hz, 1H), 5.92 - 5.71 (m, 1H), 5.35 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.94 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.41 - 4.30 (m, 1H), 3.44 (s, 3H), 2.42 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 2.24 - 2.16 (m, 1H), 2.11 - 2.04 (m, 1H), 1.95 - 1.82 (m, 5H), 1.80 - 1.65 (m, 4H), 1.60 - 1.49 (m, 1H), 1.36 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 1.29 - 1.21 (m, 1H)

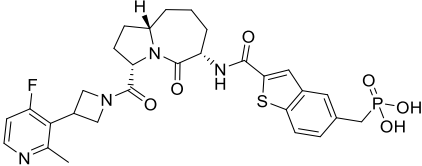
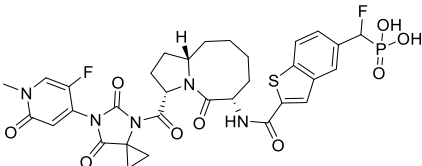
570	ácido ((6-(((3S,6S,10aS)-5-oxo-3-(6-fenil-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)decahidropirrololo[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)isoquinolin-3-il)metil)fosfónico		631.2 ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 9.49 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.59 - 8.47 (m, 1H), 8.29 - 8.19 (m, 2H), 8.18 - 8.09 (m, 1H), 7.28 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 7.22 - 7.06 (m, 2H), 5.16 - 5.04 (m, 1H), 4.76 - 4.64 (m, 1H), 4.56 - 4.38 (m, 2H), 4.19 - 3.90 (m, 1H), 3.65 - 3.52 (m, 3H), 2.42 - 2.16 (m, 4H), 2.08 - 1.93 (m, 7H), 1.90 - 1.76 (m, 3H), 1.69 - 1.60 (m, 2H), 0.60 - 0.50 (m, 2H)
571	ácido ((7-(((3S,6S,10aS)-5-oxo-3-(6-fenil-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)decahidropirrololo[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)quinolin-2-il)metil)fosfónico		631.2 ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.75 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 8.20 - 8.05 (m, 2H), 7.97 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.42 - 7.03 (m, 5H), 5.10 - 5.05 (m, 1H), 4.75 - 4.68 (m, 2H), 4.56 - 4.39 (m, 2H), 4.16 - 3.93 (m, 1H), 3.75 - 3.51 (m, 2H), 2.43 - 2.18 (m, 4H), 2.17 - 1.96 (m, 7H), 1.90 - 1.75 (m, 3H), 1.71 - 1.59 (m, 2H),

				0.66 - 0.44 (m, 2H)
572	ácido ((2-(((3S,6S,10aS)-3-(6-(1-(difluorometil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-5,7-dioxo-4,6-diazaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)fosfónico		750.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.88 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.04 - 7.94 (m, 3H), 7.92 - 7.65 (m, 1H), 7.51 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.69 - 6.64 (m, 1H), 5.86 - 5.68 (m, 1H), 5.34 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.97 - 4.89 (m, 1H), 4.36 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 2.47 - 2.41 (m, 1H), 2.36 - 2.32 (m, 1H), 2.23 - 2.15 (m, 1H), 2.10 - 2.05 (m, 1H), 1.94 - 1.83 (m, 5H), 1.80 - 1.66 (m, 4H), 1.60 - 1.51 (m, 1H), 1.42 - 1.34 (m, 2H)
573	ácido ((2-(((3S,6S,10aS)-3-(3-(1,1-dioxidiotiomorfolino)azetidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)fosfónico		671.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.86 - 8.81 (m, 1H), 8.31 - 8.11 (m, 1H), 8.02 - 7.77 (m, 2H), 7.52 - 7.49 (m, 1H), 7.39 - 7.20 (m, 1H), 5.56 - 5.36 (m, 1H), 4.91 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 4.30 - 4.17 (m, 3H), 4.02 - 3.90 (m, 2H), 3.82 - 3.78 (m, 1H), 3.70 (s, 1H), 3.65 - 3.62 (m, 1H),

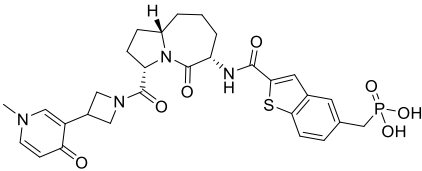
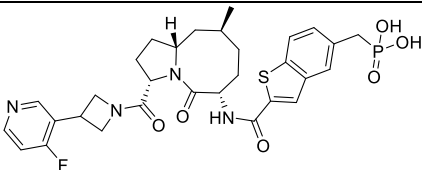
				3.40 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 3.13 - 3.07 (m, 3H), 2.81 - 2.72 (m, 3H), 2.19 - 2.09 (m, 1H), 2.09 - 1.97 (m, 1H), 1.97 - 1.68 (m, 7H), 1.68 - 1.41 (m, 3H)
574	ácido ((2-(((3S,6S,9aS)-5-oxo-3-(3-(piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)octahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)thieno[2,3-c]piridin-5-il)metil)fosfónico		584.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 9.40 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.74 - 8.50 (m, 2H), 8.26 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.99 - 7.82 (m, 1H), 4.83 - 4.72 (m, 2H), 4.65 - 4.52 (m, 2H), 4.51 - 4.34 (m, 1H), 4.21 - 4.05 (m, 3H), 3.58 - 3.46 (m, 2H), 2.39 - 2.28 (m, 1H), 2.22 - 2.09 (m, 2H), 2.07 - 2.00 (m, 2H), 2.00 - 1.95 (m, 1H), 1.95 - 1.80 (m, 4H)
575	ácido ((2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-etilpiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)metil)fosfónico		595.3	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.88 - 9.13 (m, 1H), 8.64 - 8.72 (m, 1H), 8.40 - 8.60 (m, 2H), 7.87 - 7.99 (m, 1H), 7.60 - 7.78 (m, 2H), 4.66 - 4.85 (m, 3H), 4.58 (m, 1H), 4.45 - 4.54 (m, 1H), 4.35 - 4.44 (m, 1H), 4.04 - 4.21 (m, 2H), 3.13 - 3.25 (m, 2H),

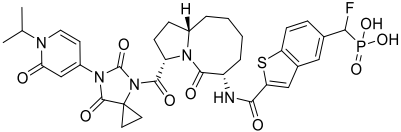
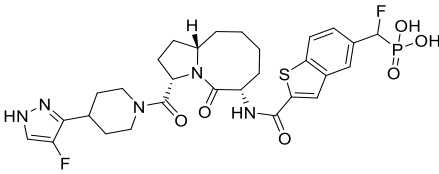
				2.90 (m, 2H), 2.28 - 2.38 (m, 1H), 2.12 - 2.21 (m, 1H), 1.91 - 2.10 (m, 5H), 1.84 (s, 3H), 1.32 (m, 3H)
576	ácido ((5- (((3S,6S,9aS)-3-(3-(4- etilpiridin-3- il)azetidina-1- carbonil)-5- oxooctahidro-1H- pirrolo[1,2-a]azepin- 6- il)carbamoil)benzo[b]t iofen-2- il)metil)fosfónico		611.2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.82 - 8.67 (m, 1H), 8.50 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.23 - 8.14 (m, 1H), 7.87 - 7.79 (m, 1H), 7.78 - 7.64 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 4.69 - 4.62 (m, 1H), 4.60 - 4.50 (m, 2H), 4.48 - 4.40 (m, 1H), 4.38 - 4.25 (m, 2H), 4.16 - 4.08 (m, 2H), 3.41 - 3.35 (m, 2H), 2.83 - 2.72 (m, 2H), 2.38 - 2.28 (m, 1H), 2.22 - 2.12 (m, 1H), 2.04 - 1.90 (m, 5H), 1.84 (t, J = 13.2 Hz, 3H), 1.41 - 1.34 (m, 3H)
577	ácido ((2- (((3S,6S,9aS)-3-(3-(6- fluoro-4-metoxipiridin- 3-il)azetidina-1- carbonil)-5- oxooctahidro-1H- pirrolo[1,2-a]azepin- 6- il)carbamoil)benzo[b]t iofen-5- il)metil)fosfónico		630.9	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.03 - 7.93 (m, 2H), 7.85 (s, 2H), 7.43 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.83 - 4.78 (m, 1H), 4.77 - 4.70 (m, 1H), 4.68 - 4.55 (m, 2H), 4.39 (t, J = 8.2 Hz, 1H),

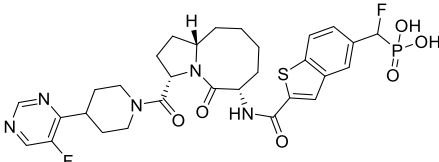
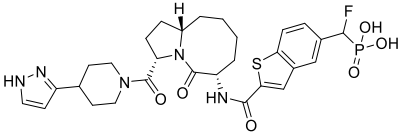
				4.31 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 4.18 - 4.10 (m, 2H), 3.97 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 3.29 - 3.21 (m, 2H), 2.34 - 2.27 (m, 1H), 1.98 - 1.83 (m, 9H)
578	ácido ((2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(2-fluoro-4-metoxipiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		630.9	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.00 - 7.80 (m, 1H), 7.71 - 7.43 (m, 3H), 7.23 - 7.07 (m, 1H), 6.73 - 6.40 (m, 1H), 4.62 (d, J = 3.2 Hz, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.42 - 4.25 (m, 4H), 4.16 - 4.09 (m, 1H), 3.93 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 3.81 (s, 1H), 3.73 (s, 1H), 3.15 - 3.01 (m, 1H), 2.22 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 2.10 - 1.79 (m, 6H), 1.78 - 1.62 (m, 2H), 1.36 - 1.21 (m, 1H)
579	ácido (fluoro(2-(((3S,6S,10aS)-5-oxo-3-(4-(piridin-2-il)piperidina-1-carbonil)decahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		643.5	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.72 - 8.27 (m, 2H), 8.08 - 8.02 (m, 1H), 8.01 - 7.66 (m, 4H), 7.60 - 7.51 (m, 1H), 5.92 - 5.65 (m, 1H), 5.09 - 4.92 (m, 2H), 4.67 (m, 1H), 4.50 - 4.26 (m, 2H), 3.30 - 3.23 (m, 2H), 2.81 (m, 1H),

				2.39 - 2.14 (m, 3H), 2.12 - 1.91 (m, 8H), 1.90 - 1.74 (m, 3H), 1.73 - 1.61 (m, 2H)
580	ácido ((2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-fluoro-2-metilpiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		615.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.70 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 8.37 - 8.31 (m, 1H), 8.16 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 3.2, 8.4 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.35 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.21 - 7.13 (m, 1H), 4.77 - 4.62 (m, 2H), 4.57 - 4.50 (m, 1H), 4.48 - 4.45 (m, 1H), 4.39 - 4.25 (m, 2H), 4.23 - 4.15 (m, 2H), 3.11 (s, 1H), 3.06 (s, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.20 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 2.03 - 1.94 (m, 2H), 1.84 - 1.66 (m, 7H)
581	ácido (fluoro(2-(((3S,6S,10aS)-3-(6-(5-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-5,7-dioxo-4,6-diazaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		731.9	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.87 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.28 - 8.20 (m, 2H), 8.03 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.53 (m, 1H), 6.68 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.92 - 5.74 (m, 1H), 5.31 (m, 1H), 4.93 (m, 1H), 4.37 - 4.32 (m, 1H), 3.43 (s, 3H), 2.36 (m, 2H),

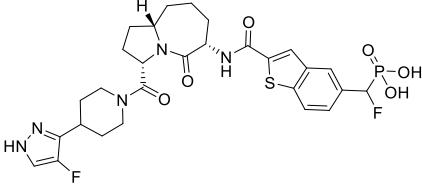
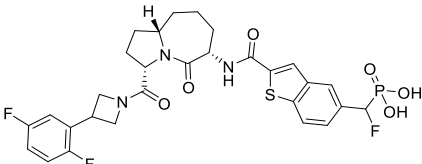
				2.22 - 2.14 (m, 1H), 2.09 (m, 1H), 1.95 - 1.82 (m, 5H), 1.80 - 1.69 (m, 3H), 1.66 (s, 1H), 1.61 - 1.52 (m, 1H), 1.45 - 1.36 (m, 2H)
582	ácido (fluoro(2-(((3S,6S,9aS)-3-(4-(5-fluoropirimidin-4-il)piperidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		647.9	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.93 (s, 1H), 8.76 - 8.53 (m, 1H), 8.05 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.87 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.77 - 5.54 (m, 1H), 5.18 - 5.02 (m, 1H), 4.73 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.61 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 4.21 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.12 - 4.03 (m, 1H), 3.49 - 3.35 (m, 2H), 2.96 - 2.82 (m, 1H), 2.38 - 2.27 (m, 1H), 2.24 - 2.14 (m, 1H), 2.06 - 2.01 (m, 3H), 1.91 (d, J = 3.2 Hz, 7H), 1.86 - 1.76 (m, 2H)
583	ácido (fluoro(2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(5-fluoropirimidin-4-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		620.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.09 - 9.06 (m, 1H), 8.82 - 8.75 (m, 2H), 8.24 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 8.05 - 7.96 (m, 2H), 7.53 (d, J = 8.4 Hz, 1H),

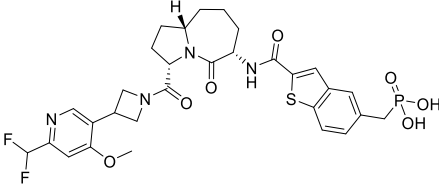
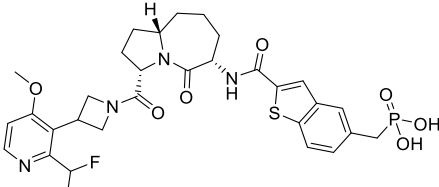
				5.89 - 5.76 (m, 1H), 4.66 - 4.55 (m, 2H), 4.45 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.30 - 4.14 (m, 3H), 4.07 - 3.98 (m, 2H), 2.22 - 2.16 (m, 1H), 2.02 - 1.93 (m, 2H), 1.85 - 1.72 (m, 7H)
584	ácido ((2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(1-metil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirroló[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		613.2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.47 - 8.26 (m, 1H), 8.06 - 7.50 (m, 4H), 7.47 - 7.32 (m, 1H), 6.70 - 6.29 (m, 1H), 4.84 - 4.68 (m, 2H), 4.61 - 4.54 (m, 1H), 4.52 - 4.30 (m, 2H), 4.20 (s, 1H), 4.14 - 3.98 (m, 3H), 3.84 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.28 - 3.18 (m, 2H), 2.39 - 2.25 (m, 1H), 2.20 - 2.08 (m, 2H), 2.08 - 1.90 (m, 4H), 1.89 - 1.70 (m, 3H)
585	ácido ((2-(((3S,6S,9S,10aR)-3-(3-(4-fluoropiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-9-metil-5-oxodecahidropirroló[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		629.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.76 - 8.53 (m, 3H), 8.18 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.90 (m, 1H), 7.81 - 7.73 (m, 1H), 7.45 - 7.30 (m, 2H), 4.89 - 4.53 (m, 3H), 4.33 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 4.24 (s, 1H), 4.12 -

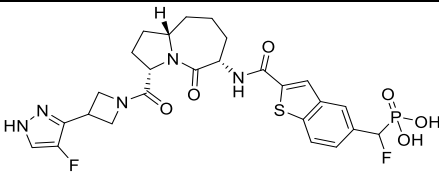
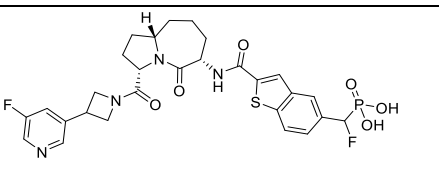
				4.06 (m, 2H), 3.13 - 3.05 (m, 2H), 2.27 - 2.18 (m, 1H), 2.03 - 1.81 (m, 5H), 1.76 - 1.59 (m, 4H), 1.31 - 1.20 (m, 1H), 0.95 (d, J = 6.8 Hz, 3H)
586	ácido (fluoro(2- (((3S,6S,10aS)-3-(6- (1-isopropil-2-oxo-1,2- dihidropiridin-4-il)-5,7- dioxo-4,6- diazaspiro[2.4]hepta no-4-carbonil)-5- oxodecahidropirrol[1, 2-a]azocin-6- il)carbamoil)benzo[b]t iofen-5- il)metil)fosfónico		742.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.15 - 8.08 (m, 1H), 8.03 - 7.87 (m, 2H), 7.82 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.60 - 7.52 (m, 1H), 6.84 - 6.62 (m, 2H), 5.90 - 5.70 (m, 1H), 5.61 - 5.50 (m, 1H), 5.20 - 5.05 (m, 2H), 4.53 - 4.42 (m, 1H), 2.63 - 2.53 (m, 1H), 2.43 - 2.23 (m, 3H), 2.10 - 1.93 (m, 5H), 1.92 - 1.76 (m, 3H), 1.76 - 1.58 (m, 2H), 1.58 - 1.33 (m, 8H)
587	ácido (fluoro(2- (((3S,6S,10aS)-3-(4- (4-fluoro-1H-pirazol-3- il)piperidina-1- carbonil)-5- oxodecahidropirrol[1, 2-a]azocin-6- il)carbamoil)benzo[b]t iofen-5- il)metil)fosfónico		650.4	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.10 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.48 - 7.39 (m, 1H), 5.91 - 5.75 (m, 1H), 5.08 - 5.02 (m, 1H), 4.99 - 4.91 (m, 3H), 4.53 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.46 - 4.42 (m, 1H), 4.20 (t, J

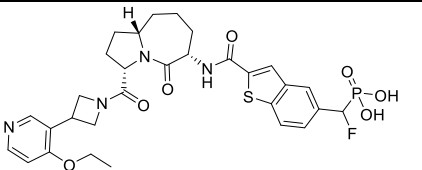
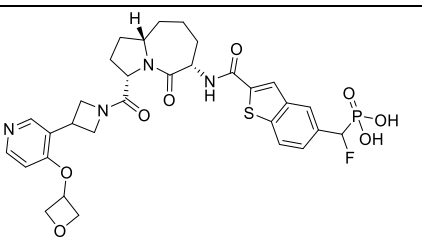
				= 12.8 Hz, 1H), 3.11 - 3.02 (m, 1H), 2.84 (t, J = 12.8 Hz, 1H), 2.35 - 2.17 (m, 3H), 2.06 - 1.94 (m, 7H), 1.87 - 1.74 (m, 3H), 1.67 (d, J = 12.0 Hz, 2H)
588	ácido (fluoro(2-(((3S,6S,10aS)-3-(4-(5-fluoropirimidin-4-il)piperidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		662.0	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) 8.94 - 8.83 (m, 1H), 8.59 (dd, J = 1.8, 17.6 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.93 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.62 - 7.52 (m, 1H), 5.95 - 5.69 (m, 1H), 5.06 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 5.00 (s, 1H), 4.67 - 4.54 (m, 1H), 4.51 - 4.38 (m, 1H), 4.28 (t, J = 13.2 Hz, 1H), 3.51 - 3.36 (m, 2H), 2.94 - 2.83 (m, 1H), 2.41 - 2.10 (m, 4H), 2.09 - 1.95 (m, 5H), 1.90 (s, 2H), 1.86 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 1.68 (d, J = 10.8 Hz, 2H)
589	ácido ((2-(((3S,6S,10aS)-3-(4-(1H-pirazol-3-il)piperidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)fosfónico		632.3	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.10 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.96 - 7.90 (m, 1H), 7.68 - 7.63 (m, 1H), 7.58 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.34 - 6.25 (m, 1H), 5.90 -

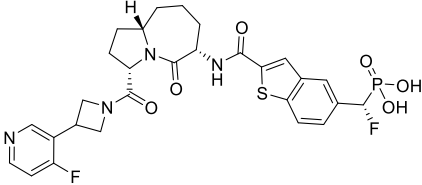
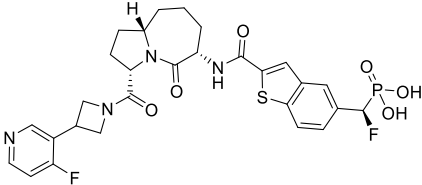
				5.72 (m, 1H), 5.09 - 4.99 (m, 1H), 4.99 - 4.90 (m, 3H), 4.59 - 4.50 (m, 1H), 4.48 - 4.42 (m, 1H), 4.27 - 4.14 (m, 1H), 3.14 - 2.98 (m, 1H), 2.90 - 2.77 (m, 1H), 2.42 - 2.16 (m, 3H), 2.12 - 1.91 (m, 7H), 1.89 - 1.77 (m, 2H), 1.73 - 1.56 (m, 3H)
590	ácido (fluoro(2- (((3S,6S,10aS)-5-oxo- 3-(4-(pirimidin-4- il)piperidina-1- carbonil)decahidropir- olo[1,2-a]azocin-6- il)carbamoil)benzo[b]t- iofen-5- il)metil)fosfónico		644.2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 9.04 (d, J = 19.2 Hz, 1H), 8.73 - 8.56 (m, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.01 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.93 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.63 - 7.56 (m, 1H), 7.47 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.92 - 5.71 (m, 1H), 5.10 - 5.03 (m, 2H), 4.70 - 4.57 (m, 1H), 4.54 - 4.40 (m, 1H), 4.36 - 4.21 (m, 1H), 3.52 - 3.34 (m, 2H), 3.05 (tdd, J = 4.0, 7.6, 11.6 Hz, 1H), 2.92 - 2.76 (m, 1H), 2.38 - 2.16 (m, 3H), 2.11 - 1.92 (m, 7H), 1.90 - 1.74 (m, 3H), 1.73 - 1.61 (m, 2H)

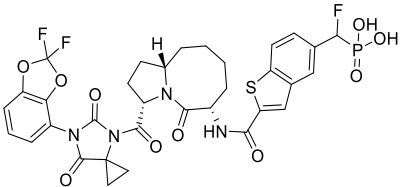
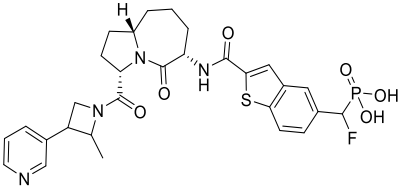
591	ácido (fluoro(2-(((3S,6S,9aS)-3-(4-(4-fluoro-1H-pirazol-3-il)piperidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		636.4 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.07 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.94 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.47 - 7.43 (m, 1H), 5.91 - 5.75 (m, 1H), 5.10 - 5.03 (m, 1H), 4.98 - 4.90 (m, 2H), 4.74 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.55 - 4.51 (m, 1H), 4.16 - 4.02 (m, 2H), 3.10 - 3.02 (m, 1H), 2.89 - 2.80 (m, 1H), 2.34 - 2.29 (m, 1H), 2.24 - 2.14 (m, 1H), 2.09 - 1.90 (m, 8H), 1.84 - 1.73 (m, 3H)
592	ácido ((2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(2,5-difluorofenil)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)fosfónico		636.1 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.13 - 8.01 (m, 2H), 7.97 - 7.94 (m, 1H), 7.59 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.50 - 7.20 (m, 1H), 7.19 - 6.98 (m, 2H), 5.89 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.93 - 4.91 (m, 1H), 4.75 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.70 - 4.54 (m, 2H), 4.42 - 4.32 (m, 1H), 4.25 - 4.12 (m, 1H), 4.10 - 4.05 (m, 2H), 2.39 - 2.25 (m, 1H), 2.20 - 2.11 (m, 1H), 2.11 -

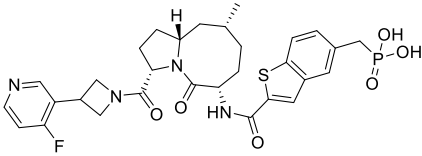
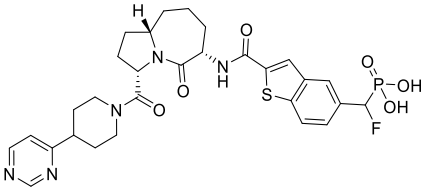
				2.03 (m, 2H), 2.03 - 1.98 (m, 1H), 1.98 - 1.88 (m, 3H), 1.88 - 1.78 (m, 2H)
593	ácido ((2- (((3S,6S,9aS)-3-(3-(6- (difluorometil)-4- metoxipiridin-3- il)azetidina-1- carbonil)-5- oxooctahidro-1H- pirrolo[1,2-a]azepin- 6- il)carbamoil)benzo[b]t iofen-5- il)metil)fosfónico		663.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.46 - 8.42 (m, 1H), 8.01 - 7.95 (m, 1H), 7.85 - 7.81 (m, 2H), 7.43 - 7.38 (m, 2H), 6.89-6.60 (m, 1H), 4.73 - 4.65 (m, 3H), 4.59 - 4.33 (m, 2H), 4.14 - 4.12 (m, 2H), 4.04 - 4.03 (m, 3H), 3.76 - 3.56 (m, 1H), 3.31 - 3.27 (m, 2H), 2.30 - 2.29 (m, 1H), 2.09 - 2.06 (m, 2H), 1.98 - 1.82 (m, 7H)
594	ácido ((2- (((3S,6S,9aS)-3-(3-(2- (difluorometil)-4- metoxipiridin-3- il)azetidina-1- carbonil)-5- oxooctahidro-1H- pirrolo[1,2-a]azepin- 6- il)carbamoil)benzo[b]t iofen-5- il)metil)fosfónico		663.3	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.47 - 8.45 (m, 1H), 8.01 - 7.99 (m, 1H), 7.86 - 7.84 (m, 2H), 7.44 - 7.36 (m, 2H), 7.37-6.85 (m, 1 H), 4.75 - 4.73 (m, 2H), 4.58 - 4.52 (m, 2H), 4.51 - 4.22 (m, 3H), 4.17 - 4.08 (m, 4H), 3.28 - 3.23 (m, 2H), 2.34 - 2.33 (m, 1H), 1.98 - 1.85 (m, 9H)

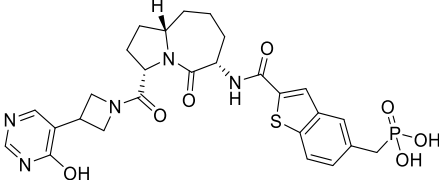
595	ácido (fluoro(2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-fluoro-1H-pirazol-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		608.5 ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.08 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.97 - 7.94 (m, 1H), 7.60 - 7.50 (m, 2H), 5.90 - 5.76 (m, 1H), 4.75 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 4.64 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.59 - 4.56 (m, 1H), 4.56 - 4.33 (m, 2H), 4.14 - 4.04 (m, 2H), 2.34 - 2.27 (m, 1H), 2.17 - 2.06 (m, 2H), 2.00 - 1.83 (m, 7H)
596	ácido (fluoro(2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(5-fluoropiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		619.0 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.82-8.76 (m, 1H), 8.50 - 8.42 (m, 2H), 8.25 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 8.07 - 7.96 (m, 2H), 7.88 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.92 - 5.75 (m, 1H), 4.80 - 4.60 (m, 2H), 4.47 - 4.38 (m, 2H), 4.31 - 4.22 (m, 2H), 4.00 (s, 1H), 3.90 (s, 1H), 2.22 - 2.16 (m, 1H), 2.08 - 1.93 (m, 2H), 1.90 - 1.80 (m, 3H), 1.79 - 1.59 (m, 4H)

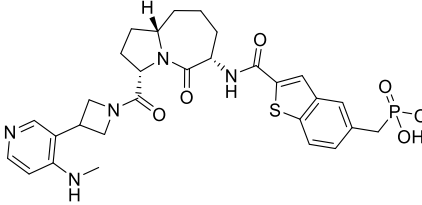
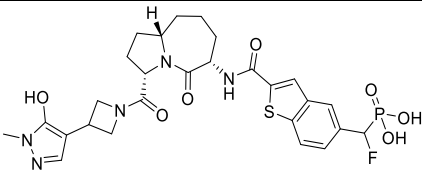
597	ácido ((2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-etoxipiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)fosfónico		645.3 ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.36 - 8.21 (m, 2H), 8.00 - 7.88 (m, 1H), 7.84 (t, J = 9.2 Hz, 2H), 7.69 - 7.49 (m, 1H), 7.38 - 7.24 (m, 1H), 5.87 - 5.61 (m, 1H), 4.81 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.74 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.68 - 4.57 (m, 1H), 4.54 - 4.47 (m, 1H), 4.45 - 4.36 (m, 1H), 4.35 - 4.29 (m, 2H), 4.21 - 3.97 (m, 3H), 2.39 - 2.25 (m, 1H), 2.20 - 2.06 (m, 2H), 2.03 - 1.78 (m, 7H), 1.55 - 1.45 (m, 3H)
598	ácido (fluoro(2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-(oxetan-3-iloxi)piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		673.4 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.81 - 8.58 (m, 3H), 8.29 - 8.14 (m, 1H), 8.07 - 7.90 (m, 2H), 7.52 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.21 - 7.07 (m, 1H), 5.91 - 5.74 (m, 1H), 5.66 - 5.55 (m, 1H), 5.04 - 4.92 (m, 2H), 4.77 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 4.68 - 4.59 (m, 3H), 4.49 - 4.36 (m, 2H), 4.31 - 4.09 (m, 3H), 3.99 (s, 1H), 2.27 - 2.11 (m, 1H),

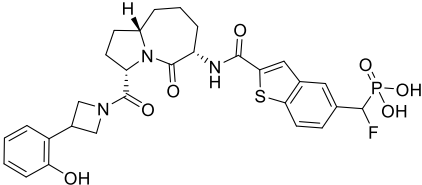
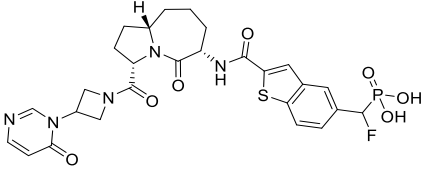
				2.08 - 1.93 (m, 2H), 1.90 - 1.75 (m, 4H), 1.74 - 1.51 (m, 3H)
599	ácido ((S)-fluoro(2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-fluoropiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		619.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.74 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 8.68 (dd, J = 2.0, 10.4 Hz, 1H), 8.57 - 8.49 (m, 1H), 8.20 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.93 - 7.85 (m, 2H), 7.51 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.36 - 7.28 (m, 1H), 5.54 - 5.35 (m, 1H), 4.82 - 4.57 (m, 2H), 4.54 - 4.35 (m, 2H), 4.34 - 4.22 (m, 1H), 4.16 - 4.02 (m, 2H), 4.00 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 2.24 - 2.15 (m, 1H), 2.09 - 1.92 (m, 2H), 1.90 - 1.75 (m, 4H), 1.75 - 1.60 (m, 3H)
600	ácido ((R)-fluoro(2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-fluoropiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		619.1	¹ H NMR (400 MHz, D ₂ O) δ 8.85 - 8.65 (m, 1H), 8.59 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.95 - 7.83 (m, 3H), 7.74 - 7.63 (m, 1H), 7.56 - 7.49 (m, 1H), 5.85 - 5.67 (m, 1H), 4.72 - 4.68 (m, 1H), 4.52 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.49 - 4.39 (m, 2H), 4.36 - 4.20 (m, 2H), 4.20 -

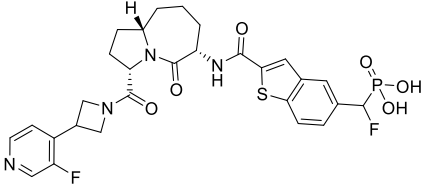
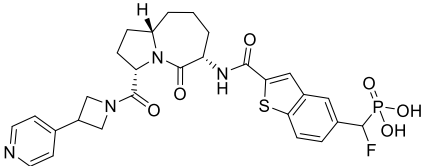
				4.10 (m, 1H), 4.09 - 4.02 (m, 1H), 2.32 - 2.22 (m, 1H), 2.17 - 2.09 (m, 1H), 2.07 - 2.02 (m, 1H), 1.98 - 1.89 (m, 2H), 1.88 - 1.74 (m, 4H), 1.72 - 1.65 (m, 1H)
601	ácido ((2- (((3S,6S,10aS)-3-(6- (2,2- difluorobenzo[d][1,3] dioxol-4-il)-5,7-dioxo- 4,6- diazaspiro[2.4]hepta no-4-carbonil)-5- oxodecahidropirrol[1, 2-a]azocin-6- il)carbamoil)benzo[b]t iofen-5- il)fluorometil)fosfónico		763.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.11 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.95 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.40 - 7.23 (m, 3H), 5.92 - 5.70 (m, 1H), 5.57 (dd, J = 8.0, 9.2 Hz, 1H), 5.05 (dd, J = 4.8, 11.2 Hz, 1H), 4.49 (dd, J = 8.8, 10.2 Hz, 1H), 2.66 - 2.53 (m, 1H), 2.52 - 2.41 (m, 1H), 2.40 - 2.26 (m, 2H), 2.15 - 1.93 (m, 6H), 1.93 - 1.78 (m, 3H), 1.77 - 1.60 (m, 2H), 1.55 - 1.49 (m, 1H)
602	ácido (fluoro(2- (((3S,6S,9aS)-3-(2- metil-3-(piridin-3- il)azetidina-1- carbonil)-5- oxooctahidro-1H- pirrol[1,2-a]azepin- 6- il)carbamoil)benzo[b]t iofen-5- il)metil)fosfónico		615.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.77 - 8.61 (m, 2H), 8.60 - 8.44 (m, 1H), 8.12 - 7.97 (m, 2H), 7.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.80 - 7.68 (m, 1H), 7.66 - 7.55 (m, 1H), 5.91 - 5.64 (m,

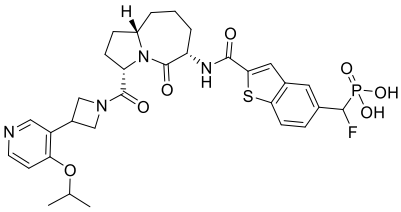
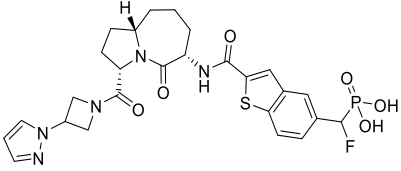
				1H), 4.79 - 4.72 (m, 1H), 4.66 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.60 - 4.35 (m, 3H), 4.17 - 4.05 (m, 1H), 3.64 - 3.59 (m, 1H), 2.42 - 2.25 (m, 1H), 2.23 - 2.04 (m, 3H), 2.01 - 1.76 (m, 6H), 1.69 - 1.55 (m, 3H)
603	ácido ((2-(((3S,6S,9R,10aR)-3-(3-(4-fluoropiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-9-metil-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		629.4	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.83 - 8.67 (m, 2H), 8.61 - 8.54 (m, 1H), 8.20 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.92 - 7.89 (m, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.45 - 7.32 (m, 2H), 4.97 - 4.80 (m, 2H), 4.63 - 4.56 (m, 1H), 4.36 - 4.30 (m, 3H), 4.12 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 3.13 - 3.04 (m, 2H), 2.22 - 2.13 (m, 1H), 2.10 - 1.97 (m, 2H), 1.88 - 1.64 (m, 6H), 1.51 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 1.32 - 1.24 (m, 1H), 0.95 (d, J = 6.0 Hz, 3H)
604	ácido (fluoro(2-(((3S,6S,9aS)-5-oxo-3-(4-(pirimidin-4-il)piperidina-1-carbonil)octahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		630.2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 9.07 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.67 (dd, J = 5.6, 17.2 Hz, 1H), 8.11 - 7.90 (m, 3H), 7.64 - 7.47 (m, 2H), 5.94 -

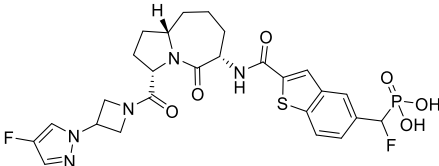
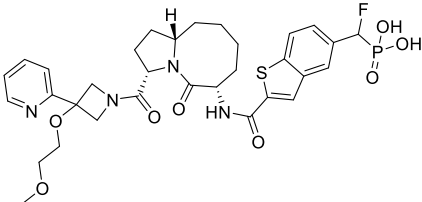
				5.73 (m, 1H), 5.08 (m, 1H), 4.74 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.67 - 4.56 (m, 1H), 4.20 (t, J = 13.6 Hz, 1H), 4.08 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.39 - 3.33 (m, 1H), 3.16 - 3.00 (m, 1H), 2.85 (m, 1H), 2.37 - 2.16 (m, 2H), 2.09 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 2.06 - 1.97 (m, 4H), 1.96 - 1.90 (m, 3H), 1.89 - 1.80 (m, 3H), 1.80 - 1.69 (m, 1H)
605	ácido ((2- (((3S,6S,9aS)-3-(3-(4- hidroxipirimidin-5- il)azetidina-1- carbonil)-5- oxooctahidro-1H- pirrolo[1,2-a]azepin- 6- il)carbamoil)benzo[b]t iofen-5- il)metil)fosfónico		600.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d ₆) δ 8.70 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.16 (m, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.91 (m, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.40 - 7.32 (m, 1H), 4.69 - 4.54 (m, 2H), 4.43 (m, 1H), 4.35 - 4.28 (m, 1H), 4.10 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 3.98 - 3.92 (m, 2H), 3.79 - 3.75 (m, 1H), 3.15 - 3.06 (m, 2H), 2.26 - 2.13 (m, 1H), 2.09 - 1.92 (m, 2H), 1.91 - 1.58 (m, 7H)

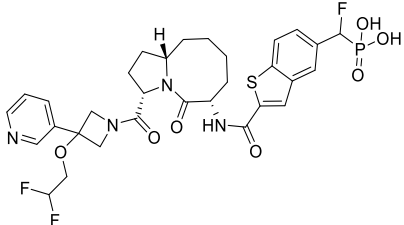
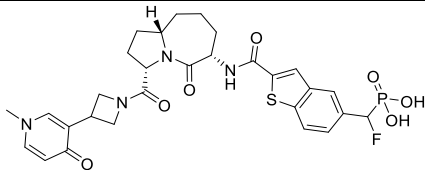
606	ácido ((2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-(metilamino)piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		612.4 ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.22 - 8.09 (m, 2H), 8.03 - 7.94 (m, 1H), 7.88 - 7.82 (m, 2H), 7.45 - 7.41 (m, 1H), 6.95 - 6.89 (m, 1H), 4.75 - 4.67 (m, 2H), 4.63 - 4.56 (m, 1H), 4.55 - 4.51 (m, 1H), 4.45-4.38 (m, 1H), 4.11 - 4.06 (m, 1H), 4.05 - 3.99 (m, 1H), 3.97 - 3.90 (m, 1H), 3.28 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 3.22 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 3.03 (s, 3H), 2.36 - 2.27 (m, 1H), 2.18 - 2.07 (m, 2H), 2.02 - 1.79 (m, 7H)
607	ácido (fluoro(2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(5-hidroxi-1-metil-1H-pirazol-4-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		620.0 ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.09 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.96 (d, J = 3.6, 8.8 Hz, 1H), 7.81 - 7.64 (m, 1H), 7.61 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.94 - 5.74 (m, 1H), 4.78 - 4.74 (m, 1H), 4.62 - 4.50 (m, 2H), 4.47 - 4.35 (m, 1H), 4.34 - 4.25 (m, 1H), 4.08 (s, 1H), 4.03 - 3.92 (m, 1H), 3.79 - 3.70 (m, 1H), 3.53 (d, J

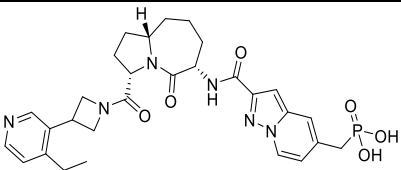
				= 10.0 Hz, 3H), 2.36 - 2.27 (m, 1H), 2.18 - 2.07 (m, 2H), 2.07 - 1.98 (m, 2H), 1.98 - 1.92 (m, 2H), 1.92 - 1.81 (m, 3H)
608	ácido (fluoro(2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(2-hidroxifenil)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirroló[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		616.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.73 - 8.70 (m, 1H), 8.18 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 7.93 - 7.83 (m, 2H), 7.55 - 7.45 (m, 1H), 7.23 - 7.29 (m, 1H), 7.07 - 7.00 (m, 1H), 6.88 - 6.70 (m, 2H), 5.54 - 5.34 (m, 1H), 4.74 - 4.42 (m, 3H), 4.40 - 4.11 (m, 2H), 4.01 - 3.91 (m, 3H), 2.24 - 2.13 (m, 1H), 2.07 - 1.91 (m, 2H), 1.89 - 1.77 (m, 3H), 1.75 - 1.63 (m, 4H)
609	ácido (fluoro(2-(((3S,6S,9aS)-5-oxo-3-(3-(6-oxopirimidin-1(6H)-il)azetidina-1-carbonil)octahidro-1H-pirroló[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		617.8	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.74 - 8.40 (m, 1H), 8.10 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.97 - 7.94 (m, 2H), 7.59 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.54 - 6.44 (m, 1H), 5.93 - 5.73 (m, 1H), 5.44 - 5.12 (m, 1H), 4.82 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.77 - 4.70 (m, 2H), 4.58 -

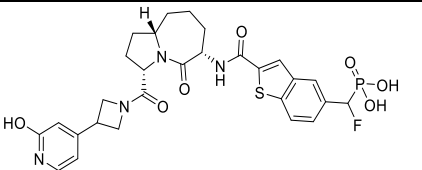
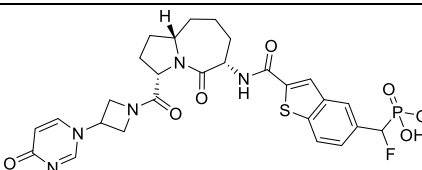
				4.33 (m, 3H), 4.07 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 2.37 - 2.25 (m, 1H), 2.20 - 1.99 (m, 4H), 1.98 - 1.75 (m, 5H)
610	ácido (fluoro(2- (((3S,6S,9aS)-3-(3-(3- fluoropiridin-4- il)azetidina-1- carbonil)-5- oxooctahidro-1H- pirrolo[1,2-a]azepin- 6- il)carbamoil)benzo[b]t iofen-5- il)metil)fosfónico		618.9	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 8.43 - 8.38 (m, 1H), 8.25 - 8.23 (m, 1H), 8.04 - 7.97 (m, 2H), 7.59 - 7.48 (m, 2H), 5.89 - 5.76 (m, 1H), 4.65 - 4.62 (m, 1H), 4.43 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.32 - 4.25 (m, 2H), 4.12 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.98 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 2.19 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 1.97 - 1.94 (m, 2H), 1.85 - 1.80 (m, 3H), 1.77 - 1.72 (m, 4H)
611	ácido (fluoro(2- (((3S,6S,9aS)-5-oxo- 3-(3-(piridin-4- il)azetidina-1- carbonil)octahidro-1H- pirrolo[1,2-a]azepin- 6- il)carbamoil)benzo[b]t iofen-5- il)metil)fosfónico		601.4	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.80 - 8.67 (m, 1H), 8.56 - 8.53 (m, 1H), 8.51 - 8.46 (m, 1H), 8.20 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.52 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 13.2 Hz, 2H), 5.55 - 5.34 (m,

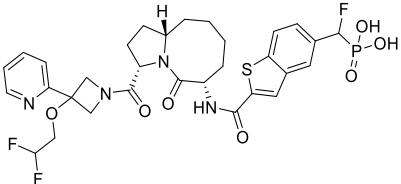
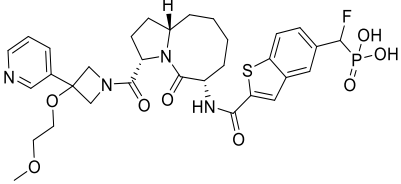
				1H), 4.82 - 4.59 (m, 2H), 4.44 - 4.38 (m, 1H), 4.30 - 4.20 (m, 2H), 3.99 (s, 1H), 3.91 - 3.85 (m, 2H), 2.22 - 2.12 (m, 1H), 2.03 - 1.93 (m, 2H), 1.85 - 1.81 (m, 4H), 1.74 - 1.69 (m, 2H), 1.64 (d, J = 9.6 Hz, 1H)
612	ácido (fluoro(2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-isopropoxipiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirroló[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		659.3	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.35 - 8.17 (m, 2H), 8.07 - 7.76 (m, 3H), 7.66 - 7.50 (m, 1H), 7.42 - 7.25 (m, 1H), 5.90 - 5.65 (m, 1H), 5.08 - 5.00 (m, 1H), 4.84 - 4.72 (m, 2H), 4.64 - 4.48 (m, 2H), 4.35 - 4.27 (m, 1H), 4.16 - 3.88 (m, 3H), 2.38 - 2.25 (m, 1H), 2.20 - 2.06 (m, 2H), 2.05 - 1.78 (m, 7H), 1.53 - 1.37 (m, 6H)
613	ácido ((2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(1H-pirazol-1-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirroló[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)fosfónico		590.3	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.15 - 7.98 (m, 2H), 7.93 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 7.69 - 7.50 (m, 2H), 6.37 - 6.30 (m, 1H), 5.73 - 5.56 (m, 1H), 5.38 - 5.25 (m, 1H), 4.97 - 4.93 (m, 1H), 4.74 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.63 -

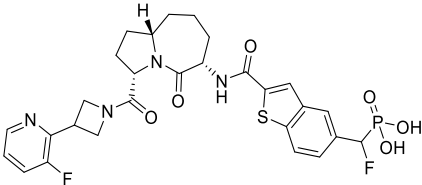
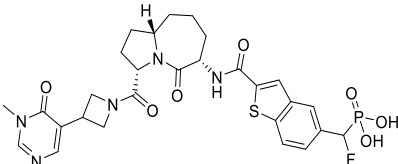
				4.53 (m, 2H), 4.53 - 4.40 (m, 1H), 4.38 - 4.24 (m, 1H), 4.07 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 2.19 - 2.07 (m, 2H), 2.07 - 2.00 (m, 2H), 1.99 - 1.90 (m, 2H), 1.90 - 1.76 (m, 4H)
614	ácido (fluoro(2- (((3S,6S,9aS)-3-(3-(4- fluoro-1H-pirazol-1- il)azetidina-1- carbonil)-5- oxooctahidro-1H- pirrolo[1,2-a]azepin- 6- il)carbamoil)benzo[b]t iofen-5- il)metil)fosfónico		608.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.08 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.98 - 7.93 (m, 1H), 7.85 - 7.67 (m, 1H), 7.62 - 7.54 (m, 1H), 7.54 - 7.42 (m, 1H), 5.91 - 5.75 (m, 1H), 5.22 - 5.14 (m, 1H), 4.94 - 4.90 (m, 1H), 4.83 - 4.67 (m, 2H), 4.55 (m, 1H), 4.51 - 4.38 (m, 1H), 4.35 - 4.23 (m, 1H), 4.11 - 4.02 (m, 1H), 2.36 - 2.24 (m, 1H), 2.08 (m, 2H), 2.05 - 1.99 (m, 2H), 1.98 - 1.90 (m, 2H), 1.90 - 1.79 (m, 3H)
615	ácido (fluoro(2- (((3S,6S,10aS)-3-(3- (2-metoxietoxi)-3- (piridin-2-il)azetidina- 1-carbonil)-5- oxodecahidropirrolo[1, 2-a]azocin-6- il)carbamoil)benzo[b]t iofen-5- il)metil)fosfónico		689.1	¹ H NMR (400 MHz, D ₂ O) δ 8.73 - 8.55 (m, 1H), 8.34 - 8.21 (m, 1H), 8.20 - 8.03 (m, 1H), 8.02 - 7.81 (m, 1H), 7.78 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.69 - 7.60 (m, 2H), 7.51 -

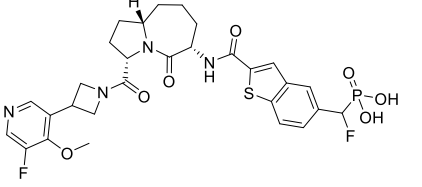
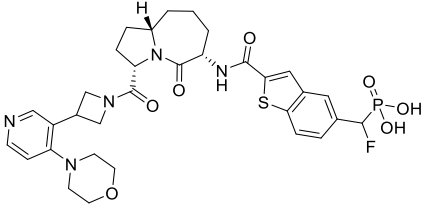
				7.38 (m, 1H), 5.81 - 5.62 (m, 1H), 4.97 - 4.93 (m, 1H), 4.80 - 4.79 (m, 2H), 4.54 - 4.45 (m, 2H), 4.44 - 4.28 (m, 2H), 3.64 - 3.35 (m, 4H), 3.31 - 3.09 (m, 3H), 2.36 - 2.12 (m, 2H), 2.02 - 1.73 (m, 7H), 1.71 - 1.58 (m, 2H), 1.58 - 1.45 (m, 1H)
616	ácido ((2- (((3S,6S,10aS)-3-(3- (2,2-difluoroetoxi)-3- (piridin-3-il)azetidina- 1-carbonil)-5- oxodecahidropirrol[1, 2-a]azocin-6- il)carbamoil)benzo[b]t iofen-5- il)fluorometil)fosfónico		695.2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.90 - 8.80 (m, 1H), 8.73 - 8.61 (m, 1H), 8.49 - 8.36 (m, 1H), 8.07 - 7.95 (m, 2H), 7.94 - 7.77 (m, 2H), 7.61 - 7.53 (m, 1H), 6.17 - 5.95 (m, 1H), 5.90 - 5.70 (m, 1H), 5.05 - 4.94 (m, 2H), 4.70 - 4.59 (m, 1H), 4.52 - 4.23 (m, 4H), 3.70 - 3.56 (m, 2H), 2.36 - 2.16 (m, 2H), 2.13 - 1.76 (m, 8H), 1.74 - 1.56 (m, 2H)
617	ácido (fluoro(2- (((3S,6S,9aS)-3-(3-(1- metil-4-oxo-1,4- dihidropiridin-3- il)azetidina-1- carbonil)-5- oxooctahidro-1H- pirrolo[1,2-a]azepin- 6- il)carbamoil)benzo[b]t		631.2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.19 (s, 1H), 7.84 - 7.80 (m, 1H), 7.61 - 7.46 (m, 2H), 7.45 - 7.36 (m, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.86 - 5.74 (m, 1H),

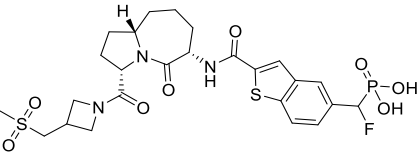
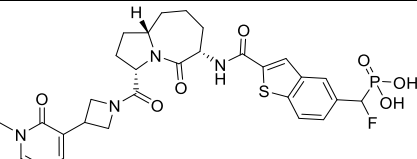
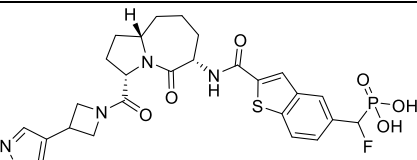
	iofen-5-il)metil)fosfónico			5.73 - 5.59 (m, 1H), 4.78 - 4.70 (m, 1H), 4.61 - 4.42 (m, 2H), 4.25 (m, 2H), 4.22 - 4.08 (m, 2H), 4.01 - 3.90 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.40 - 2.30 (m, 1H), 2.22 - 2.13 (m, 2H), 2.05 - 2.00 (m, 2H), 2.00 - 1.91 (m, 2H), 1.89 - 1.79 (m, 2H), 1.75 - 1.60 (m, 1H)
618	ácido ((2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-etilpiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)fosfónico		595.2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.97 - 8.82 (m, 1H), 8.65 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.51 - 8.41 (m, 1H), 7.91 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.01 - 6.89 (m, 2H), 4.83 - 4.71 (m, 2H), 4.69 - 4.55 (m, 2H), 4.51 - 4.34 (m, 2H), 4.22 - 4.04 (m, 2H), 3.23 - 3.12 (m, 2H), 2.93 - 2.82 (m, 2H), 2.37 - 2.26 (m, 1H), 2.22 - 2.08 (m, 2H), 2.08 - 2.00 (m, 2H), 2.00 - 1.92 (m, 2H), 1.90 - 1.79 (m, 2H), 1.77 - 1.67 (m, 1H), 1.39 - 1.30 (m, 3H)

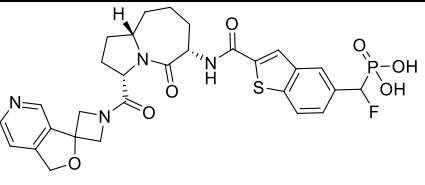
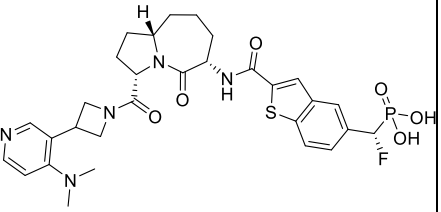
619	ácido (fluoro(2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(2-hidroxipiridin-4-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirroló[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		617.2 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.78 - 8.60 (m, 1H), 8.31 - 8.15 (m, 1H), 8.06 - 7.90 (m, 1H), 7.53 - 7.41 (m, 1H), 7.35 - 7.11 (m, 3H), 6.40 - 6.16 (m, 1H), 5.70 - 5.38 (m, 1H), 4.74 - 4.61 (m, 1H), 4.50 - 4.30 (m, 2H), 4.22 - 4.09 (m, 1H), 4.02 - 3.95 (m, 1H), 3.79 - 3.65 (m, 3H), 2.23 - 2.12 (m, 1H), 2.03 - 1.89 (m, 3H), 1.87 - 1.64 (m, 6H)
620	ácido (fluoro(2-(((3S,6S,9aS)-5-oxo-3-(3-(4-oxopirimidin-1(4H)-il)azetidina-1-carbonil)octahidro-1H-pirroló[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		618.2 ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.81 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 8.60 - 8.48 (m, 1H), 8.11 - 8.05 (m, 1H), 8.05 - 7.99 (m, 1H), 7.98 - 7.91 (m, 1H), 7.60 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.13 - 7.01 (m, 1H), 5.94 - 5.74 (m, 1H), 5.64 - 5.49 (m, 1H), 4.80 - 4.72 (m, 2H), 4.62 - 4.48 (m, 2H), 4.46 - 4.32 (m, 1H), 4.16 - 4.01 (m, 2H), 2.39 - 2.26 (m, 1H), 2.19 - 2.08 (m, 2H), 2.05 - 1.91 (m, 4H),

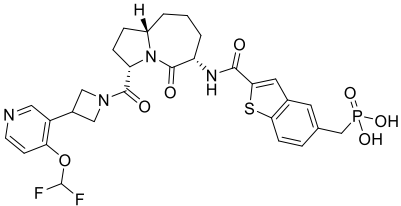
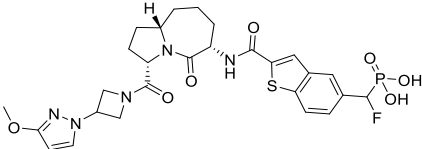
				1.90 - 1.79 (m, 3H)
621	((2-(((3S,6S,10aS)-ácido 3-(3-(2,2-difluoroetoxi)-3-(piridin-2-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)fosfónico		695.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.70 - 8.50 (m, 1H), 8.11 - 7.82 (m, 4H), 7.69 (d, J = 8.4, 1H), 7.61 - 7.52 (m, 1H), 7.46 (d, J = 5.2, 1H), 6.14 - 5.91 (m, 1H), 5.90 - 5.73 (m, 1H), 5.08 - 4.92 (m, 2H), 4.86 - 4.72 (m, 1H), 4.64 - 4.55 (m, 1H), 4.54 - 4.47 (m, 1H), 4.41 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.37 - 4.20 (m, 1H), 3.68 - 3.45 (m, 2H), 2.38 - 2.17 (m, 2H), 2.14 - 1.91 (m, 5H), 1.91 - 1.75 (m, 3H), 1.74 - 1.54 (m, 2H)
622	ácido (fluoro(2-(((3S,6S,10aS)-3-(3-(2-metoxietoxi)-3-(piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		689.2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.96 - 8.82 (m, 1H), 8.69 - 8.35 (m, 2H), 8.10 - 7.96 (m, 2H), 7.93 - 7.75 (m, 2H), 7.63 - 7.53 (m, 1H), 5.87 - 5.66 (m, 1H), 5.06 - 4.95 (m, 1H), 4.70 - 4.60 (m, 1H), 4.59 - 4.38 (m, 3H), 4.38 - 4.15 (m, 2H), 3.62 - 3.45 (m, 4H), 3.37 (s, 3H), 2.37 - 2.17 (m, 2H),

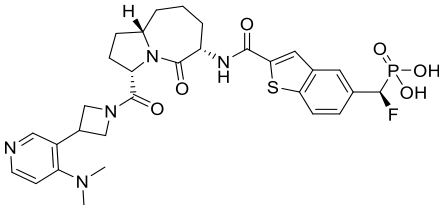
				2.11 - 1.78 (m, 8H), 1.75 - 1.56 (m, 2H)
623	ácido (fluoro(2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(3-fluoropiridin-2-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		619.2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.51 - 8.35 (m, 1H), 8.16 - 7.86 (m, 3H), 7.65 - 7.48 (m, 2H), 7.45 - 7.29 (m, 1H), 5.95 - 5.74 (m, 1H), 4.80 - 4.70 (m, 2H), 4.67 - 4.51 (m, 2H), 4.46 - 4.19 (m, 3H), 4.13 - 4.00 (m, 1H), 2.38 - 2.25 (m, 1H), 2.20 - 1.73 (m, 9H)
624	ácido (fluoro(2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		632.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.36 (s, 1H), 8.08 - 8.01 (m, 2H), 7.94 - 7.80 (m, 2H), 7.68 - 7.58 (m, 1H), 5.75 - 5.59 (m, 1H), 4.75 - 4.70 (m, 2H), 4.58 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.44 - 4.43 (m, 1H), 4.48 - 4.41 (m, 1H), 4.18 - 4.04 (m, 2H), 3.96 - 3.84 (m, 1H), 3.52 (d, J = 13.2 Hz, 3H), 2.33 - 2.24 (m, 1H), 2.10 - 1.99 (m, 3H), 1.98 - 1.86 (m, 4H), 1.83 (dd, J = 0.8, 10.2 Hz, 2H)

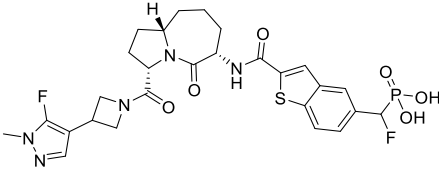
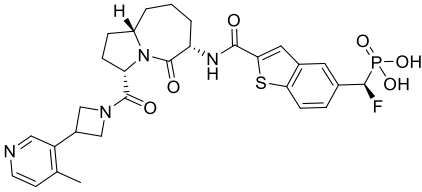
625	ácido (fluoro(2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(5-fluoro-4-metoxipiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		649.2 ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.53 - 8.44 (m, 1H), 8.36 - 8.26 (m, 1H), 8.07 - 8.00 (m, 1H), 8.00 - 7.94 (m, 1H), 7.94 - 7.89 (m, 1H), 7.63 - 7.53 (m, 1H), 5.89 - 5.71 (m, 1H), 4.74 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.64 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 4.56 - 4.52 (m, 1H), 4.35 - 4.30 (m, 3H), 4.20 - 4.00 (m, 3H), 2.35 - 2.27 (m, 1H), 2.14 - 2.06 (m, 2H), 2.04 - 1.99 (m, 1H), 1.97 - 1.88 (m, 3H), 1.87 - 1.78 (m, 3H)
626	ácido (fluoro(2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-morfolinopiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		686.2 ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.36 - 8.14 (m, 1H), 8.14 - 7.94 (m, 1H), 7.92 - 7.83 (m, 1H), 7.82 - 7.69 (m, 2H), 7.61 - 7.43 (m, 1H), 7.26 - 6.88 (m, 1H), 5.86 - 5.63 (m, 1H), 4.81 - 4.67 (m, 2H), 4.59 - 4.47 (m, 2H), 4.43 - 4.25 (m, 1H), 4.18 - 4.00 (m, 3H), 3.78 (d, J = 2.8 Hz, 4H), 3.35 (s, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.36 - 2.30 (m, 1H), 2.21 - 2.08 (m, 2H),

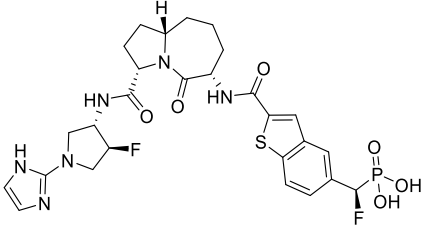
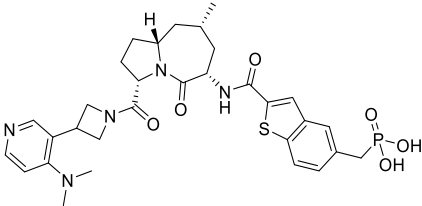
				2.06 - 1.79 (m, 7H)
627	ácido (fluoro(2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-((metilsulfonyl)metil)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		616.3	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.08 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.95 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.94 - 5.60 (m, 1H), 4.76 - 4.66 (m, 1H), 4.56 - 4.13 (m, 4H), 4.13 - 3.99 (m, 1H), 3.98 - 3.81 (m, 1H), 3.61 - 3.49 (m, 2H), 3.29 - 3.19 (m, 1H), 3.31-2.97 (m, 3H), 2.35 - 2.22 (m, 1H), 2.12 - 1.77 (m, 9H)
628	ácido (fluoro(2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		631.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.10 - 7.97 (m, 2H), 7.90 - 7.83 (m, 1H), 7.68 - 7.45 (m, 3H), 6.42 - 6.33 (m, 1H), 5.78 - 5.50 (m, 1H), 4.80 - 4.69 (m, 2H), 4.61 - 4.50 (m, 2H), 4.40 - 4.30 (m, 1H), 4.14 - 3.92 (m, 3H), 3.58 - 3.53 (m, 3H), 2.34 - 2.23 (m, 1H), 2.13 - 1.78 (m, 9H)
629	ácido (fluoro(2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(5-metoxi-1-metil-1H-pirazol-4-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		634.3	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.08 - 8.07 (m, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.96 - 7.93 (m, 1H), 7.64 - 7.49 (m, 2H), 5.91 -

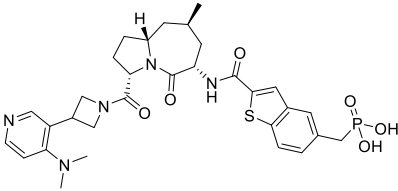
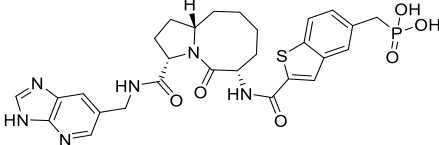
	il)carbamoil)benzo[b]t iofen-5- il)metil)fosfónico			5.75 (m, 1H), 4.88 - 4.80 (m, 1H), 4.73 - 4.75 (m, 1H), 4.65 - 4.52 (m, 2H), 4.52 - 4.37 (m, 1H), 4.35 - 4.20 (m, 1H), 4.11 - 4.03 (m, 1H), 3.98 - 3.95 (m, 1H), 3.94 - 3.91 (m, 3H), 3.65 - 3.63 (m, 3H), 2.36 - 2.25 (m, 1H), 2.17 - 2.05 (m, 2H), 2.04 - 1.81 (m, 7H)
630	ácido (fluoro(2- (((3S,6S,9aS)-5-oxo- 3-(1'H- espiro[azetidina-3,3'- furo[3,4-c]piridina]-1- carbonil)octahidro-1H- pirrolo[1,2-a]azepin- 6- il)carbamoil)benzo[b]t iofen-5- il)metil)fosfónico		629.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d ₆) δ 9.07 - 8.75 (m, 2H), 8.73 - 8.53 (m, 1H), 8.37 - 8.19 (m, 1H), 8.12 - 7.91 (m, 2H), 7.70 - 7.44 (m, 2H), 5.94 - 5.74 (m, 1H), 5.22 - 5.08 (m, 2H), 4.77 - 4.64 (m, 2H), 4.56 - 4.44 (m, 2H), 4.30 - 4.15 (m, 3H), 4.06 - 3.95 (m, 2H), 2.36 - 2.14 (m, 1H), 2.12 - 1.61 (m, 9H)
631	ácido ((S)-(2- (((3S,6S,9aS)-3-(3-(4- (dimetilamino)piridin- 3-il)azetidina-1- carbonil)-5- oxooctahidro-1H- pirrolo[1,2-a]azepin- 6- il)carbamoil)benzo[b]t iofen-5- il)fluorometil)fosfónico		644.2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.27 - 8.14 (m, 1H), 8.08 - 7.80 (m, 4H), 7.64 - 7.51 (m, 1H), 7.07 - 6.82 (m, 1H), 5.85 - 5.67 (m, 1H), 4.79 - 4.66 (m, 2H), 4.59 - 4.47 (m,

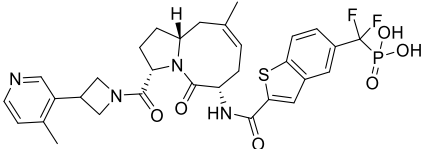
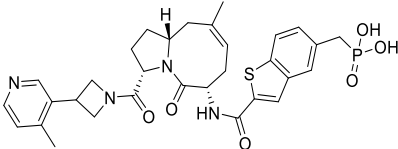
				2H), 4.44 - 4.21 (m, 2H), 4.15 - 3.98 (m, 2H), 3.14 - 3.05 (m, 6H), 2.38 - 2.25 (m, 1H), 2.18 - 2.06 (m, 2H), 2.04 - 1.92 (m, 3H), 1.92 - 1.75 (m, 4H)
632	ácido ((2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-(difluorometoxi)piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		648.6	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.80 - 8.67 (m, 1H), 8.66 - 8.54 (m, 1H), 7.97 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.89 - 7.73 (m, 2H), 7.63 - 7.48 (m, 1H), 7.41 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.37 - 7.11 (m, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.78 - 4.64 (m, 2H), 4.58-4.51 (m, 1H), 4.48 - 4.37 (m, 1H), 4.27 - 4.13 (m, 2H), 4.07 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 3.29 - 3.17 (m, 2H), 2.39 - 2.24 (m, 1H), 2.20 - 2.05 (m, 2H), 2.04 - 1.96 (m, 2H), 1.95-1.90 (m, 2H), 1.89 - 1.77 (m, 3H)
633	ácido (fluoro(2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(3-metoxi-1H-pirazol-1-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		620.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.11 - 8.01 (m, 2H), 7.88 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.55 - 7.35 (m, 1H), 5.81 - 5.57 (m, 1H), 5.17 - 5.05 (m,

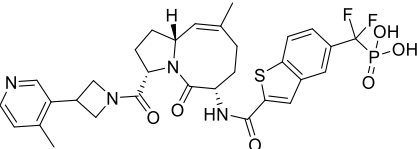
				1H), 4.74 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.66 - 4.52 (m, 2H), 4.49 - 4.40 (m, 1H), 4.40 - 4.30 (m, 1H), 4.30 - 4.20 (m, 1H), 4.07 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.92 (s, 1H), 3.87 (s, 1H), 3.83 (s, 1H), 2.36 - 2.26 (m, 1H), 2.16 - 2.10 (m, 1H), 2.09 - 2.03 (m, 2H), 2.02 (s, 1H), 1.97 - 1.90 (m, 2H), 1.89 - 1.80 (m, 3H)
634	ácido ((R)-(2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-(dimetilamino)piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)fosfónico		644.5	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.22 - 8.09 (m, 1H), 8.06 - 7.97 (m, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.89 - 7.85 (m, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.60 - 7.49 (m, 1H), 6.81 (m, 1H), 5.86 - 5.65 (m, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.57 - 4.50 (m, 1H), 4.46 (s, 1H), 4.39 (s, 1H), 4.26 - 4.18 (m, 1H), 4.08 (s, 1H), 4.02 - 3.96 (m, 1H), 3.09 - 3.02 (m, 6H), 2.36 - 2.26 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 2.09 (m, 1H), 2.02 - 1.96 (m, 2H), 1.95 - 1.90 (m, 2H),

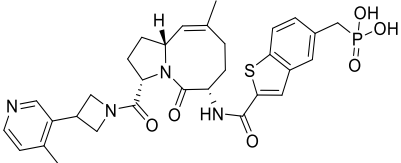
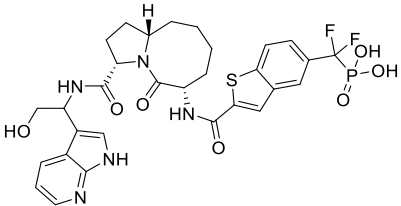
				1.88 - 1.81 (m, 3H)
635	ácido (fluoro(2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(5-fluoro-1-metil-1H-pirazol-4-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		622.2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.11 - 7.99 (m, 2H), 7.95 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.64 - 7.43 (m, 2H), 5.92 - 5.75 (m, 1H), 4.82 - 4.72 (m, 2H), 4.62 - 4.45 (m, 2H), 4.43 - 4.27 (m, 1H), 4.10 - 3.92 (m, 2H), 3.85 - 3.75 (m, 1H), 3.70 (d, J = 11.1 Hz, 3H), 2.36 - 2.23 (m, 1H), 2.15 - 1.79 (m, 9H)
636	ácido ((R)-fluoro(2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-metilpiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		615.2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.71 - 8.47 (m, 1H), 8.41 - 8.16 (m, 1H), 8.03 - 7.60 (m, 4H), 7.55 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.88 - 5.67 (m, 1H), 4.74 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 4.63 - 4.48 (m, 2H), 4.46 - 4.29 (m, 1H), 4.27 - 3.98 (m, 3H), 2.50 - 2.37 (m, 3H), 2.36 - 2.26 (m, 1H), 2.21 - 2.06 (m, 2H), 2.05 - 1.93 (m, 3H), 1.92 - 1.76 (m, 4H)

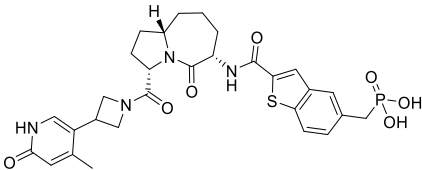
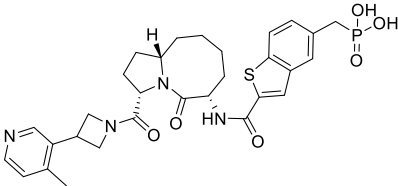
637	ácido ((R)-fluoro(2-(((3S,6S,9aS)-3-(((3S,4S)-4-fluoro-1-(1H-imidazol-2-il)pirrolidin-3-il)carbamoil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		637.2 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.00 (s, 2H), 7.89 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.88 (s, 2H), 5.82 - 5.68 (m, 1H), 5.29 - 5.16 (m, 1H), 4.70 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.62 - 4.58 (m, 1H), 4.43 - 4.40 (m, 1H), 4.07 - 4.05 (m, 1H), 3.94 - 3.72 (m, 3H), 3.61 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 2.31 - 2.27 (m, 1H), 2.13 - 2.07 (m, 3H), 2.04 - 1.79 (m, 6H)
638	ácido ((2-(((3S,6S,8R,9aR)-3-(3-(4-(dimetilamino)piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-8-metil-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		640.3 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.73 - 8.60 (m, 1H), 8.26 - 8.21 (m, 1H), 8.14 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.39 - 7.32 (m, 1H), 7.07 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.77 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.69 - 4.58 (m, 2H), 4.46 - 4.34 (m, 2H), 4.30 - 4.20 (m, 3H), 4.01 - 3.94 (m, 2H), 3.12 (s, 2H), 3.07 (d, J = 4.0 Hz, 6H), 2.27 - 2.15 (m, 1H), 2.07 -

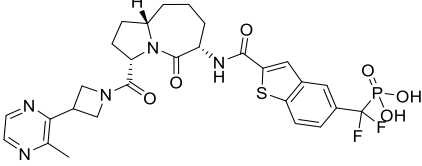
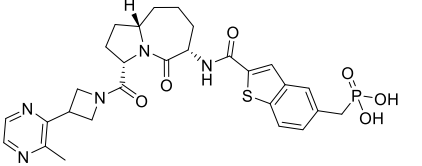
				1.90 (m, 2H), 1.87 - 1.75 (m, 3H), 1.69 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 1.55 - 1.34 (m, 2H), 0.95 (d, J = 4.8 Hz, 3H)
639	ácido ((2- (((3S,6S,8S,9aR)-3- (3-(4- (dimetilamino)piridin- 3-il)azetidina-1- carbonil)-8-metil-5- oxooctahidro-1H- pirrolo[1,2-a]azepin- 6- il)carbamoil)benzo[b]t iofen-5- il)metil)fosfónico		640.1	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.23 - 8.12 (m, 1H), 8.00 - 7.93 (m, 1H), 7.81 - 7.67 (m, 3H), 7.35 - 7.33 (m, 1H), 7.03 - 6.83 (m, 1H), 5.00 - 4.97 (m, 1H), 4.67 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.50 - 4.47 (m, 2H), 4.38 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.29 - 4.25 (m, 2H), 4.02 - 3.98 (m, 1H), 3.31 - 3.13 (m, 2H), 3.08 - 3.04 (m, 6H), 2.32 - 2.29 (m, 2H), 2.21 - 2.10 (m, 1H), 2.05 - 1.99 (m, 3H), 1.93 - 1.87 (m, 1H), 1.82 - 1.78 (m, 1H), 1.62 - 1.58 (m, 1H), 1.23 - 1.21 (m, 3H)
640	ácido ((2- (((3S,6S,10aS)-3- (((3H-imidazo[4,5- b]piridin-6- il)metil)carbamoil)-5- oxodecahidropirrolo[1, 2-a]azocin-6- il)carbamoil)benzo[b]t iofen-5- il)metil)fosfónico		611.0	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.84 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.92 - 7.77 (m, 2H), 7.44 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.05 - 4.99 (m, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.57 -

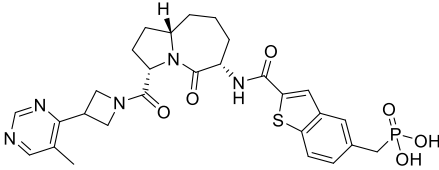
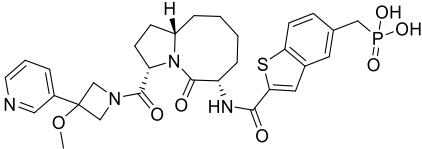
				4.38 (m, 3H), 3.29 (s, 1H), 3.24 (s, 1H), 2.35 - 2.20 (m, 2H), 2.15 - 2.07 (m, 1H), 2.05 - 1.90 (m, 5H), 1.87 - 1.83 (m, 1H), 1.80 - 1.57 (m, 3H)
641	ácido (difluoro(2-(((3S,6S,10aR,Z)-9-metil-3-(3-(4-metilpiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxo-1,2,3,5,6,7,10,10a-octahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		659.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.94 - 8.85 (m, 1H), 8.36 - 8.27 (m, 1H), 8.16 - 8.00 (m, 2H), 7.98 - 7.91 (m, 1H), 7.62 - 7.50 (m, 1H), 7.33 - 7.16 (m, 1H), 5.58 - 5.50 (m, 1H), 5.03 - 4.95 (m, 1H), 4.62 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.47 - 4.39 (m, 1H), 4.37 - 4.32 (m, 1H), 4.30 - 4.24 (m, 1H), 4.18 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.09 - 3.95 (m, 2H), 2.81 - 2.65 (m, 1H), 2.60 - 2.50 (m, 3H), 2.40 - 2.24 (m, 2H), 2.23 (s, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.98 - 1.89 (m, 1H), 1.82 (s, 3H)
642	ácido ((2-(((3S,6S,10aR,Z)-9-metil-3-(3-(4-metilpiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxo-1,2,3,5,6,7,10,10a-octahidropirrol[1,2-a]azocin-6-		623.2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.39 (s, 1H), 8.09 - 8.02 (m, 1H), 7.87 - 7.78 (m, 1H), 7.73 - 7.60 (m, 2H), 7.44 - 7.27 (m, 2H),

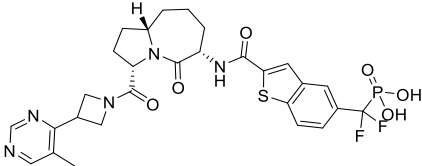
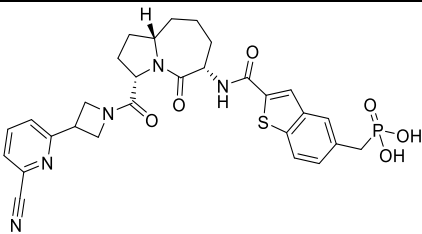
	il)carbamoil)benzo[b]t iofen-5- il)metil)fosfónico			5.62 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 5.12 - 5.01 (m, 1H), 4.75 - 4.51 (m, 2H), 4.48 - 4.42 (m, 1H), 4.42 - 4.37 (m, 1H), 4.36 - 4.20 (m, 1H), 4.19 - 4.01 (m, 2H), 3.19 - 3.08 (m, 2H), 2.83 - 2.64 (m, 2H), 2.56 - 2.38 (m, 2H), 2.27 (d, J = 9.6 Hz, 3H), 2.22 - 2.08 (m, 3H), 2.03 - 1.95 (m, 1H), 1.91 (d, J = 12.0 Hz, 3H)
643	ácido (difluoro(2- (((3S,6S,10aR,Z)-9- metil-3-(3-(4- metilpiridin-3- il)azetidina-1- carbonil)-5-oxo- 1,2,3,5,6,7,8,10a- octahidropirrol[1,2- a]azocin-6- il)carbamoil)benzo[b]t iofen-5- il)metil)fosfónico		658.9	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d ₆) δ 8.99 (dd, J = 7.2, 16.0 Hz, 1H), 8.61 - 8.46 (m, 1H), 8.37 - 8.24 (m, 2H), 8.14 - 8.01 (m, 2H), 7.62 - 7.55 (m, 1H), 7.27 - 7.20 (m, 1H), 5.33 (s, 1H), 4.86 - 4.79 (m, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.56 - 4.43 (m, 2H), 4.38 - 4.18 (m, 2H), 4.14 - 4.07 (m, 1H), 4.05 - 3.97 (m, 1H), 2.47 - 2.40 (m, 1H), 2.35 - 2.24 (m, 1H), 2.21 (d, J = 1.6 Hz, 3H), 2.07 - 1.88 (m, 3H), 1.84 (td, J = 5.6, 11.6 Hz, 2H), 1.77

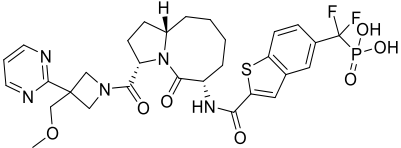
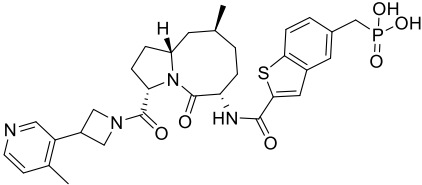
				(s, 3H), 1.68 - 1.60 (m, 1H)
644	ácido ((2-(((3S,6S,10aR,Z)-9-metil-3-(3-(4-metilpiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxo-1,2,3,5,6,7,8,10a-octahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		623.2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.53 - 8.38 (m, 1H), 8.12 - 7.97 (m, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.77 - 7.64 (m, 2H), 7.42 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.41 (s, 1H), 5.01 - 4.88 (m, 2H), 4.77 - 4.52 (m, 4H), 4.24 - 4.17 (m, 1H), 4.13 - 4.06 (m, 1H), 3.22 - 3.10 (m, 2H), 2.32 (s, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.19 - 2.10 (m, 2H), 2.10 - 2.01 (m, 2H), 2.01 - 1.89 (m, 2H), 1.85 (s, 3H), 1.82 (s, 1H)
645	ácido (difluoro(2-(((3S,6S,10aS)-3-((2-hidroxi-1-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)etil)carbamoil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		676.0	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.74 - 8.50 (m, 1H), 8.20 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.13 - 8.03 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.71 - 7.63 (m, 2H), 7.42 - 7.29 (m, 1H), 5.35 - 5.25 (m, 1H), 5.02 - 4.94 (m, 1H), 4.54 - 4.45 (m, 1H), 4.44 - 4.36 (m, 1H), 3.92 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.33 - 2.09 (m, 3H), 1.99 -

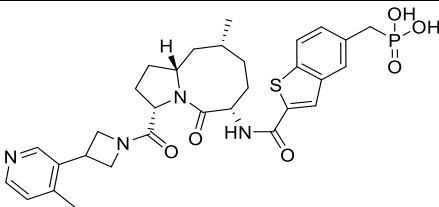
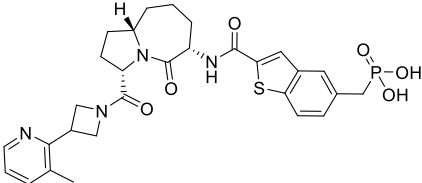
				1.81 (m, 6H), 1.76 - 1.56 (m, 3H)
646	ácido ((2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		613.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.71 (d, J=8.00 Hz, 1H) 8.17 (d, J=8.00 Hz, 1H) 7.82 - 7.97 (m, 1H) 7.78 (s, 1H) 7.19 (s, 2H) 6.21 (d, J=4.00 Hz, 1H) 4.64 (s, 2H) 4.40 - 4.49 (m, 2H) 4.25 - 4.34 (m, 2H) 4.16 (s, 1H) 3.83 (s, 1H) 3.06 - 3.13 (m, 2H) 2.15 - 2.23 (m, 1H) 1.93 - 2.04 (m, 5H) 1.66 - 1.87 (m, 7H)
647	ácido ((2-(((3S,6S,10aS)-3-(3-(4-metilpiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrolo[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		611.0	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.76 - 8.66 (m, 1H), 8.49 - 8.37 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.82 - 7.66 (m, 3H), 7.43 - 7.32 (m, 1H), 5.03 - 4.93 (m, 1H), 4.79 - 4.53 (m, 2H), 4.52 - 4.39 (m, 3H), 4.30 - 4.22 (m, 1H), 4.21 - 4.08 (m, 1H), 3.26 - 3.14 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.35 - 2.16 (m, 2H), 2.12 - 1.83 (m, 8H), 1.75 - 1.54 (m, 2H)

648	ácido (difluoro(2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(3-metilpirazin-2-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		634.1 ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.47 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.36 - 8.27 (m, 1H), 8.23 - 8.05 (m, 2H), 7.93 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 7.78 - 7.70 (m, 1H), 4.80 - 4.69 (m, 2H), 4.67 - 4.50 (m, 2H), 4.47 - 4.39 (m, 1H), 4.33 - 4.22 (m, 2H), 4.09 - 4.02 (m, 1H), 2.50 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 3H), 2.35 - 2.25 (m, 1H), 2.16 - 2.05 (m, 2H), 2.03 - 1.79 (m, 7H)
649	ácido ((2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(3-metilpirazin-2-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		598.1 ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.50 - 8.43 (m, 1H), 8.37 - 8.31 (m, 1H), 7.97 (d, <i>J</i> = 16.8 Hz, 1H), 7.86 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 1H), 7.76 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.50 - 7.44 (m, 1H), 4.89 - 4.83 (m, 1H), 4.74 (d, <i>J</i> = 10.8 Hz, 1H), 4.60 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 4.57 - 4.53 (m, 1H), 4.46 - 4.41 (m, 1H), 4.32 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 4.23 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.09 - 3.80 (m, 2H), 3.11 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H),

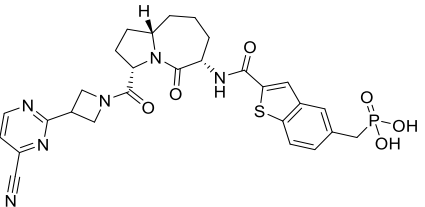
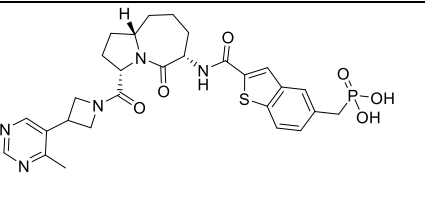
				3.06 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 2.50 (d, J = 7.6 Hz, 3H), 2.29 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 2.11 - 2.02 (m, 2H), 1.97 - 1.81 (m, 6H)
650	ácido ((2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(5-metilpirimidin-4-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		598.3	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.02 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 8.57 - 8.50 (m, 1H), 8.00 (d, J = 19.2 Hz, 1H), 7.87 - 7.81 (m, 2H), 7.46 - 7.39 (m, 1H), 4.84 - 4.81 (m, 1H), 4.76 - 4.71 (m, 1H), 4.67 - 4.54 (m, 2H), 4.48 - 4.39 (m, 1H), 4.34 - 4.21 (m, 2H), 4.10 - 4.03 (m, 1H), 3.28 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 3.23 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 2.36 - 2.29 (m, 1H), 2.27 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 2.16 - 2.05 (m, 2H), 2.02 - 1.81 (m, 7H)
651	ácido ((2-(((3S,6S,10aS)-3-(3-metoxi-3-(piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		627.0	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.92 - 8.84 (m, 1H), 8.76 - 8.63 (m, 1H), 8.57 - 8.42 (m, 1H), 8.07 - 7.96 (m, 1H), 7.92 - 7.74 (m, 3H), 7.45 - 7.36 (m, 1H), 4.99 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 4.68 - 4.53 (m, 1H), 4.52 -

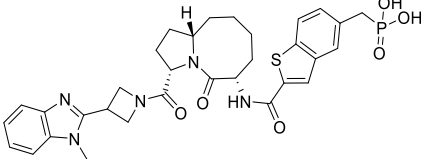
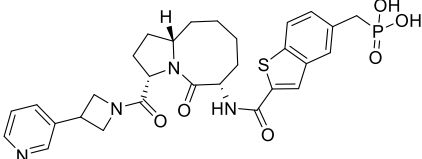
				4.39 (m, 2H), 4.34 - 4.17 (m, 2H), 3.28 - 3.18 (m, 5H), 2.37 - 2.19 (m, 2H), 2.07 - 1.91 (m, 6H), 1.89 - 1.75 (m, 2H), 1.74 - 1.58 (m, 2H)
652	ácido (difluoro(2- (((3S,6S,9aS)-3-(3-(5- metilpirimidin-4- il)azetidina-1- carbonil)-5- oxooctahidro-1H- pirrolo[1,2-a]azepin- 6- il)carbamoil)benzo[b]t iofen-5- il)metil)fosfónico		634.0	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 9.04 - 8.94 (m, 1H), 8.57 - 8.45 (m, 1H), 8.24 - 8.15 (m, 1H), 8.13 - 8.05 (m, 1H), 7.97 - 7.87 (m, 1H), 7.80 - 7.71 (m, 1H), 4.89 - 4.83 (m, 1H), 4.76 - 4.73 (m, 1H), 4.64 - 4.54 (m, 2H), 4.49 - 4.40 (m, 1H), 4.33 - 4.20 (m, 2H), 4.10 - 4.01 (m, 1H), 2.31 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 2.29 - 2.24 (m, 3H), 2.16 - 2.05 (m, 2H), 2.03 - 1.80 (m, 7H)
653	ácido ((2- (((3S,6S,9aS)-3-(3-(6- cianopiridin-2- il)azetidina-1- carbonil)-5- oxooctahidro-1H- pirrolo[1,2-a]azepin- 6- il)carbamoil)benzo[b]t iofen-5- il)metil)fosfónico		608.0	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.03 - 7.90 (m, 2H), 7.86 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.82 - 7.57 (m, 3H), 7.51 - 7.42 (m, 1H), 4.72 - 4.69 (m, 1H), 4.61 - 4.58 (m, 1H), 4.44 (s, 3H), 4.14 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 3.18 - 3.09 (m, 2H),

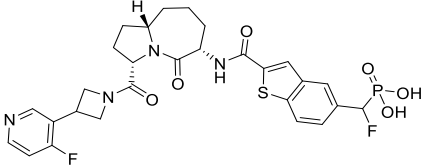
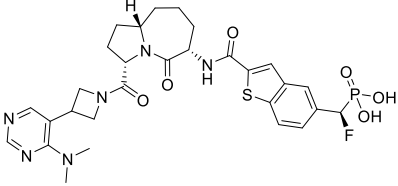
				2.35 - 2.27 (m, 1H), 2.18 - 2.06 (m, 2H), 2.04 (s, 2H), 2.01 - 1.94 (m, 2H), 1.93 - 1.86 (m, 2H), 1.84 (s, 1H)
654	ácido (difluoro(2-(((3S,6S,10aS)-3-(3-(metoximetil)-3-(pirimidin-2-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		678.4	¹ H NMR (400 MHz, ACETONITRIL O-d ₃) δ 8.07 (s, 2H), 8.00 - 7.92 (m, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.57 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.71 - 5.60 (m, 4H), 5.01 (q, J = 7.6 Hz, 1H), 4.93 - 4.84 (m, 1H), 4.23 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 3.79 - 3.43 (m, 8H), 2.39 - 2.30 (m, 2H), 2.10 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 1.92 - 1.82 (m, 2H), 1.67 (m, 1H), 1.52 - 1.40 (m, 1H), 1.31 (s, 1H), 1.15 (s, 18H), 0.93 - 0.84 (m, 1H), 0.80 (m, 1H), 0.01 (m, 1H)
655	ácido ((2-(((3S,6S,9S,10aR)-9-metil-3-(3-(4-metilpiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		625.0	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.75 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 8.56 - 8.36 (m, 1H), 8.02 - 7.92 (m, 1H), 7.85 - 7.66 (m, 3H), 7.39 (dd, J = 7.6, 17.6 Hz, 1H), 4.84 - 4.70 (m, 2H), 4.67 - 4.52 (m, 1H), 4.49 - 4.37 (m, 3H),

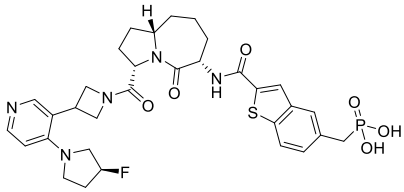
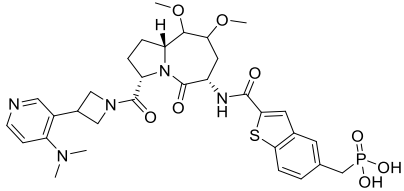
				4.32 - 4.21 (m, 1H), 4.19 - 4.10 (m, 1H), 3.25 (s, 1H), 3.19 (s, 1H), 2.52 - 2.40 (m, 3H), 2.37 - 2.27 (m, 1H), 2.23 - 2.06 (m, 3H), 2.00 - 1.91 (m, 2H), 1.90 - 1.81 (m, 2H), 1.80 - 1.68 (m, 2H), 1.42 - 1.32 (m, 1H), 1.05 (d, J = 6.4 Hz, 3H)
656	ácido ((2-(((3S,6S,9R,10aR)-9-metil-3-(3-(4-metilpiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		625.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.83 - 8.69 (m, 1H), 8.50 - 8.36 (m, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.85 - 7.67 (m, 3H), 7.47 - 7.31 (m, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.65 - 4.55 (m, 1H), 4.54 - 4.53 (m, 1H), 4.51 - 4.43 (m, 3H), 4.42 - 4.34 (m, 1H), 4.28-4.25 (m, 1H), 4.13 (dd, J = 6.4, 10.0 Hz, 1H), 3.27 - 3.15 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.29 - 2.21 (m, 2H), 2.09 - 1.99 (m, 3H), 1.93 - 1.79 (m, 3H), 1.63 (m, 1H), 1.52 - 1.41 (m, 1H), 1.06 (s, 3H)
657	ácido ((2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(3-metilpiridin-2-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-		597.2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.46 - 8.29 (m, 1H), 8.05 - 7.90 (m, 1H), 7.88 - 7.74 (m,

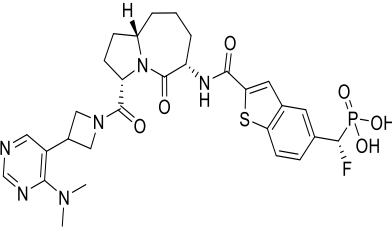
	pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico			2H), 7.68 - 7.58 (m, 1H), 7.48 - 7.37 (m, 1H), 7.28 - 7.17 (m, 1H), 4.85 - 4.69 (m, 2H), 4.68 - 4.50 (m, 2H), 4.46 - 4.16 (m, 3H), 4.06 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.28 - 3.17 (m, 2H), 2.37 - 2.22 (m, 4H), 2.20 - 1.73 (m, 10H)
658	ácido (difluoro(2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(3-metilpiridin-2-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		633.0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.78 (dd, J = 7.2, 12.8 Hz, 1H), 8.42 (dd, J = 4.0, 14.0 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 19.6 Hz, 1H), 8.19 - 7.99 (m, 2H), 7.70 - 7.53 (m, 2H), 7.29 - 7.13 (m, 1H), 4.73 - 4.41 (m, 4H), 4.30 - 4.06 (m, 4H), 2.21 (d, J = 3.0 Hz, 3H), 2.09 - 1.60 (m, 10H)
659	ácido ((2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(5-cianopiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		607.9	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.93 (s, 1H), 8.86 (dd, J = 2.0, 10.4 Hz, 1H), 8.70 (dd, J = 7.6, 10.4 Hz, 1H), 8.50 - 8.34 (m, 1H), 8.17 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 5.6, 8.0 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.36 (dd, J = 1.2, 8.4 Hz, 1H),

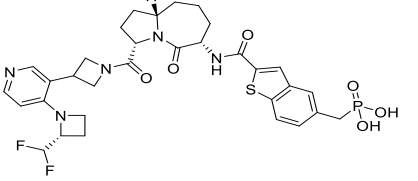
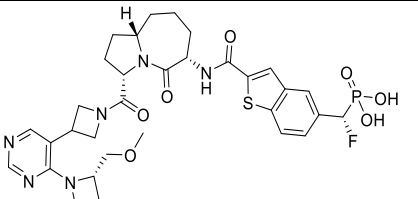
				4.82 - 4.59 (m, 2H), 4.48 - 4.24 (m, 3H), 4.06 - 3.90 (m, 3H), 3.15 - 3.04 (m, 2H), 2.25 - 2.15 (m, 1H), 2.09 - 1.93 (m, 2H), 1.92 - 1.77 (m, 4H), 1.73 (s, 2H), 1.70 - 1.60 (m, 1H)
660	ácido ((2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-cianopirimidin-2-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		609.0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.16 (m, 1H) 8.69 (m, 1H) 8.16 (d, J=16.0 Hz, 1H) 8.04 (m, 1H) 7.90 (m, 1H) 7.78 (m, 1H) 7.36 (m, 1H) 4.77 (m, 1H) 4.56 - 4.65 (m, 2H) 4.40 - 4.49 (m, 2H) 4.21 - 4.30 (m, 2H) 4.11 - 4.17 (m, 1H) 3.98 - 4.05 (m, 2H) 3.06 - 3.14 (m, 2H) 2.16 - 2.24 (m, 1H) 1.95 - 2.06 (m, 2H) 1.69 - 1.87 (m, 7H)
661	ácido ((2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-metilpirimidin-5-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		597.9	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.96 - 8.90 (m, 1H), 8.89 - 8.73 (m, 1H), 8.03 - 7.95 (m, 1H), 7.87 - 7.79 (m, 2H), 7.47 - 7.38 (m, 1H), 4.95 - 4.90 (m, 1H), 4.76 - 4.64 (m, 2H), 4.60 - 4.53 (m, 1H), 4.51 - 4.37 (m,

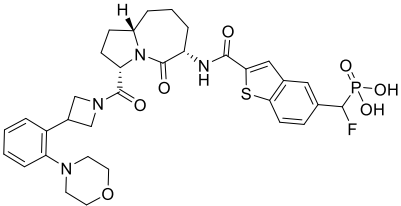
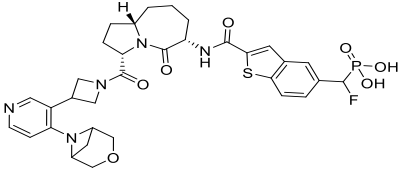
				1H), 4.24 - 4.11 (m, 2H), 4.10 - 4.02 (m, 1H), 3.29 - 3.20 (m, 2H), 2.52 - 2.45 (m, 3H), 2.35 - 2.25 (m, 1H), 2.19 - 2.04 (m, 2H), 2.03 - 1.72 (m, 7H)
662	ácido ((2-(((3S,6S,10aS)-3-(3-(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		650.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.85 - 8.70 (m, 1H), 8.26 - 8.07 (m, 1H), 7.84 - 7.64 (m, 2H), 7.63 - 7.58 (m, 1H), 7.51 - 7.46 (m, 1H), 7.30 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.25 - 7.11 (m, 2H), 4.92 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.79 - 4.47 (m, 2H), 4.39 - 4.13 (m, 5H), 3.66 (d, J = 1.6 Hz, 3H), 2.92 - 2.79 (m, 2H), 2.35 - 1.41 (m, 12H)
663	ácido ((2-(((3S,6S,10aS)-5-oxo-3-(3-(piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)decahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		597.2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.83 - 8.68 (m, 1H), 8.66 - 8.58 (m, 1H), 8.55 - 8.37 (m, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.91 - 7.73 (m, 3H), 7.42 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.04 - 5.00 (m, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.65 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.56 - 4.43 (m, 3H), 4.15 - 4.01 (m, 2H), 3.28 - 3.20 (m,

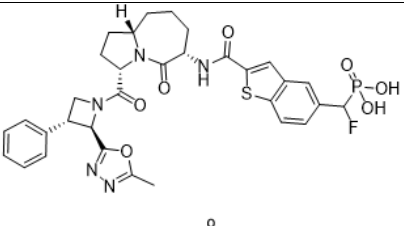
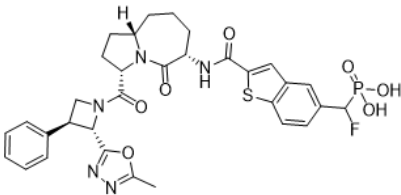
				2H), 2.30 - 2.26 (m, 1H), 2.07 - 2.01 (m, 3H), 1.88 - 1.80 (m, 2H), 1.72 - 1.61 (m, 2H), 1.42 - 1.24 (m, 4H)
664	ácido (fluoro(2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-fluoropiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		619.0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.80 - 8.68 (m, 1H), 8.60 - 8.31 (m, 1H), 8.29 - 8.14 (m, 1H), 8.09 - 7.94 (m, 2H), 7.59 - 7.46 (m, 1H), 7.41 - 7.01 (m, 1H), 5.92 - 5.75 (m, 1H), 4.69 - 4.63 (m, 1H), 4.59 - 4.47 (m, 1H), 4.45 - 4.42 (m, 1H), 4.32 - 4.25 (m, 1H), 4.22 - 4.11 (m, 1H), 4.09 - 3.96 (m, 3H), 2.26 - 2.12 (m, 1H), 2.11 - 1.92 (m, 2H), 1.92 - 1.75 (m, 4H), 1.73 (s, 3H)
665	ácido ((R)-(2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-(dimetilamino)pirimidin-5-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)fosfónico		645.2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.35 - 8.24 (m, 1H), 8.20 - 8.12 (m, 1H), 8.07 - 7.97 (m, 1H), 7.93 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.64 - 7.54 (m, 1H), 5.84 - 5.66 (m, 1H), 4.77 - 4.61 (m, 2H), 4.56 - 4.44 (m, 2H), 4.36 (s, 1H),

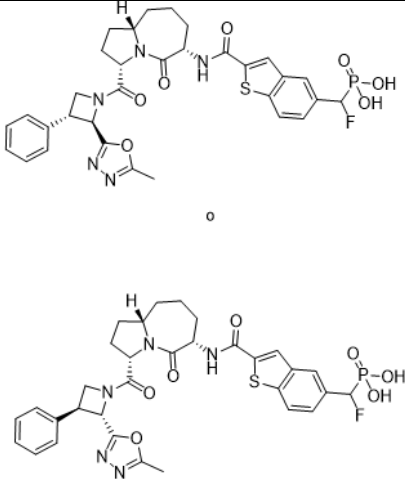
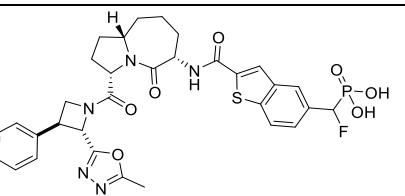
				4.25 - 4.14 (m, 1H), 4.12 - 3.94 (m, 2H), 3.30 (s, 2H), 3.24 (s, 4H), 2.34 - 2.26 (m, 1H), 2.20 - 2.06 (m, 2H), 2.06 - 1.96 (m, 2H), 1.96 - 1.89 (m, 2H), 1.89 - 1.74 (m, 3H)
666	ácido ((2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-((S)-3-fluoropirrolidin-1-il)piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrólo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		670.3	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.36 (s, 1H), 8.08 - 7.93 (m, 2H), 7.87 - 7.79 (m, 2H), 7.47 - 7.40 (m, 1H), 6.92 (s, 1H), 5.50 - 5.33 (m, 1H), 4.81 - 4.61 (m, 2H), 4.61 - 4.49 (m, 2H), 4.48 - 4.45 (m, 1H), 4.45 - 4.39 (m, 1H), 4.21 - 4.06 (m, 2H), 4.0 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.30 - 3.20 (m, 2H), 2.46 - 2.37 (m, 1H), 2.36 - 2.30 (m, 1H), 2.28 - 2.08 (m, 3H), 2.08 - 1.93 (m, 4H), 1.92 (s, 3H)
667	ácido ((S)-2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-(dimetilamino)pirimidin-5-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrólo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)fosfónico		645.2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.43 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.32 - 8.19 (m, 1H), 8.07 - 7.96 (m, 2H), 7.93 - 7.86 (m, 1H), 7.66 - 7.55 (m, 1H), 5.88 - 5.65 (m, 1H), 4.73 (d, J

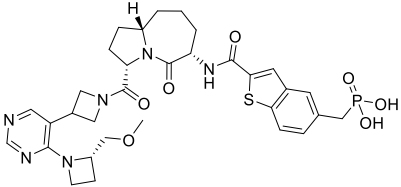
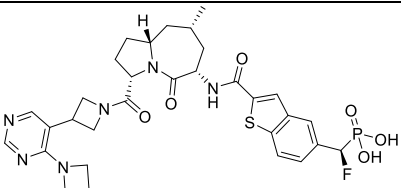
				= 11.2 Hz, 1H), 4.66 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.57 - 4.48 (m, 2H), 4.42 - 4.33 (m, 1H), 4.29 - 4.22 (m, 1H), 4.12 - 3.99 (m, 2H), 3.28 (d, J = 3.6 Hz, 6H), 2.36 - 2.25 (m, 1H), 2.16 - 2.06 (m, 2H), 2.05 - 1.94 (m, 3H), 1.94 - 1.86 (m, 2H), 1.85 (s, 2H)
668	ácido ((2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-((R)-2-(difluorometil)azetidina-1-il)piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		688.2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.50 - 8.34 (m, 1H), 8.20 - 7.94 (m, 2H), 7.89 - 7.75 (m, 2H), 7.52 - 7.33 (m, 1H), 7.02 - 6.82 (m, 1H), 6.43 - 6.03 (m, 1H), 4.69 - 4.64 (m, 2H), 4.56 - 4.49 (m, 2H), 4.42 - 4.33 (m, 2H), 4.28 - 4.26 (m, 1H), 4.16 - 4.06 (m, 3H), 4.01 - 3.97 (m, 1H), 3.29 - 3.26 (m, 2H), 2.71 - 2.64 (m, 1H), 2.47 - 2.42 (m, 1H), 2.33 - 2.28 (m, 1H), 2.12 - 2.06 (m, 2H), 1.99 - 1.93 (m, 3H), 1.89 - 1.78 (m, 4H)

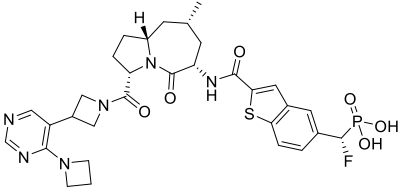
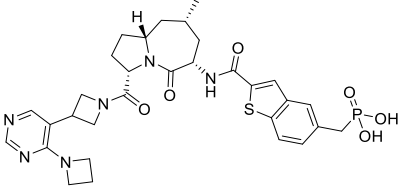
669	ácido ((S)-fluoro(2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-((S)-2-(metoximetil)azetidina-1-il)pirimidin-5-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		701.5 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.72 (dd, J = 7.6, 16.4 Hz, 1H), 8.62 (d, J = 18.2 Hz, 1H), 8.43 - 8.27 (m, 1H), 8.23 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 8.07 - 8.01 (m, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.53 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.96 - 5.71 (m, 1H), 4.81 - 4.72 (m, 1H), 4.65 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 4.53 - 4.40 (m, 3H), 4.26 - 4.13 (m, 3H), 4.00 - 3.93 (m, 3H), 3.76 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.59 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.29 (d, J = 3.6 Hz, 3H), 2.45 - 2.37 (m, 1H), 2.33 - 2.16 (m, 2H), 2.07 - 1.92 (m, 2H), 1.90 - 1.62 (m, 7H)
670	ácido (fluoro(2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(2-morfolinofenil)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		685.1 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.65 - 8.41 (m, 1H), 8.21 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.10 - 7.91 (m, 3H), 7.71 - 7.51 (m, 3H), 5.92 - 5.71 (m, 1H), 4.73 - 4.51 (m, 2H), 4.42 - 4.25 (m, 1H), 4.24 - 4.11 (m, 2H), 4.11 - 4.03 (m, 2H), 4.03 - 3.92 (m, 2H),

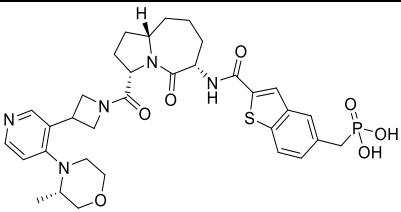
				3.91 - 3.83 (m, 1H), 3.75 - 3.65 (m, 2H), 3.63 - 3.56 (m, 2H), 3.53 - 3.47 (m, 2H), 2.23 - 2.10 (m, 1H), 2.08 - 1.87 (m, 3H), 1.87 - 1.53 (m, 6H)
671	ácido ((2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-(3-oxa-6-azabicyclo[3.1.1]heptan-6-il)piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)fosfónico		698.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.82 - 8.54 (m, 1H), 8.23 - 8.07 (m, 2H), 7.95 - 7.84 (m, 2H), 7.54 - 7.42 (m, 1H), 6.71 - 6.51 (m, 1H), 5.56-5.44 (m, 1H), 4.68 - 4.61 (m, 1H), 4.53 - 4.38 (m, 4H), 4.28 - 4.20 (m, 1H), 4.18 - 4.10 (m, 1H), 4.03 - 3.90 (m, 5H), 3.70 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 2.23 - 2.17 (m, 1H), 2.02 - 1.94 (m, 2H), 1.88 - 1.63 (m, 9H)
672	ácido ((2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(5,6-dihidro-2H-piran-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		588.2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.01 (s, 1H), 7.85 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.83 (s, 1H), 4.73 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.64 - 4.49 (m, 2H), 4.44 - 4.32 (m, 1H), 4.20 - 4.13 (m, 1H), 4.07 (t, J = 9.6 Hz, 4H),

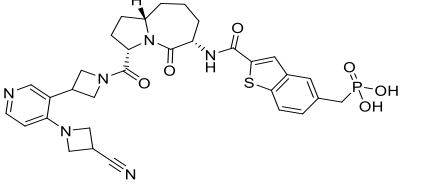
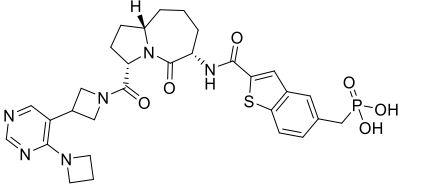
				3.96 - 3.84 (m, 1H), 3.74 (td, $J = 5.6, 8.0$ Hz, 2H), 3.28 (s, 1H), 3.24 - 3.21 (m, 1H), 2.34 - 2.25 (m, 1H), 2.17 (td, $J = 1.6, 2.8$ Hz, 2H), 2.12 - 2.04 (m, 2H), 2.01 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 1.97 - 1.86 (m, 4H), 1.83 (d, $J = 11.2$ Hz, 2H)
673	ácido (fluoro(2-(((3S,6S,9aS)-3-((2R,3R)-2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-3-fenilazetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico O ácido (fluoro(2-(((3S,6S,9aS)-3-((2S,3S)-2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-3-fenilazetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico	  Pico 1 de HPLC de LHS BB usado para síntesis y prueba biológica	682.4	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.12 - 8.05 (m, 2H), 7.95 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.39 - 7.34 (m, 3H), 5.92 - 5.76 (m, 1H), 5.46 - 5.45 (m, 1H), 4.81 - 4.61 (m, 3H), 4.48 - 4.40 (m, 1H), 4.17 - 4.04 (m, 2H), 2.58 - 2.48 (m, 3H), 2.35 - 2.14 (m, 2H), 2.12 - 2.06 (m, 1H), 2.01 - 2.00 (m, 1H), 1.95 - 1.79 (m, 6H)

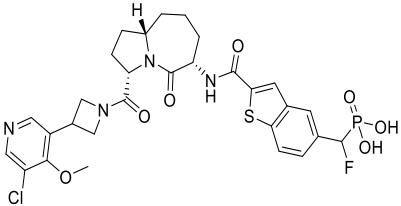
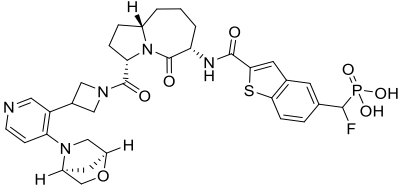
674	ácido (fluoro(2-(((3S,6S,9aS)-3-((2R,3R)-2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-3-fenilazetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico O ácido (fluoro(2-(((3S,6S,9aS)-3-((2S,3S)-2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-3-fenilazetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico	 Pico 2 de HPLC de LHS BB usado para síntesis y prueba biológica	682.5 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.10 - 8.04 (m, 2H), 8.00 - 7.94 (m, 1H), 7.61 - 7.59 (m, 1H), 7.49 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 7.37 - 7.29 (m, 3H), 5.90 - 5.76 (m, 1H), 5.40 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 4.85 - 4.72 (m, 3H), 4.66 - 4.64 (m, 1H), 4.17 - 4.01 (m, 2H), 2.57 - 2.56 (m, 3H), 2.33 - 2.28 (m, 1H), 2.22 - 2.19 (m, 1H), 2.17 - 2.05 (m, 1H), 2.02 - 1.99 (m, 1H), 1.87 - 1.86 (m, 6H)
675	ácido ((2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-((S)-2-(metoximetil)azetidina-1-il)pirimidin-5-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		683.2 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.30 - 8.17 (m, 1H), 8.04 (d, <i>J</i> = 14.4 Hz, 1H), 7.94 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 7.78 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.72 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.47 - 7.39 (m, 1H), 4.72 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 4.65 - 4.57 (m, 1H), 4.57 - 4.48 (m, 2H), 4.42 - 4.26 (m, 1H), 4.25 - 4.16 (m, 1H), 4.09 - 4.03 (m, 2H), 4.02 - 3.88 (m, 2H), 3.86 - 3.83 (m, 1H), 3.60 - 3.54 (m, 1H),

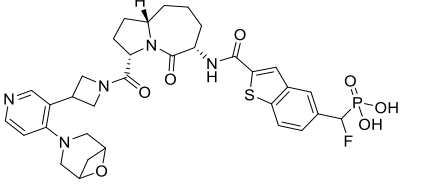
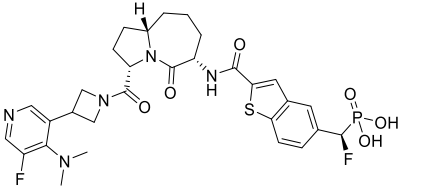
				3.36 (d, J = 12.0 Hz, 3H), 3.17 - 3.03 (m, 2H), 2.56 - 2.42 (m, 1H), 2.42 - 2.24 (m, 2H), 2.16 - 2.04 (m, 2H), 2.01 - 1.78 (m, 7H)
676	ácido ((R)-(2-(((3S,6S,8R,9aR)-3-(3-(4-(azetidin-1-il)pirimidin-5-il)azetidina-1-carbonil)-8-metil-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)fosfónico		671.4	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.36 - 8.02 (m, 2H), 7.99 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.87 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 7.56 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 5.83 - 5.69 (m, 1H), 4.75 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 4.55 - 4.43 (m, 6H), 4.29 - 4.14 (m, 1H), 4.08 - 4.04 (m, 3H), 2.47 - 2.43 (m, 2H), 2.35 - 2.25 (m, 1H), 2.15 - 2.03 (m, 2H), 1.97 - 1.91 (m, 3H), 1.80 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 1.63 - 1.60 (m, 2H), 1.05 (d, J = 4.0 Hz, 3H)
677	ácido ((S)-(2-(((3S,6S,8R,9aR)-3-(3-(4-(azetidin-1-il)pirimidin-5-il)azetidina-1-carbonil)-8-metil-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)fosfónico		671.4	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.40 - 8.18 (m, 1H), 8.08 - 7.94 (m, 3H), 7.89 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.61 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 5.85 - 5.68 (m, 1H), 4.79 - 4.71 (m, 2H), 4.61 - 4.42 (m, 6H), 4.31 - 4.19 (m, 1H),

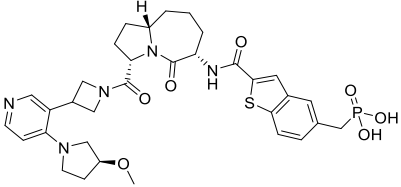
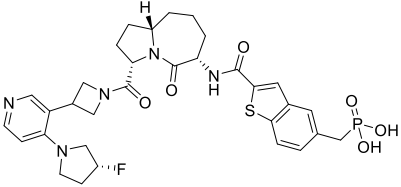
				4.14 - 3.97 (m, 3H), 2.53 - 2.41 (m, 2H), 2.35 - 2.27 (m, 1H), 2.14 - 2.02 (m, 2H), 1.99 - 1.94 (m, 2H), 1.83 - 1.76 (m, 1H), 1.68 - 1.53 (m, 2H), 1.34 - 1.27 (m, 1H), 1.08 - 1.03 (m, 3H)
678	((2 ácido - (((3S,6S,8R,9aR)-3-(3-(4-(azetidin-1-il)pirimidin-5-il)azetidina-1-carbonil)-8-metil-5-oxooctahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		653.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.47 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.86 - 7.81 (m, 2H), 7.45 - 7.40 (m, 1H), 4.78 - 4.72 (m, 1H), 4.62 - 4.49 (m, 6H), 4.45 - 4.34 (m, 1H), 4.30 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.14 - 4.02 (m, 3H), 3.27 - 3.19 (m, 2H), 2.55 - 2.43 (m, 2H), 2.32 (td, J = 6.8, 13.2 Hz, 1H), 2.16 - 2.03 (m, 2H), 1.99 - 1.93 (m, 2H), 1.80 (dd, J = 2.8, 14.8 Hz, 1H), 1.67 - 1.52 (m, 2H), 1.37 - 1.27 (m, 1H), 1.05 (d, J = 6.8 Hz, 3H)
679	ácido ((2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-((S)-3-metilmorfolino)piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-		682.2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.38 - 8.10 (m, 1H), 8.08 - 7.84 (m, 1H), 7.83 - 7.51 (m,

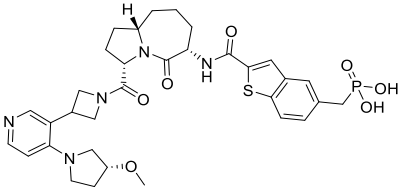
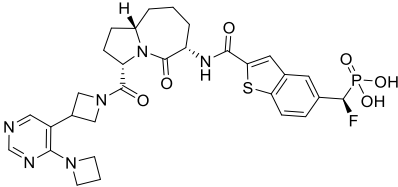
	oxooctahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico			3H), 7.50 - 7.25 (m, 1H), 7.15 - 6.70 (m, 1H), 4.79 - 4.66 (m, 3H), 4.57 - 4.28 (m, 3H), 4.25 - 3.98 (m, 3H), 3.96 - 3.46 (m, 4H), 3.23 - 2.94 (m, 3H), 2.92 - 2.52 (m, 1H), 2.40 - 2.23 (m, 1H), 2.20 - 2.06 (m, 2H), 2.05 - 1.73 (m, 7H), 1.24 - 0.94 (m, 3H)
680	ácido ((2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-(3-cianoazetidin-1-il)piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		663.3	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) 8.23 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 8.02 - 7.88 (m, 2H), 7.83 - 7.72 (m, 2H), 7.40 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.48 - 6.42 (m, 1H), 4.85 - 4.68 (m, 2H), 4.67 - 4.56 (m, 3H), 4.56 - 4.40 (m, 3H), 4.39 - 4.24 (m, 1H), 4.18 - 3.96 (m, 3H), 3.94 - 3.80 (m, 1H), 3.29 - 3.15 (m, 2H), 2.39 - 2.22 (m, 1H), 2.20 - 2.05 (m, 2H), 2.05 - 2.01 (m, 1H), 2.01 - 1.89 (m, 3H), 1.89 - 1.72 (m, 3H)

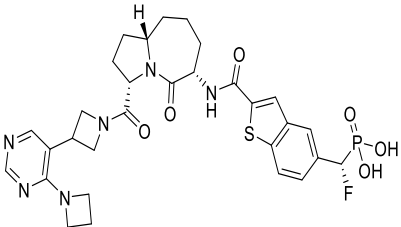
681	ácido ((2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-(azetidín-1-il)pirimidín-5-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirroló[1,2-a]azepín-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		639.3 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.46 - 8.42 (m, 1H), 8.20 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.86 - 7.79 (m, 2H), 7.45 - 7.39 (m, 1H), 4.73 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.63 - 4.46 (m, 7H), 4.33 - 4.26 (m, 1H), 4.12 - 4.02 (m, 3H), 3.26 - 3.18 (m, 2H), 2.54 - 2.43 (m, 2H), 2.35 - 2.27 (m, 1H), 2.15 - 2.06 (m, 2H), 2.04 - 1.90 (m, 4H), 1.88 - 1.78 (m, 3H)
682	ácido ((2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(5-cloro-4-metoxipiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirroló[1,2-a]azepín-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)fosfónico		665.2 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.76 - 8.67 (m, 1H), 8.54 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 8.18 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 7.94 - 7.85 (m, 2H), 7.58 - 7.47 (m, 1H), 7.34 - 7.02 (m, 2H), 5.54 - 5.29 (m, 1H), 4.83 - 4.58 (m, 2H), 4.48 - 4.44 (m, 1H), 4.36 - 4.19 (m, 2H), 4.16 - 4.08 (m, 1H), 4.04 - 3.96 (m, 2H), 3.91 (d, J = 3.6 Hz, 3H), 2.25 - 2.15 (m, 1H), 2.06 - 1.93 (m, 2H), 1.89 - 1.76 (m,

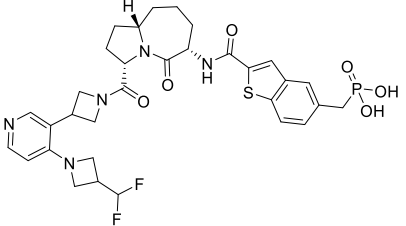
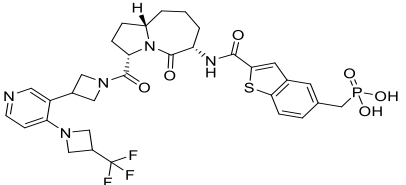
				4H), 1.76 - 1.66 (m, 3H)
683	ácido ((2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)fosfónico		698.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.33 (s, 1H), 8.09 - 7.98 (m, 3H), 7.97 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.64 - 7.56 (m, 1H), 7.02 - 6.95 (m, 1H), 5.91 - 5.70 (m, 1H), 4.78 - 4.68 (m, 3H), 4.62 - 4.33 (m, 4H), 4.29 - 3.99 (m, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.42 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 2.36 - 2.26 (m, 1H), 2.17 - 2.06 (m, 4H), 2.06 - 1.91 (m, 4H), 1.90 - 1.77 (m, 3H)
684	ácido ((2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-(6-oxa-3-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)fosfónico		698.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.38 - 8.35 (m, 1H), 8.17 - 7.97 (m, 3H), 7.95 - 7.88 (m, 1H), 7.64 - 7.52 (m, 1H), 7.29 - 7.14 (m, 1H), 5.89 - 5.69 (m, 1H), 4.76 - 4.63 (m, 4H), 4.62 - 4.44 (m, 3H), 4.42 - 4.33 (m, 1H), 4.15 - 4.02 (m, 2H), 3.93 - 3.76 (m, 4H), 2.36 - 2.26 (m, 1H), 2.17 - 2.06 (m, 2H), 2.06 - 1.95 (m, 4H), 1.92 (d, J = 14.4 Hz, 2H), 1.83 (s, 3H)

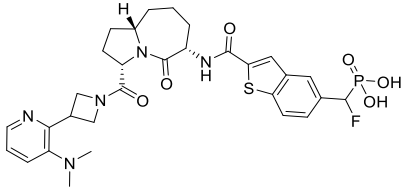
685	ácido ((R)-(2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-(dimetilamino)-5-fluoropiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)fosfónico		662.3 ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.32 - 8.21 (m, 1H), 8.11 - 8.05 (m, 1H), 8.05 - 7.99 (m, 1H), 7.91 - 7.82 (m, 2H), 7.62 - 7.53 (m, 1H), 5.85 - 5.64 (m, 1H), 4.76 - 4.68 (m, 2H), 4.59 - 4.48 (m, 2H), 4.46 - 4.36 (m, 1H), 4.32 - 4.20 (m, 1H), 4.11 - 4.00 (m, 2H), 3.14 - 3.01 (m, 6H), 2.37 - 2.24 (m, 1H), 2.18 - 2.07 (m, 2H), 2.06 - 1.98 (m, 2H), 1.97 - 1.90 (m, 2H), 1.87 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 1.83 - 1.78 (m, 1H)
686	ácido ((2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-((S)-3-metoxipirrolidin-1-il)piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		682.4 ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ = 8.32 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.01 - 7.89 (m, 2H), 7.86 - 7.79 (m, 2H), 7.44 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 6.91 - 6.77 (m, 1H), 4.79 - 4.72 (m, 1H), 4.69 - 4.57 (m, 1H), 4.56 - 4.33 (m, 4H), 4.17 - 4.05 (m, 3H), 3.88 - 3.75 (m, 2H), 3.64 - 3.58 (m, 1H), 3.56 - 3.49 (m, 1H), 3.36 (d, J = 11.2 Hz, 3H),

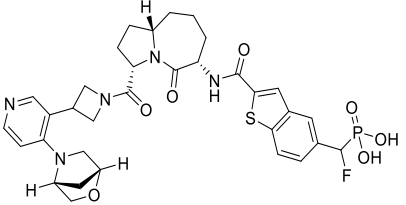
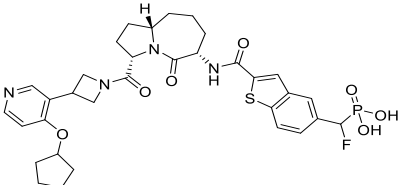
				3.28 - 3.20 (m, 2H), 2.36 - 2.22 (m, 2H), 2.17 - 2.09 (m, 2H), 2.07 - 1.96 (m, 4H), 1.94 - 1.79 (m, 4H)
687	ácido ((2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		670.2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ = 8.38 (s, 1H), 8.15 - 7.93 (m, 2H), 7.90 - 7.78 (m, 2H), 7.49 - 7.40 (m, 1H), 7.03 - 6.90 (m, 1H), 5.56 - 5.33 (m, 1H), 4.81 - 4.69 (m, 2H), 4.67 - 4.53 (m, 2H), 4.52 - 4.45 (m, 1H), 4.38 - 4.28 (m, 1H), 4.19 - 4.06 (m, 2H), 4.05 - 3.87 (m, 2H), 3.87 - 3.73 (m, 2H), 3.29 - 3.21 (m, 2H), 2.50 - 2.38 (m, 1H), 2.36 - 2.29 (m, 1H), 2.24 - 2.06 (m, 3H), 2.06 - 1.90 (m, 4H), 1.90 - 1.76 (m, 3H)
688	ácido ((2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-((R)-3-metoxipirrolidin-1-il)piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		682.2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.91 - 7.89 (m, 1H), 7.84 - 7.78 (m, 1H), 7.67 - 7.62 (m, 2H), 7.43 - 7.38 (m, 2H), 6.44 - 6.43 (m, 1H), 4.74 - 4.28 (m, 2H), 4.07-4.06 (m, 2H), 4.05 - 4.04 (m, 1H),

				3.50 - 3.36 (m, 4H), 3.33 - 3.32 (m, 1H), 3.31 - 3.30 (m, 3H), 3.29 - 3.27(m, 3H), 3.26 - 3.15 (m, 2H), 2.31 - 2.10 (m, 1H), 2.04 - 2.01 (m, 4H), 1.97 - 1.91 (m, 4H), 1.89 - 1.88 (m, 3H)
689	ácido ((R)-(2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-(azetidin-1-il)pirimidin-5-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)fosfónico		657.2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.43 - 8.35 (m, 1H), 8.22 - 8.11 (m, 1H), 8.03 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.91 (dd, J = 3.6, 8.4 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.87 - 5.71 (m, 1H), 4.82 - 4.70 (m, 2H), 4.62 - 4.47 (m, 5H), 4.45 - 4.37 (m, 1H), 4.32 - 4.23 (m, 1H), 4.12 - 3.99 (m, 3H), 2.54 - 2.42 (m, 2H), 2.35 - 2.26 (m, 1H), 2.15 - 2.00 (m, 3H), 1.98 - 1.78 (m, 6H)
690	ácido ((S)-(2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-(azetidin-1-il)pirimidin-5-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)fosfónico		657.2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.45 - 8.35 (m, 1H), 8.23 - 8.11 (m, 1H), 8.03 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.60 (t, J =

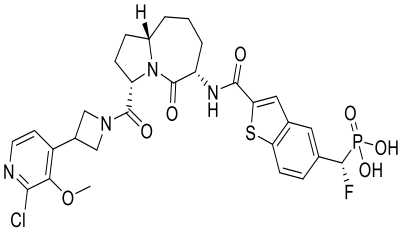
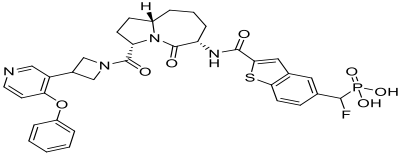
			8.8 Hz, 1H), 5.86 - 5.71 (m, 1H), 4.83 - 4.70 (m, 2H), 4.62 - 4.46 (m, 5H), 4.40 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 4.32 - 4.23 (m, 1H), 4.11 - 4.00 (m, 3H), 2.54 - 2.41 (m, 2H), 2.35 - 2.26 (m, 1H), 2.14 - 2.00 (m, 3H), 1.99 - 1.78 (m, 6H)
691	ácido ((2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(3-(difluorometil)azetidina-1-il)piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirroló[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		688.4 ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.36 - 8.24 (m, 1H), 8.03 - 7.93 (m, 2H), 7.83 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.57 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.39 - 6.03 (m, 1H), 4.76 - 4.72 (m, 1H), 4.66 - 4.56 (m, 2H), 4.55 - 4.52 (m, 3H), 4.48 - 4.25 (m, 4H), 4.23 - 4.14 (m, 1H), 4.12 - 4.04 (m, 2H), 3.26 (s, 1H), 3.21 (s, 1H), 2.38 - 2.25 (m, 1H), 2.21 - 2.06 (m, 2H), 2.06 - 2.00 (m, 1H), 2.00 - 1.96 (m, 1H), 1.94 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 1.90 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 1.87 - 1.76 (m, 3H)

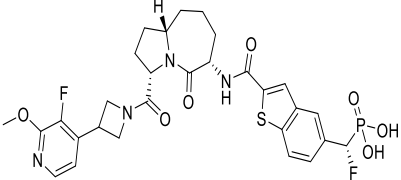
692	ácido ((2-(((3S,6S,9aS)-5-oxo-3-(3-(4-(3-(trifluorometil)azetidín-1-il)piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)octahidro-1H-pirroló[1,2-a]azepín-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		706.2 ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.35 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 7.6, 10.4 Hz, 1H), 8.02 - 7.97 (m, 1H), 7.88 - 7.81 (m, 2H), 7.49 - 7.38 (m, 1H), 6.67 - 6.59 (m, 1H), 4.77 - 4.70 (m, 1H), 4.69 - 4.59 (m, 3H), 4.59 - 4.49 (m, 3H), 4.42 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.33 (q, J = 8.8 Hz, 1H), 4.20 - 4.13 (m, 1H), 4.10 (td, J = 3.6, 9.6 Hz, 2H), 3.78 - 3.66 (m, 1H), 3.26 (s, 1H), 3.21 (s, 1H), 2.39 - 2.25 (m, 1H), 2.20 - 2.12 (m, 1H), 2.11 - 1.99 (m, 3H), 1.99 - 1.91 (m, 2H), 1.89 (s, 1H), 1.85 (d, J = 6.8 Hz, 2H)
693	ácido ((2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(3-(dimetilamino)piridin-2-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirroló[1,2-a]azepín-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)fosfónico		644.6 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.68 (s, 1H), 8.56 - 8.45 (m, 1H), 8.29 - 8.20 (m, 1H), 8.10 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 7.95 - 7.85 (m, 2H), 7.58 - 7.49 (m, 1H), 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.89 - 5.46 (m, 1H), 4.56 - 4.47 (m, 1H),

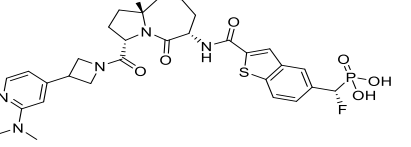
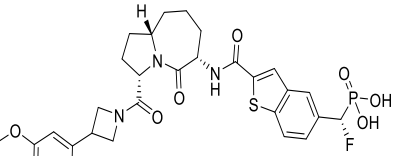
				4.32 (s, 1H), 3.89 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 3.76 - 3.70 (m, 1H), 3.56 (s, 2H), 3.40 (s, 1H), 3.37 (s, 1H), 2.41 (s, 6H), 2.13 - 2.03 (m, 1H), 1.95 - 1.75 (m, 4H), 1.71 - 1.67 (m, 1H), 1.67 - 1.56 (m, 4H)
694	ácido ((2- (((3S,6S,9aS)-3-(3-(4- ((1R,4R)-2-oxa-5- azabicyclo[2.2.1]hepta n-5-il)piridin-3- il)azetidina-1- carbonil)-5- oxooctahidro-1H- pirrolo[1,2-a]azepin- 6- il)carbamoil)benzo[b]t iofen-5- il)fluorometil)fosfónico		698.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d ₆) 8.71 - 8.64 (m, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.23 - 8.08 (m, 2H), 8.01 - 7.95 (m, 2H), 7.59 - 7.46 (m, 1H), 7.14 - 6.92 (m, 1H), 5.89 - 5.60 (m, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.69 - 4.58 (m, 3H), 4.52 - 4.39 (m, 2H), 4.32 - 4.26 (m, 1H), 4.21 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.14 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.99 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 3.92 (s, 1H), 3.80 (d, J = 8.8 Hz, 3H), 3.33 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 2.32 - 2.14 (m, 1H), 2.10 - 1.92 (m, 4H), 1.92 - 1.52 (m, 7H)

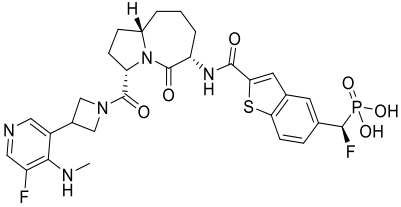
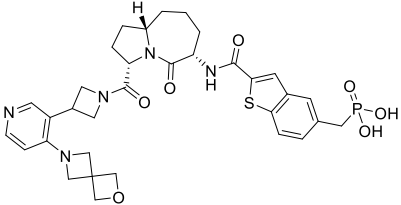
695	ácido ((2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-(ciclopentiloxi)piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)fosfónico		685.2 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.79 - 8.62 (m, 1H), 8.60 - 8.42 (m, 2H), 8.27 - 8.12 (m, 1H), 8.08 - 7.92 (m, 2H), 7.58 - 7.48 (m, 1H), 7.41 - 7.28 (m, 1H), 5.92 - 5.71 (m, 1H), 5.13 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 4.72 - 4.53 (m, 2H), 4.46 - 4.30 (m, 2H), 4.21 - 4.13 (m, 1H), 4.08 - 3.96 (m, 3H), 2.27 - 2.10 (m, 1H), 2.05 - 1.89 (m, 4H), 1.88 - 1.54 (m, 13H)
696	((S)-(2 ácido -(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-(dimetilcarbamoil)piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)fosfónico		672.2 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.11 - 8.84 (m, 1H), 8.74 - 8.53 (m, 1H), 8.07 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.96 - 7.90 (m, 1H), 7.67 - 7.52 (m, 2H), 6.02 - 5.52 (m, 1H), 4.77 - 4.71 (m, 1H), 4.70 - 4.61 (m, 1H), 4.57 - 4.52 (m, 1H), 4.52 - 4.25 (m, 2H), 4.19 - 4.12 (m, 1H), 4.08-4.06 (m, 2H), 3.17 - 3.08 (m, 3H), 2.86 (s, 3H), 2.37 - 2.25 (m, 1H), 2.19 - 2.06 (m, 2H),

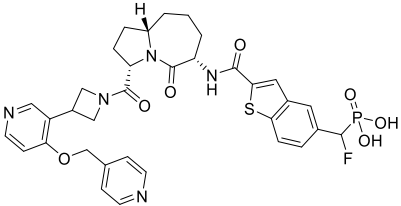
				2.05 (s, 2H), 1.98 - 1.90 (m, 2H), 1.90 - 1.77 (m, 3H)
697	ácido ((2- (((3S,6S,9aS)-3-(3- (3,6-dihidro-2H-piran- 4-il)azetidina-1- carbonil)-5- oxooctahidro-1H- pirrolo[1,2-a]azepin- 6- il)carbamoil)benzo[b]t iofen-5- il)metil)fosfónico		588.3	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.01 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.66 (s, 1H), 4.77 - 4.70 (m, 1H), 4.62 - 4.52 (m, 1H), 4.46 - 4.28 (m, 1H), 4.22 - 4.12 (m, 3H), 4.11 - 4.01 (m, 2H), 3.97 - 3.85 (m, 1H), 3.85 - 3.75 (m, 2H), 3.34 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.28 (s, 1H), 3.23 (s, 1H), 2.33 - 2.25 (m, 1H), 2.19 - 1.98 (m, 5H), 1.96 - 1.75 (m, 6H)
698	ácido ((S)-(2- (((3S,6S,9aS)-3-(3-(2- cloro-3-metoxipiridin- 4-il)azetidina-1- carbonil)-5- oxooctahidro-1H- pirrolo[1,2-a]azepin- 6- il)carbamoil)benzo[b]t iofen-5- il)fluorometil)fosfónico		665.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.16-8.10 (m, 1H), 8.11 - 8.06 (m, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.98 - 7.92 (m, 1H), 7.63 - 7.59 (m, 1H), 7.58 (s, 1H), 5.95 - 5.70 (m, 1H), 4.78 - 4.66 (m, 2H), 4.62 - 4.46 (m, 2H), 4.44 - 4.24 (m, 2H), 4.11 - 4.01 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.40 - 2.22 (m, 1H), 2.20 - 2.05 (m,

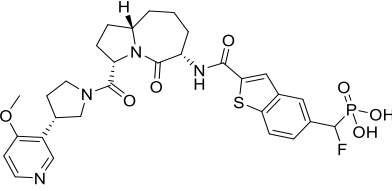
				2H), 2.03-1.96 (m, 2H), 1.96 - 1.90 (m, 2H), 1.89 (s, 3H)
699	ácido (fluoro(2-(((3S,6S,9aS)-5-oxo-3-(3-(4-fenoxipiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)octahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		693.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.76 - 8.66 (m, 2H), 8.51 - 8.41 (m, 1H), 8.23 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.55 - 7.48 (m, 3H), 7.38 - 7.30 (m, 1H), 7.24 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 6.80 (dd, J = 6.0, 16.8 Hz, 1H), 5.90 - 5.75 (m, 1H), 4.78 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.67 - 4.59 (m, 2H), 4.54 - 4.47 (m, 1H), 4.45 (dd, J = 4.0, 7.6 Hz, 1H), 4.30 - 4.25 (m, 1H), 4.23 - 4.17 (m, 2H), 4.01 - 3.95 (m, 2H), 2.23 - 2.11 (m, 1H), 2.08 - 2.00 (m, 1H), 1.96 - 1.93 (m, 1H), 1.88 - 1.80 (m, 2H), 1.78 - 1.63 (m, 5H)
700	ácido ((S)-fluoro(2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(3-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		649.2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.09 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.06 - 8.02 (m, 1H), 7.99 - 7.94 (m, 1H), 7.93-7.89 (m, 1H), 7.63 - 7.52 (m, 1H),

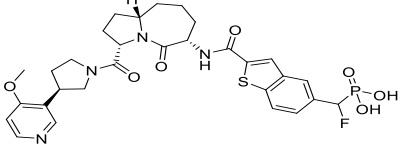
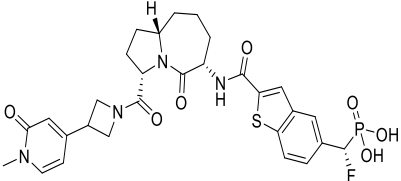
	iofen-5-il)metil)fosfónico			7.25 - 6.99 (m, 1H), 5.96 - 5.71 (m, 1H), 4.98 - 4.88 (m, 1H), 4.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.72 - 4.64 (m, 1H), 4.60 - 4.54 (m, 1H), 4.43 - 4.32 (m, 1H), 4.28 - 4.14 (m, 1H), 4.11-4.05 (m, 2H), 3.98 (d, J = 8.8 Hz, 3H), 2.37 - 2.26 (m, 1H), 2.20 - 2.06 (m, 2H), 2.05 - 1.94 (m, 3H), 1.93 - 1.86 (m, 2H), 1.85 - 1.74 (m, 2H)
701	ácido ((S)-(2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(2-(dimetilamino)piridin-4-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrólo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)fosfónico		644.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.81 - 8.66 (m, 1H), 8.30 - 8.22 (m, 1H), 8.04 (dd, J = 5.6, 8.4 Hz, 1H), 8.00 - 7.84 (m, 2H), 7.58 - 7.47 (m, 1H), 7.10 - 6.88 (m, 1H), 5.95 - 5.72 (m, 1H), 4.73 - 4.54 (m, 2H), 4.49 - 4.35 (m, 2H), 4.29 - 4.21 (m, 1H), 4.04 - 3.92 (m, 3H), 3.90 - 3.83 (m, 2H), 3.22 - 3.04 (m, 6H), 2.29 - 2.14 (m, 1H), 2.10 - 1.94 (m, 2H), 1.92 - 1.78 (m, 4H), 1.75 - 1.62 (m, 3H)

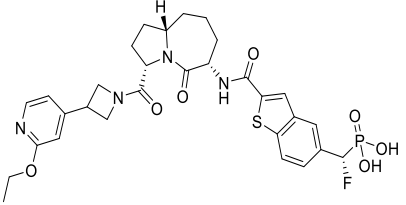
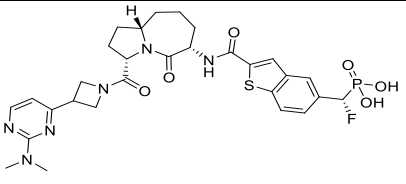
702	ácido ((S)-fluoro(2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(2-metoxipiridin-4-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		631.1 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.83 - 8.76 (m, 1H), 8.26 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.16 - 8.10 (m, 1H), 8.05 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.01 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.92 - 5.78 (m, 1H), 4.81 - 4.63 (m, 2H), 4.57 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.47 - 4.33 (m, 2H), 4.28 - 4.19 (m, 1H), 4.05 - 3.96 (m, 1H), 3.92 - 3.71 (m, 5H), 2.26 - 2.13 (m, 1H), 2.08 - 1.92 (m, 2H), 1.90 - 1.64 (m, 7H)
703	ácido ((R)-fluoro(2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(5-fluoro-4-(metilamino)piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		648.2 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.28 - 8.20 (m, 1H), 8.15 - 8.08 (m, 1H), 8.06 - 7.96 (m, 2H), 7.95 - 7.89 (m, 1H), 7.63 - 7.54 (m, 1H), 5.88 - 5.67 (m, 1H), 4.79 - 4.66 (m, 2H), 4.61 - 4.48 (m, 2H), 4.41 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 4.14 - 4.00 (m, 2H), 3.97 - 3.83 (m, 1H), 3.26 (dd, J = 2.4, 7.2 Hz,

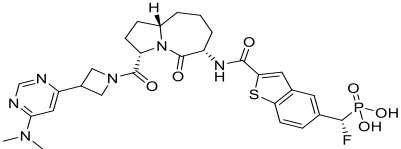
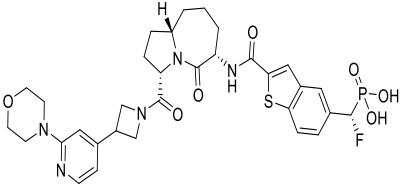
				3H), 2.37 - 2.26 (m, 1H), 2.19 - 2.06 (m, 2H), 2.05 - 1.90 (m, 4H), 1.89 - 1.76 (m, 3H)
704	ácido ((2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		680.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.77 - 8.58 (m, 1H), 8.12 - 8.00 (m, 2H), 7.82 - 7.66 (m, 2H), 7.32 - 7.21 (m, 1H), 6.36 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.72 - 4.65 (m, 4H), 4.64 - 4.60 (m, 1H), 4.59 - 4.52 (m, 1H), 4.49 - 4.42 (m, 1H), 4.41 - 4.34 (m, 1H), 4.25 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.19 (s, 2H), 4.15 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.03 - 3.95 (m, 2H), 3.94 - 3.85 (m, 2H), 2.95 - 2.87 (m, 2H), 2.22 - 2.16 (m, 1H), 2.04 - 1.93 (m, 2H), 1.89 - 1.78 (m, 4H), 1.70 (d, J = 10.4 Hz, 3H)
705	ácido (fluoro(2-(((3S,6S,9aS)-5-oxo-3-(3-(4-(piridin-4-ilmetoxi)piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)octahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		708.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.71 (dd, J = 7.6, 12.4 Hz, 1H), 8.57 (dd, J = 5.2, 9.6 Hz, 2H), 8.35 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 8.42 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 8.03 - 7.92 (m, 2H), 7.55 -

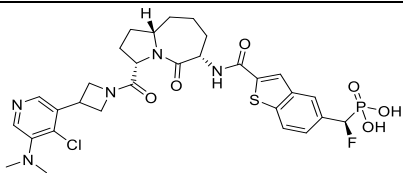
				7.39 (m, 3H), 7.20 - 7.02 (m, 1H), 5.88 - 5.66 (m, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.72 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.67 - 4.60 (m, 1H), 4.59 - 4.50 (m, 1H), 4.46 - 4.34 (m, 2H), 4.28 - 4.21 (m, 1H), 4.10 (s, 1H), 3.98 - 3.95 (m, 1H), 2.24 - 2.09 (m, 1H), 2.04 - 2.01 (m, 1H), 1.90 - 1.79 (m, 3H), 1.78 - 1.66 (m, 4H), 1.65 - 1.56 (m, 1H)
706	ácido (fluoro(2-(((3S,6S,9aS)-3-((S)-3-(4-metoxipiridin-3-il)pirrolidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		645.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.70 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 8.61 (dd, J = 6.0, 10.0 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 8.27 - 8.19 (m, 1H), 8.02 (dd, J = 5.2, 8.4 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.55 - 7.48 (m, 1H), 7.40 (dd, J = 6.4, 10.0 Hz, 1H), 5.91 - 5.71 (m, 1H), 4.66 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.03 (d, J = 5.2 Hz, 3H), 4.01 - 3.97 (m, 1H), 3.91 - 3.87 (m, 1H), 3.71 (s, 1H), 3.68 (s, 1H), 3.55 (dd, J = 4.0, 7.6 Hz,

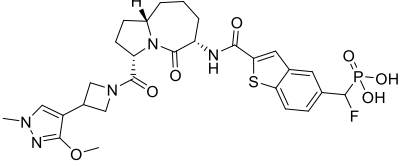
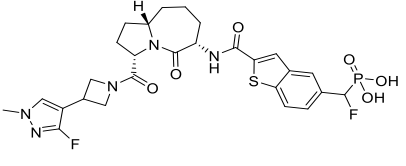
				1H), 3.46 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 3.33 (dd, J = 4.0, 8.0 Hz, 1H), 3.22 (dd, J = 9.6, 10.8 Hz, 1H), 2.36 - 2.25 (m, 1H), 2.25 - 2.15 (m, 2H), 2.13 - 2.04 (m, 1H), 2.02 - 1.88 (m, 2H), 1.86 - 1.76 (m, 4H), 1.72 (d, J = 13.6 Hz, 2H)
707	ácido (fluoro(2-(((3S,6S,9aS)-3-((R)-3-(4-metoxipiridin-3-il)pirrolidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		645.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.76 - 8.66 (m, 1H), 8.65 - 8.61 (m, 1H), 8.51 - 8.40 (m, 1H), 8.22 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.52 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.47 - 7.40 (m, 1H), 5.91 - 5.74 (m, 1H), 4.73 - 4.59 (m, 2H), 4.17 - 4.08 (m, 1H), 4.04 (d, J = 12.0 Hz, 3H), 4.00 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.89 - 3.81 (m, 1H), 3.81 - 3.74 (m, 1H), 3.59 (s, 1H), 3.47 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.34 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 2.33 - 2.12 (m, 3H), 2.08 - 1.94 (m, 2H), 1.91 - 1.67 (m, 7H)

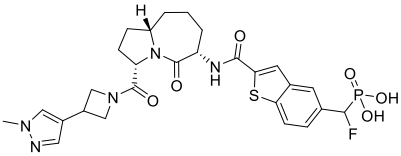
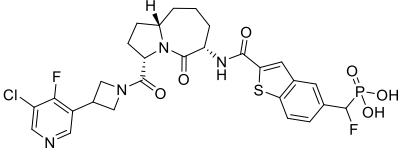
708	ácido ((S)-fluoro(2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		631.2 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.13 - 8.02 (m, 2H), 7.88 (d, J = 8.00 Hz, 1H), 7.69 - 7.51 (m, 2H), 6.67 - 6.41 (m, 2H), 5.76 - 5.57 (m, 1H), 4.74 (m, 1H), 4.64 - 4.49 (m, 2H), 4.48 - 4.15 (m, 2H), 4.11 - 3.90 (m, 2H), 3.86 - 3.74 (m, 1H), 3.58 - 3.46 (m, 3H), 2.35 - 2.24 (m, 1H), 2.17 - 2.06 (m, 2H), 1.98 (s, 2H), 1.96 - 1.90 (m, 2H), 1.90 - 1.77 (m, 3H)
709	ácido ((S)-(2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(2-etoxipiridin-4-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)fosfónico		645.2 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.16 - 8.01 (m, 3H), 7.96 (d, J = 2.8, 8.6 Hz, 1H), 7.65 - 7.55 (m, 1H), 7.38 - 7.27 (m, 1H), 7.18 - 7.08 (m, 1H), 5.92 - 5.74 (m, 1H), 4.78 - 4.73 (m, 1H), 4.72 - 4.55 (m, 2H), 4.55 - 4.44 (m, 1H), 4.43 - 4.28 (m, 3H), 4.13 - 3.94 (m, 3H), 2.37 - 2.26 (m, 1H), 2.19 - 2.06 (m, 2H), 2.05 - 1.94 (m, 3H), 1.94 - 1.76 (m, 4H), 1.46 - 1.29 (m, 3H)

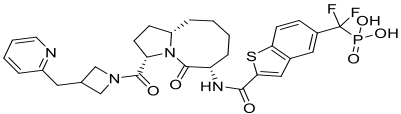
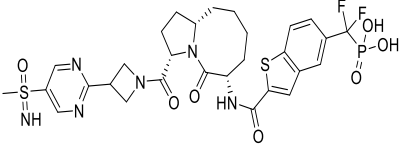
710	ácido ((S)-2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(2-(dimetilamino)pirimidin-4-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)fosfónico		645.5 ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.13 - 7.98 (m, 3H), 7.94 - 7.89 (m, 1H), 7.65 - 7.56 (m, 1H), 6.88 - 6.59 (m, 1H), 5.89 - 5.70 (m, 1H), 4.82 - 4.76 (m, 1H), 4.72 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.60 - 4.53 (m, 1H), 4.52 - 4.38 (m, 1H), 4.38 - 4.27 (m, 1H), 4.23 - 4.11 (m, 1H), 4.10 - 4.03 (m, 1H), 4.01 - 3.87 (m, 1H), 3.27 - 3.11 (m, 6H), 2.34 - 2.25 (m, 1H), 2.17 - 2.06 (m, 2H), 2.04 - 1.96 (m, 2H), 1.95 - 1.87 (m, 3H), 1.86 - 1.76 (m, 2H)
711	ácido ((S)-2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(6-(dimetilamino)pirimidin-4-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)fosfónico		645 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.74 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 8.52 - 8.43 (m, 1H), 8.24 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.51 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.65 - 6.57 (m, 1H), 5.86 - 5.66 (m, 1H), 4.64 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.53 - 4.47 (m, 1H), 4.44 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.34 - 4.26 (m, 1H), 4.19 -

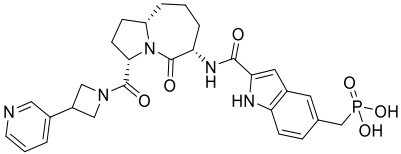
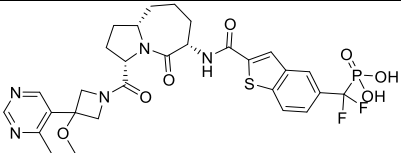
				4.09 (m, 2H), 4.01 - 3.96 (m, 2H), 3.83 - 3.77 (m, 2H), 3.05 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 2.23 - 2.14 (m, 1H), 2.04 - 1.92 (m, 2H), 1.89 - 1.76 (m, 4H), 1.75 - 1.64 (m, 3H)
712	ácido ((S)-fluoro(2- (((3S,6S,9aS)-3-(3-(2- morfolinopiridin-4- il)azetidina-1- carbonil)-5- oxooctahidro-1H- pirrolo[1,2-a]azepin- 6- il)carbamoil)benzo[b]t iofen-5- il)metil)fosfónico		686.2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.12 (s, 1H), 8.06 - 8.01 (m, 1H), 7.93 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.70 - 7.58 (m, 2H), 7.32 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.18 - 7.11 (m, 1H), 5.92 - 5.70 (m, 1H), 4.82 - 4.55 (m, 3H), 4.54 - 4.30 (m, 2H), 4.12 - 3.91 (m, 3H), 3.87 - 3.71 (m, 4H), 3.68 - 3.55 (m, 4H), 2.37 - 2.24 (m, 1H), 2.17 - 2.07 (m, 2H), 2.06 - 1.88 (m, 5H), 1.87 - 1.76 (m, 2H)
713	ácido ((R)-(2- (((3S,6S,9aS)-3-(3-(4- cloro-5- (dimetilamino)piridin- 3-il)azetidina-1- carbonil)-5- oxooctahidro-1H- pirrolo[1,2-a]azepin- 6- il)carbamoil)benzo[b]t iofen-5- il)fluorometil)fosfónico		678.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d ₆) δ 8.78 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 8.42 - 8.31 (m, 2H), 8.25 (d, J = 20.0 Hz, 1H), 8.07 - 7.94 (m, 2H), 7.53 (dd, J = 4.0, 8.4 Hz, 1H), 5.91 - 5.76 (m, 1H), 4.81 (t, J = 8.8 Hz, 1H),

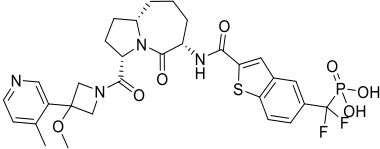
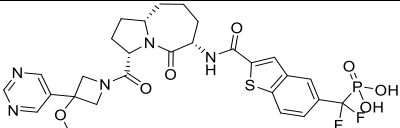
				4.66 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.48 - 4.41 (m, 2H), 4.31 (s, 1H), 4.24 - 4.12 (m, 2H), 4.10 - 4.05 (m, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 2.24 - 2.13 (m, 1H), 2.09 - 1.91 (m, 2H), 1.83 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 1.80 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 1.75 - 1.62 (m, 3H)
714	ácido (fluoro(2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(3-metoxi-1-metil-1H-pirazol-4-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		634.3	¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.09 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.05 - 8.00 (m, 1H), 7.96 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.49 - 7.33 (m, 1H), 5.92 - 5.74 (m, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.60 - 4.47 (m, 2H), 4.46 - 4.30 (m, 1H), 4.29 - 4.19 (m, 1H), 4.10 - 4.01 (m, 1H), 3.99 - 3.91 (m, 1H), 3.86 (d, J = 11.6 Hz, 3H), 3.79 - 3.71 (m, 1H), 3.70 - 3.62 (m, 3H), 2.36 - 2.25 (m, 1H), 2.16 - 2.05 (m, 2H), 2.04 - 1.98 (m, 1H), 1.98 - 1.86 (m, 4H), 1.85 - 1.76 (m, 2H)

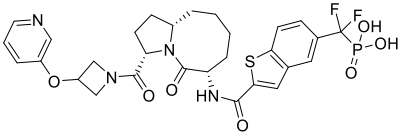
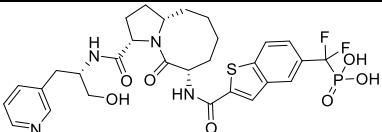
715	ácido (fluoro(2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(3-fluoro-1-metil-1H-pirazol-4-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		622.1 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.86 - 8.67 (m, 1H), 8.26 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.76 - 7.66 (m, 1H), 7.53 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.97 - 5.69 (m, 1H), 4.73 - 4.60 (m, 1H), 4.53 - 4.37 (m, 1H), 4.25 - 4.15 (m, 1H), 4.10 - 4.05 (m, 1H), 4.03 - 3.94 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.61 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 2.26 - 2.11 (m, 1H), 2.06 - 1.92 (m, 2H), 1.92 - 1.74 (m, 4H), 1.71 - 1.69 (m, 2H), 1.65 (s, 1H)
716	ácido (fluoro(2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		604.2 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.70 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.15 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.53 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.25 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 5.91 - 5.75 (m, 1H), 5.40 - 5.31 (m, 1H), 4.63 (t, J = 8.4 Hz, 1H),

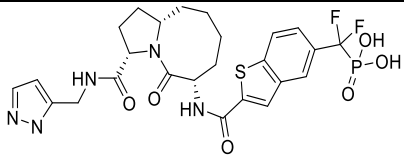
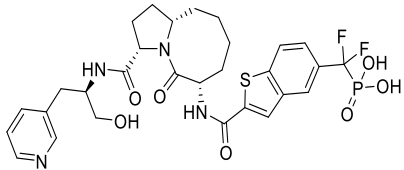
				4.43 (dd, J = 3.6, 8.0 Hz, 1H), 4.03 - 3.91 (m, 2H), 3.88 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.23 - 2.12 (m, 1H), 2.01 - 1.90 (m, 2H), 1.89 - 1.80 (m, 2H), 1.78 - 1.65 (m, 5H)
717	ácido ((2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(5-cloro-4-fluoropiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)fosfónico		653.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.77 (s, 1H), 8.71 - 8.63 (m, 2H), 8.19 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 7.92 - 7.85 (m, 2H), 7.58 - 7.48 (m, 1H), 5.57 - 5.27 (m, 2H), 4.79 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.62 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.60 - 4.50 (m, 1H), 4.44 (dd, J = 4.4, 7.6 Hz, 1H), 4.42 - 4.36 (m, 1H), 4.31 - 4.24 (m, 1H), 4.16 - 4.11 (m, 1H), 4.07 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.02 - 3.96 (m, 1H), 2.24 - 2.15 (m, 1H), 2.08 - 1.92 (m, 2H), 1.90 - 1.76 (m, 4H), 1.72 (s, 3H)
718	ácido (difluoro(2-(((3S,6S,10aS)-5-oxo-3-(3-(piridin-2-ilmetil)azetidina-1-carbonil)decahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)fosfónico		646.9	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.66 - 8.55 (m, 1H), 8.47 - 8.32 (m, 1H), 8.16 - 8.06 (m, 2H), 7.97 - 7.63 (m, 4H),

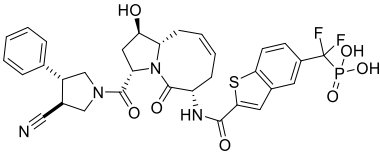
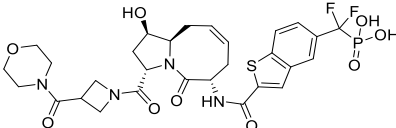
	iofen-5-il)metil)fosfónico			5.00 – 4.96 (m, 1H), 4.47 - 4.24 (m, 3H), 4.24 - 3.97 (m, 1H), 3.88 - 3.70 (m, 1H), 3.38 - 3.31 (m, 3H), 3.17 - 3.08 (m, 1H), 2.28 - 2.14 (m, 2H), 2.07 - 1.88 (m, 6H), 1.88 - 1.75 (m, 2H), 1.73 - 1.55 (m, 2H)
719	ácido (difluoro(2-(((3S,6S,10aS)-3-(3-(5-(S-metilsulfonimidoil)pirimidin-2-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		711.2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 9.25 (s, 1H), 9.18 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.20 - 8.14 (m, 1H), 8.14 - 8.01 (m, 1H), 7.96 - 7.84 (m, 1H), 7.77 - 7.70 (m, 1H), 5.07 - 4.92 (m, 2H), 4.73 - 4.54 (m, 1H), 4.53 - 4.44 (m, 2H), 4.44 - 4.37 (m, 1H), 4.36 - 4.22 (m, 2H), 3.28 - 3.20 (m, 3H), 2.33 - 2.17 (m, 2H), 2.09 - 1.90 (m, 6H), 1.89 - 1.76 (m, 2H), 1.73 - 1.57 (m, 2H)
720	ácido ((2-(((3S,6S,9aS)-5-oxo-3-(3-(piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)octahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)-1H-indol-5-il)metil)fosfónico		566.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.71 - 8.60 (m, 2H), 8.59 - 8.46 (m, 1H), 7.92 - 7.72 (m, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.40 - 7.33 (m, 1H), 7.25 - 7.18 (m, 1H), 7.10 (s, 1H), 4.79 (d, J

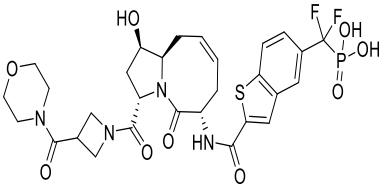
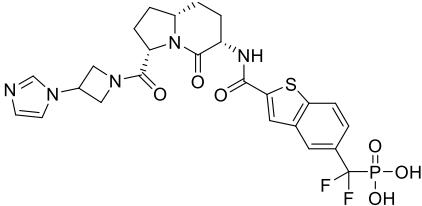
				= 10.4 Hz, 1H), 4.70 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.61 - 4.47 (m, 2H), 4.46 - 4.25 (m, 1H), 4.15 - 3.99 (m, 3H), 3.23 - 3.15 (m, 2H), 2.37 - 2.27 (m, 1H), 2.21 - 2.07 (m, 2H), 2.06 - 1.92 (m, 4H), 1.90 - 1.77 (m, 3H)
721	ácido (difluoro(2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-metoxi-3-(4-metilpirimidin-5-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		664.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 9.03 - 8.94 (m, 1H), 8.76 (m, 1H), 8.17 - 8.13 (m, 1H), 8.13 - 8.03 (m, 1H), 8.02 - 7.95 (m, 1H), 7.68 (m, 1H), 5.04 - 4.98 (m, 1H), 4.81 (m, 1H), 4.79 - 4.69 (m, 1H), 4.65 - 4.56 (m, 1H), 4.55 - 4.44 (m, 1H), 4.36 - 4.23 (m, 1H), 4.07 (m, 1H), 3.08 - 3.02 (m, 3H), 2.52 (m, 3H), 2.38 - 2.26 (m, 1H), 2.23 - 2.13 (m, 1H), 2.12 - 2.02 (m, 2H), 2.02 - 1.81 (m, 6H)
722	ácido (difluoro(2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-metoxi-3-(4-metilpiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]t		663.0	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.64 - 8.57 (m, 1H), 8.40 - 8.34 (m, 1H), 8.22 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.90 - 7.86 (m,

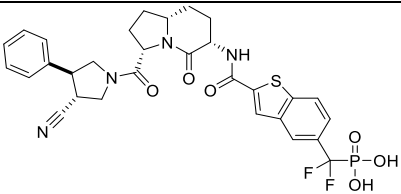
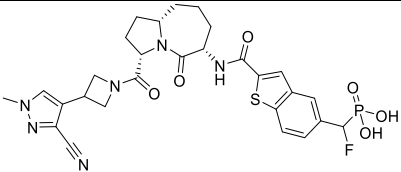
	iofen-5-il)metil)fosfónico			1H), 7.86 - 7.75 (m, 1H), 5.00 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.72 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.62 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.56 - 4.44 (m, 2H), 4.35 - 4.24 (m, 1H), 4.09 (s, 1H), 3.04 - 2.94 (m, 3H), 2.61 - 2.48 (m, 3H), 2.38 - 2.27 (m, 1H), 2.22 - 2.14 (m, 1H), 2.12 - 2.06 (m, 1H), 2.05 - 1.95 (m, 3H), 1.93 - 1.75 (m, 4H)
723	ácido (difluoro(2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-metoxi-3-(pirimidin-5-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		650.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 9.17 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.14 - 8.09 (m, 1H), 7.93 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.93 - 4.89 (m, 1H), 4.78 - 4.71 (m, 1H), 4.63 - 4.55 (m, 2H), 4.39 - 4.24 (m, 2H), 4.07 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.26 - 3.21 (m, 3H), 2.38 - 2.25 (m, 1H), 2.16 - 1.93 (m, 6H), 1.87 - 1.76 (m, 3H)
724	ácido (difluoro(2-(((3S,6S,10aS)-5-oxo-3-(3-(piridin-3-ilo)azetidina-1-carbonil)decahidropir		649.2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.25 - 8.05 (m, 4H), 7.98 - 7.86 (m, 1H),

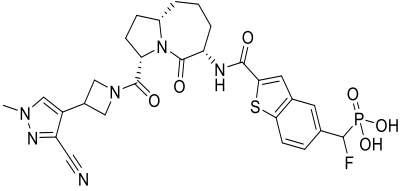
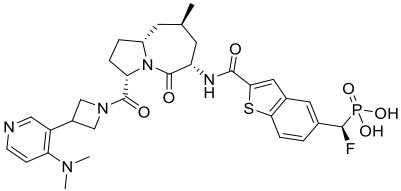
	olo[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico			7.80 - 7.68 (m, 1H), 7.43 - 7.26 (m, 2H), 5.15 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 5.00 (m, 2H), 4.76 - 4.56 (m, 1H), 4.55 - 4.35 (m, 3H), 4.12 - 3.91 (m, 1H), 2.35 - 2.15 (m, 2H), 1.94 (s, 6H), 1.89 - 1.75 (m, 2H), 1.74 - 1.57 (m, 2H)
725	ácido (difluoro(2-(((3S,6S,10aS)-3-(((S)-1-hidroxi-3-(piridin-3-il)propan-2-il)carbamoil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		651.1	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.63 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.51 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 8.19 - 8.07 (m, 3H), 7.98 (s, 1H), 7.79 - 7.68 (m, 2H), 5.11 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.41 - 4.27 (m, 2H), 4.15 - 4.05 (m, 1H), 3.57 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.09 (m, 1H), 2.84 (m, 1H), 2.24 - 2.09 (m, 2H), 2.04 - 1.83 (m, 5H), 1.81 - 1.74 (m, 1H), 1.73 - 1.51 (m, 4H)
726	ácido ((2-(((3S,6S,10aS)-3-(((2l2-pirazol-3-il)metil)carbamoil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)difluorometil)fosfónico		596.1	^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.89 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 8.41 - 8.29 (m, 2H), 8.16 - 8.06 (m, 2H), 7.62 - 7.48 (m, 2H), 7.01 - 6.89 (m, 1H), 6.17 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H),

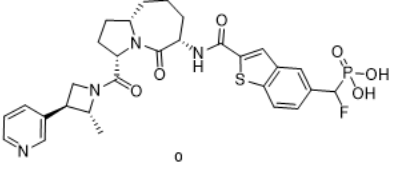
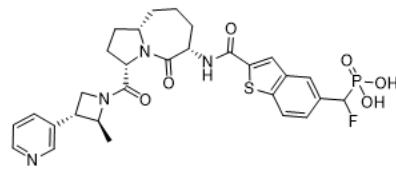
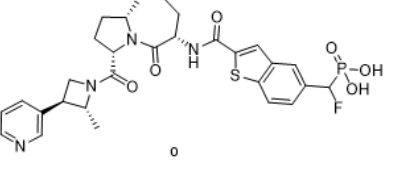
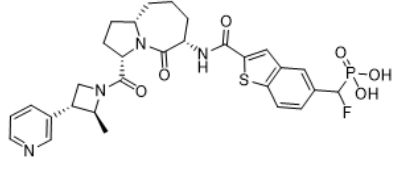
				4.99 - 4.89 (m, 1H), 4.38 - 4.32 (m, 1H), 4.31 - 4.21 (m, 3H), 2.16 - 2.01 (m, 2H), 2.01 - 1.95 (m, 1H), 1.95 - 1.75 (m, 5H), 1.75 - 1.63 (m, 2H), 1.62 - 1.47 (m, 2H)
727	ácido (difluoro(2-(((3S,6S,10aS)-3-(((R)-1-hidroxi-3-(piridin-3-il)propan-2-il)carbamoil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		651.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.85 (d, J=8.0 Hz, 1 H) 8.47 (s, 2H) 8.31 (s, 1H) 8.13 (d, J=8.0 Hz, 1H) 8.06 (s, 1H) 7.89 (d, J=8.0 Hz, 1H) 7.73 - 7.79 (m, 1H) 7.58 (d, J=8.0Hz, 1H) 7.41 - 7.46 (m, 1H) 4.86 - 4.92 (m, 1H) 4.20 (m, 2H) 3.90 - 3.99 (m, 2H) 3.48 (s, 1H) 2.98 (m, 2H) 1.76 - 1.94 (m, 6H) 1.55 - 1.65 (m, 3H) 1.41 - 1.51 (m, 3H) 1.24 (m, 1H)
728	ácido (difluoro(2-(((3S,6S,8aS)-5-oxo-3-(3-(piridin-2-il)azetidina-1-carbonil)octahidroindolizin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		605.2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.62 - 8.47 (m, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.08 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.55 - 7.35 (m, 1H), 7.34 - 7.24 (m, 1H), 4.85 - 4.72 (m,

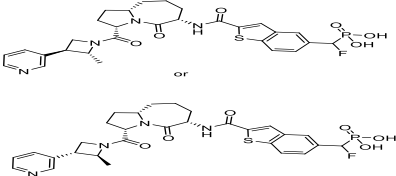
				2H), 4.67 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.44 - 4.36 (m, 1H), 4.25 - 4.03 (m, 2H), 3.76 (s, 1H), 2.26 - 2.09 (m, 4H), 2.04 - 1.97 (m, 1H), 1.93 - 1.78 (m, 2H), 1.32 (d, J = 6.4 Hz, 1H)
729	ácido ((2-(((1R,3S,6S,10aS,Z)-3-((<i>rel-trans</i>)-3-ciano-4-fenilpirrolidina-1-carbonil)-1-hidroxi-5-oxo-1,2,3,5,6,7,10,10a-octahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)difluorometil)fosfónico		685.2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.26 - 8.09 (m, 2H), 8.06 - 7.95 (m, 1H), 7.75 - 7.64 (m, 1H), 7.49 - 7.26 (m, 5H), 5.87 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 5.22 - 5.14 (m, 1H), 4.85 - 4.77 (m, 1H), 4.33 - 4.26 (m, 1H), 4.24 - 3.93 (m, 3H), 3.91 - 3.74 (m, 1H), 3.70 - 3.56 (m, 1H), 3.52 (s, 1H), 2.86 - 2.55 (m, 4H), 2.28 - 2.08 (m, 2H)
730	ácido (difluoro(2-(((1R,3S,6S,10aR,Z)-1-hidroxi-3-(3-(morfolina-4-carbonil)azetidina-1-carbonil)-5-oxo-1,2,3,5,6,7,10,10a-octahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		683.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.25 (s, 1H), 8.07 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.90 - 7.83 (m, 2H), 5.90 - 5.62 (m, 2H), 5.10 - 4.94 (m, 2H), 4.78 - 4.57 (m, 3H), 4.45 - 4.32 (m, 2H), 4.25 - 4.00 (m, 2H), 3.85 - 3.75 (m, 1H), 3.68 -

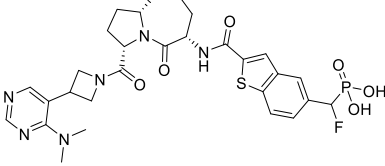
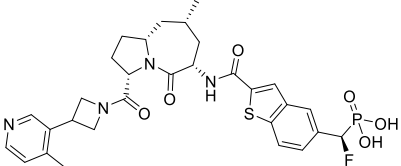
				3.57 (m, 6H), 3.39 - 3.36 (m, 1H), 3.06 - 2.94 (m, 1H), 2.67 - 2.57 (m, 1H), 2.51 - 2.31 (m, 2H), 2.22 - 2.12 (m, 1H), 2.05 - 1.94 (m, 1H)
731	ácido (difluoro(2- (((3S,6S,8aS)-3-(3- (morfolina-4- carbonil)azetidina-1- carbonil)-5- oxooctahidroindolizin- 6- il)carbamoil)benzo[b]t iofen-5- il)metil)fosfónico		641.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.17 - 8.07 (m, 2H), 8.03 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.78 - 4.59 (m, 2H), 4.48 - 4.40 (m, 2H), 4.28 - 4.04 (m, 2H), 3.85 - 3.71 (m, 2H), 3.69 - 3.54 (m, 6H), 3.42 - 3.32 (m, 2H), 2.31 - 2.09 (m, 4H), 2.03 - 1.93 (m, 2H), 1.91 - 1.74 (m, 2H)
732	ácido ((2- (((3S,6S,8aS)-3-(3- (1H-imidazol-1- il)azetidina-1- carbonil)-5- oxooctahidroindolizin- 6- il)carbamoil)benzo[b]t iofen-5- il)difluorometil)fosfóni co		594.3	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.48 (s, 1H), 8.22 - 8.17 (m, 1H), 8.12 - 8.06 (m, 1H), 7.97 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.84 - 7.61 (m, 2H), 7.32 - 7.21 (m, 1H), 5.38 - 5.28 (m, 1H), 4.86 - 4.77 (m, 3H), 4.65 - 4.51 (m, 1H), 4.50 - 4.45 (m, 1H), 4.28 - 4.17 (m, 1H), 3.85 - 3.75 (m, 1H), 2.36 - 2.13 (m, 4H), 2.12 -

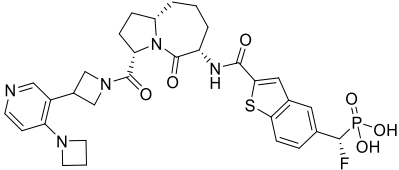
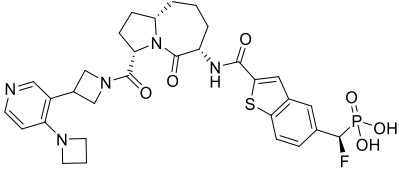
				1.98 (m, 2H), 1.97 - 1.78 (m, 2H)
733	ácido ((2-(((3S,6S,8aS)-3-((<i>rel-trans</i>)-3-ciano-4-fenilpirrolidina-1-carbonil)-5-oxooctahidroindolizin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)difluorometil)fosfónico		643.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.14 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.12 - 8.08 (m, 1H), 8.03 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.49 - 7.37 (m, 4H), 7.36 - 7.28 (m, 1H), 4.82 - 4.75 (m, 1H), 4.74 - 4.62 (m, 1H), 4.49 - 4.12 (m, 1H), 4.13 - 3.95 (m, 1H), 3.90 - 3.75 (m, 2H), 3.74 - 3.39 (m, 3H), 2.36 - 2.11 (m, 4H), 2.09 - 1.96 (m, 2H), 1.92 - 1.78 (m, 2H)
734	ácido ((2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(3-ciano-1-metil-1H-pirazol-4-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)fosfónico		629.2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.10 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.07 - 7.81 (m, 3H), 7.62 - 7.57 (m, 1H), 5.90 - 5.75 (m, 1H), 4.78 - 4.73 (m, 1H), 4.69 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.60 - 4.46 (m, 2H), 4.42 - 4.25 (m, 1H), 4.13 - 4.04 (m, 1H), 4.03 - 3.92 (m, 4H), 3.85 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 2.37 - 2.25 (m, 1H), 2.13 - 2.06 (m, 2H), 2.06 - 1.99 (m,

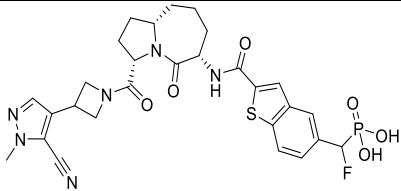
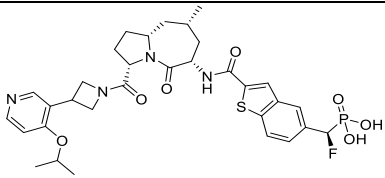
				2H), 1.98 - 1.88 (m, 3H), 1.88 - 1.81 (m, 2H)
735	ácido ((R)-(2-(((3S,6S,8S,9aR)-3-(3-(4-(dimetilamino)piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-8-metil-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)fosfónico		658.3	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.16 - 7.92 (m, 3H), 7.83 - 7.51 (m, 3H), 6.94 - 6.70 (m, 1H), 5.82 - 5.77 (m, 1H), 5.01 - 4.98 (m, 2H), 4.64 - 4.40 (m, 3H), 4.29 - 4.19 (m, 2H), 3.96 - 3.95 (m, 1H), 3.05 - 2.98 (m, 6H), 2.33 - 2.27 (m, 3H), 2.04 - 1.82 (m, 5H), 1.62 - 1.60 (m, 1H), 1.24 - 1.21 (m, 3H).
736	ácido ((R)-(2-(((3S,6S,8R,9aR)-3-(3-(4-(dimetilamino)piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-8-metil-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)fosfónico		658.3	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.22 - 8.15 (m, 1H), 8.02 - 7.95 (m, 2H), 7.86 - 7.78 (m, 1H), 7.58 - 7.57 (m, 1H), 7.47 - 7.35 (m, 1H), 7.00 - 6.86 (m, 1H), 5.77 - 5.63 (m, 1H), 4.78 - 4.73 (m, 1H), 4.70 - 4.67 (m, 1H), 4.53 - 4.49 (m, 2H), 4.43 - 4.37 (m, 1H), 4.27 - 4.22 (m, 1H), 4.09 - 4.08 (m, 2H), 3.13 - 3.05 (m, 6H), 2.37 - 2.28 (m, 1H), 2.09 - 2.05 (m, 2H), 1.97 - 1.94 (m,

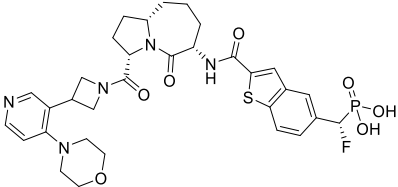
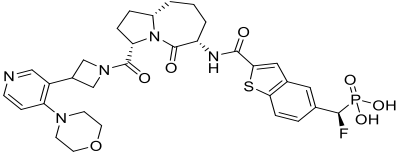
				3H), 1.82 - 1.77 (m, 1H), 1.70- 1.67 (m, 2H), 1.05 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H)
737	ácido (fluoro(2-(((3S,6S,9aS)-3-((2R,3S)-2-metil-3-(piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico O ácido (fluoro(2-(((3S,6S,9aS)-3-((2S,3R)-2-metil-3-(piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico	 Azetidina BB Pico de SFC 2 se usó para síntesis y prueba biológica 	615.2	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.76 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.48 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.06 - 7.98 (m, 2H), 7.93 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.88 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.69 - 7.53 (m, 1H), 5.96 - 5.70 (m, 1H), 4.87 - 4.78 (m, 1H), 4.71 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 4.58 - 4.47 (m, 1H), 4.45 - 4.33 (m, 1H), 4.11 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 4.01 - 3.92 (m, 1H), 3.66 - 3.64 (m, 1H), 2.46 - 2.29 (m, 1H), 2.25 - 1.99 (m, 5H), 1.98 - 1.78 (m, 4H), 1.70 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H)
738	ácido (fluoro(2-(((3S,6S,9aS)-3-((2R,3S)-2-metil-3-(piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico O ácido (fluoro(2-(((3S,6S,9aS)-3-((2S,3R)-2-metil-3-(piridin-3-il)azetidina-	 Azetidina BB Pico de SFC 1 se usó para síntesis y prueba biológica 	615.3	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.69 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.60 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 8.50 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.01 (s, 2H), 7.90 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.77 (dd, $J = 5.6, 8.0$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.92 - 5.65 (m,

	1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico			1H), 4.75 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.71 - 4.63 (m, 1H), 4.53 (dd, J = 6.4, 8.8 Hz, 1H), 4.47 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 4.41 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.10 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.58 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 2.42 - 2.29 (m, 1H), 2.25 - 2.09 (m, 2H), 2.09 - 1.97 (m, 3H), 1.94 - 1.75 (m, 4H), 1.58 (d, J = 6.3 Hz, 3H)
739	ácido (((2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-(dimetilamino)pirimidin-5-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)fosfónico		645.2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.41 - 8.27 (m, 1H), 8.18 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 8.05 - 7.93 (m, 2H), 7.91 - 7.84 (m, 1H), 7.66 - 7.50 (m, 1H), 5.88 - 5.64 (m, 1H), 4.73 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.65 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.57 - 4.46 (m, 2H), 4.42 - 4.31 (m, 1H), 4.26 - 4.19 (m, 1H), 4.07 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.05 - 3.96 (m, 1H), 3.25 (s, 6H), 2.37 - 2.24 (m, 1H), 2.18 - 2.07 (m, 2H), 2.05 - 1.94 (m, 3H), 1.92 - 1.85 (m, 2H), 1.84 - 1.74 (m, 2H)

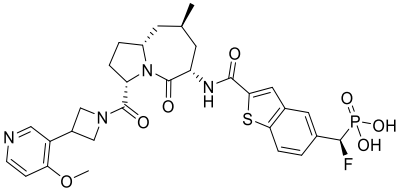
740	ácido ((R)-fluoro(2-(((3S,6S,8R,9aR)-8-metil-3-(3-(4-metilpiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		629.3 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.82 - 8.62 (m, 2H), 8.61 - 8.49 (m, 1H), 8.23 (d, <i>J</i> = 19.6 Hz, 1H), 8.07 - 7.92 (m, 2H), 7.69 - 7.47 (m, 2H), 5.92 - 5.74 (m, 1H), 4.88 - 4.58 (m, 3H), 4.53 - 4.42 (m, 2H), 4.38 - 4.24 (m, 2H), 4.21 - 4.16 (m, 1H), 4.07 - 4.01 (m, 2H), 2.35 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 3H), 2.27 - 2.16 (m, 1H), 2.09 - 1.92 (m, 2H), 1.89 - 1.76 (m, 3H), 1.70 (d, <i>J</i> = 12.8 Hz, 1H), 1.58 - 1.35 (m, 2H), 1.01 - 0.90 (m, 3H)
741	ácido ((S)-(2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-(azetidina-1-il)piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)fosfónico		656.2 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.22 - 8.08 (m, 1H), 8.06 - 8.00 (m, 1H), 7.98 (d, <i>J</i> = 12.4 Hz, 1H), 7.89 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.87 - 7.78 (m, 1H), 7.60 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.45 - 6.31 (m, 1H), 5.86 - 5.63 (m, 1H), 4.73 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 2H), 4.62 - 4.56 (m, 3H), 4.54 - 4.51 (m, 2H), 4.46 - 4.40 (m, 3H), 4.32 (d, <i>J</i>

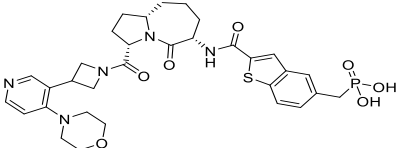
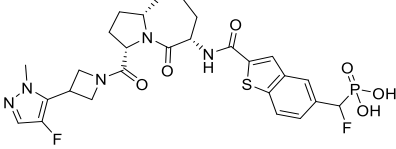
				= 8.4 Hz, 1H), 4.24 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.12 - 4.03 (m, 2H), 2.52 - 2.43 (m, 1H), 2.36 - 2.25 (m, 1H), 2.18 - 2.06 (m, 2H), 2.05 - 1.89 (m, 4H), 1.85 - 1.79 (m, 2H)
742	ácido ((R)-(2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-(azetidin-1-il)piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)fosfónico		656.2	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.78 - 8.63 (m, 1H), 8.35 - 8.20 (m, 1H), 8.19 - 8.08 (m, 1H), 8.08 - 7.97 (m, 1H), 7.96 - 7.87 (m, 1H), 7.57 - 7.40 (m, 1H), 6.53 - 6.27 (m, 1H), 5.88 - 5.61 (m, 1H), 4.73 - 4.59 (m, 2H), 4.53 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.46 - 4.41 (m, 1H), 4.41 - 4.24 (m, 5H), 4.23 - 4.08 (m, 2H), 4.07 - 3.93 (m, 3H), 2.41 - 2.28 (m, 2H), 2.25 - 2.14 (m, 1H), 2.08 - 1.92 (m, 2H), 1.90 - 1.77 (m, 3H), 1.75 - 1.66 (m, 2H)
743	ácido ((2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(5-ciano-1-metil-1H-pirazol-4-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]t		629.3	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 8.16 - 7.65 (m, 2H), 7.64 - 7.32 (m, 3H), 6.07 - 5.53 (m, 1H), 4.94 - 4.61 (m, 1H), 4.59 - 4.23 (m,

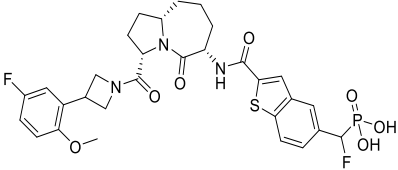
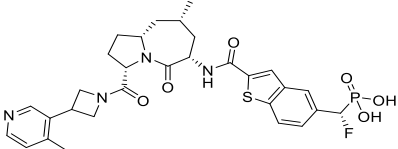
	iofen-5-il)fluorometil)fosfónico			3H), 4.20 - 4.06 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.92 (d, $J = 4.0$ Hz, 2H), 2.36 - 2.18 (m, 1H), 2.13 - 1.91 (m, 4H), 1.90 - 1.51 (m, 5H)
744	ácido ((1R)-fluoro(2-(((3S,6S,8R,9aR)-3-(3-(4-isopropoxipiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-8-metil-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		673.3	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.23 - 8.18 (m, 2H), 7.98 - 7.97 (m, 1H), 7.86 - 7.82 (m, 2H), 7.56 - 7.54 (m, 1H), 7.36 - 7.33 (m, 1H), 5.90 - 5.77 (m, 1H), 4.78 - 4.76 (m, 1H), 4.61 - 4.50 (m, 3H), 4.30 - 4.24 (m, 2H), 4.10 - 3.98 (m, 3H), 2.33 - 2.31 (m, 1H), 2.15 - 2.00 (m, 3H), 1.98 - 1.92 (m, 2H), 1.82 - 1.75 (m, 1H), 1.64 - 1.61 (m, 2H), 1.51 - 1.42 (m, 6H), 1.06 - 1.04 (m, 3H)
745	ácido ((S)-fluoro(2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-morfolinopiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		686.1	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.36 - 8.16 (m, 1H), 8.16 - 8.00 (m, 1H), 7.98 - 7.89 (m, 1H), 7.88 - 7.81 (m, 1H), 7.80 - 7.72 (m, 1H), 7.64 - 7.41 (m, 1H), 7.26 - 6.85 (m, 1H), 5.89 - 5.58 (m, 1H), 4.81 - 4.76 (m,

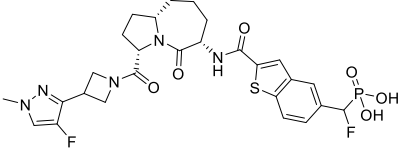
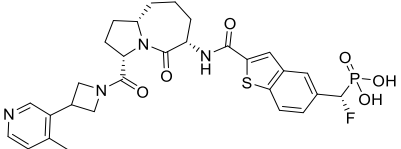
				1H), 4.75 - 4.68 (m, 1H), 4.61 - 4.45 (m, 2H), 4.43 - 4.26 (m, 1H), 4.17 - 4.01 (m, 3H), 3.88 - 3.66 (m, 4H), 3.31 - 3.11 (m, 4H), 2.39 - 2.25 (m, 1H), 2.20 - 2.06 (m, 2H), 2.03 - 1.76 (m, 7H)
746	ácido ((R)-fluoro(2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-morfolinopiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		686.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.37 - 8.12 (m, 1H), 8.12 - 7.98 (m, 1H), 7.97 - 7.84 (m, 1H), 7.84 - 7.75 (m, 1H), 7.72 - 7.52 (m, 1H), 7.58 - 7.47 (m, 1H), 7.22 - 6.85 (m, 1H), 5.91 - 5.55 (m, 1H), 4.84 - 4.78 (m, 1H), 4.73 - 4.65 (m, 1H), 4.59 - 4.44 (m, 2H), 4.42 - 4.25 (m, 1H), 4.16 - 3.98 (m, 3H), 3.76 - 3.75 (m, 4H), 3.30 - 3.13 (m, 4H), 2.37 - 2.26 (m, 1H), 2.22 - 2.07 (m, 2H), 2.06 - 1.75 (m, 7H)
747	ácido ((R)-fluoro(2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-metoxipiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		631.3	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.36 - 8.23 (m, 2H), 8.01 - 7.92 (m, 1H), 7.91 - 7.77 (m, 2H), 7.55 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.41 - 7.22 (m, 1H), 5.86 -

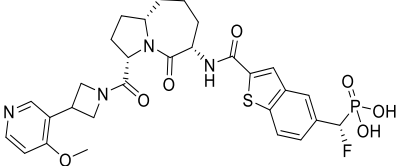
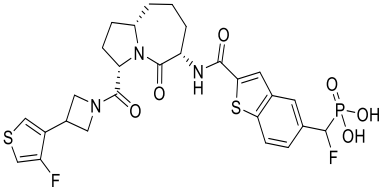
	iofen-5-il)metil)fosfónico			5.65 (m, 1H), 4.84 - 4.70 (m, 2H), 4.65 - 4.55 (m, 1H), 4.53 - 4.46 (m, 1H), 4.34 - 4.24 (m, 1H), 4.18 - 3.97 (m, 6H), 2.37 - 2.25 (m, 1H), 2.17 - 2.05 (m, 2H), 2.03 - 1.80 (m, 7H)
748	ácido ((R)-fluoro(2-(((3S,6S,8S,9aR)-3-(3-(4-isopropoxipiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-8-metil-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		673.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.79 - 8.65 (m, 1H), 8.54 - 8.41 (m, 2H), 8.29 - 8.17 (m, 1H), 8.07 - 7.93 (m, 2H), 7.57 - 7.49 (m, 1H), 7.36 - 7.22 (m, 1H), 5.92 - 5.72 (m, 1H), 4.97 - 4.82 (m, 2H), 4.73 - 4.53 (m, 1H), 4.44 - 4.29 (m, 2H), 4.23 - 4.13 (m, 2H), 4.10 - 3.92 (m, 3H), 2.27 - 1.97 (m, 4H), 1.92 - 1.74 (m, 4H), 1.71 - 1.61 (m, 1H), 1.53 - 1.43 (m, 1H), 1.35 - 1.29 (m, 6H), 1.12 (t, J = 6.4 Hz, 3H)
749	ácido ((R)-fluoro(2-(((3S,6S,8S,9aR)-3-(3-(4-metoxipiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-8-metil-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		645.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.74 - 8.72 (m, 1H), 8.43 - 8.35 (m, 2H), 8.24 - 8.18 (m, 1H), 8.03 - 7.94 (m, 2H), 7.52 (t, J = 9.6 Hz, 1H),

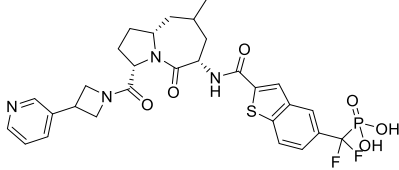
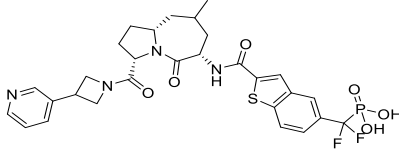
	iofen-5-il)metil)fosfónico			7.22 - 7.09 (m, 1H), 5.86 - 5.72 (m, 1H), 4.87 - 4.74 (m, 1H), 4.71 - 4.53 (m, 1H), 4.43 - 4.37 (m, 2H), 4.21 - 4.15 (m, 2H), 4.02 - 3.96 (m, 2H), 3.91 - 3.89 (m, 3H), 2.19 - 2.09 (m, 2H), 2.07 - 2.03 (m, 1H), 1.91 - 1.88 (m, 2H), 1.81 - 1.79 (m, 1H), 1.70 - 1.62 (m, 1H), 1.49 - 1.45 (m, 1H), 1.27 - 1.23 (m, 1H), 1.13 - 1.09 (m, 3H)
750	ácido ((2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-morfolinopiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		668.2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.49 - 8.30 (m, 1H), 8.29 - 8.02 (m, 1H), 8.01 - 7.88 (m, 1H), 7.87 - 7.77 (m, 1H), 7.76 - 7.70 (m, 1H), 7.46 - 7.34 (m, 1H), 7.33 - 7.10 (m, 1H), 5.00 - 4.93 (m, 1H), 4.92 - 4.87 (m, 2H), 4.79 - 4.68 (m, 2H), 4.54 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.47 - 4.31 (m, 1H), 4.24 - 4.14 (m, 1H), 4.14 - 4.02 (m, 2H), 3.82 (d, J = 4.0 Hz, 4H), 3.38 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 3.27 - 3.14 (m, 2H), 2.39 -

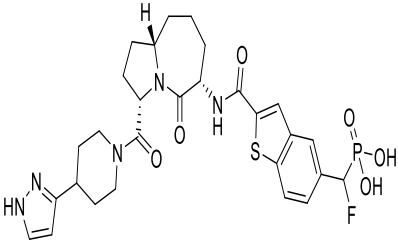
				2.26 (m, 1H), 2.23 - 1.75 (m, 9H)
751	ácido (fluoro(2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-fluoro-1-metil-1H-pirazol-5-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		622.3	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.06 (m, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.63 - 7.55 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 5.91 - 5.73 (m, 1H), 4.95 - 4.92 (m, 1H), 4.77 - 4.66 (m, 2H), 4.61 - 4.53 (m, 1H), 4.46 (s, 1H), 4.31 (s, 1H), 4.19 (m, 1H), 4.12 - 4.02 (m, 1H), 3.73 (d, J = 7.8 Hz, 3H), 2.35 - 2.26 (m, 1H), 2.17 - 2.11 (m, 1H), 2.10 - 2.01 (m, 2H), 2.00 - 1.93 (m, 2H), 1.92 - 1.87 (m, 2H), 1.86 - 1.78 (m, 2H)
752	ácido (fluoro(2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(5-fluoro-2-metoxifenil)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)-2,3-dihidrobenczo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		648.0	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.13 - 8.01 (m, 2H), 7.97 - 7.94 (m, 1H), 7.60 - 7.57 (m, 1H), 7.21 - 7.05 (m, 1H), 7.01 - 6.90 (m, 2H), 5.93 - 5.76 (m, 1H), 4.77 - 4.74 (m, 2H), 4.64 - 4.53 (m, 2H), 4.40 - 4.39 (m, 1H), 4.18 - 4.02 (m, 3H), 3.82 (s, 3H), 2.36 - 2.26 (m, 1H), 2.18 - 2.05 (m, 2H), 2.03 - 2.01 (m, 2H)

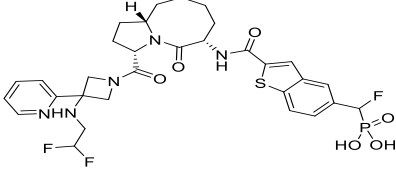
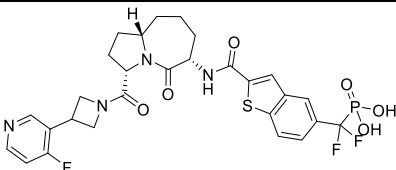
				1H), 1.99 - 1.78 (m, 6H)
753	ácido ((S)-fluoro(2-(((3S,6S,8R,9aR)-8-metil-3-(3-(4-metilpiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		629.4	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.88 - 8.60 (m, 2H), 8.57 - 8.46 (m, 1H), 8.23 (d, <i>J</i> = 19.6 Hz, 1H), 8.07 - 7.91 (m, 2H), 7.62 - 7.48 (m, 2H), 5.94 - 5.69 (m, 1H), 4.87 - 4.75 (m, 1H), 4.71 - 4.59 (m, 2H), 4.52 - 4.42 (m, 2H), 4.39 - 4.24 (m, 2H), 4.17 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 4.09 - 4.00 (m, 2H), 2.33 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 3H), 2.26 - 2.15 (m, 1H), 2.08 - 1.92 (m, 2H), 1.89 - 1.75 (m, 3H), 1.70 (d, <i>J</i> = 11.2 Hz, 1H), 1.56 - 1.35 (m, 2H), 1.03 - 0.88 (m, 3H)
754	ácido (fluoro(2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-fluoro-1-metil-1H-pirazol-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		622.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.07 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.04 - 7.98 (m, 1H), 7.98 - 7.90 (m, 1H), 7.55 (m, 2H), 5.91 - 5.76 (m, 1H), 4.78 - 4.71 (m, 1H), 4.65 - 4.55 (m, 2H), 4.43 - 4.35 (m, 1H), 4.34 - 4.23 (m, 1H), 4.12 - 4.02 (m, 2H), 3.97 (m, 1H),

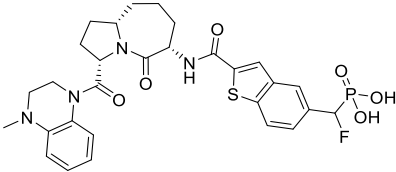
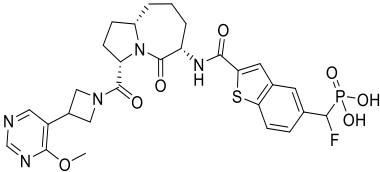
				3.82 - 3.74 (m, 3H), 2.36 - 2.22 (m, 1H), 2.12 (m, 1H), 2.09 - 2.03 (m, 1H), 2.02 - 1.93 (m, 3H), 1.92 - 1.87 (m, 2H), 1.86 - 1.78 (m, 2H)
755	ácido ((S)-fluoro(2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-metilpiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		615.2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.64 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.42 - 8.27 (m, 1H), 8.03 - 7.49 (m, 5H), 5.89 - 5.68 (m, 1H), 4.74 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 4.66 - 4.50 (m, 2H), 4.46 - 4.22 (m, 2H), 4.16 - 4.02 (m, 2H), 2.53 - 2.40 (m, 3H), 2.36 - 2.27 (m, 1H), 2.18 - 1.81 (m, 9H)
756	ácido ((S)-fluoro(2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-metoxipiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		631.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.36 - 8.28 (m, 2H), 8.06 - 7.98 (m, 2H), 7.85 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 7.63 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.13 - 7.05 (m, 1H), 5.73 - 5.57 (m, 1H), 4.77 - 4.65 (m, 2H), 4.64 - 4.59 (m, 1H), 4.59 - 4.53 (m, 1H), 4.44 - 4.35 (m, 1H), 4.22 - 4.11 (m, 1H), 4.10 - 4.01 (m, 2H), 3.97 (d, J = 6.0 Hz, 3H),

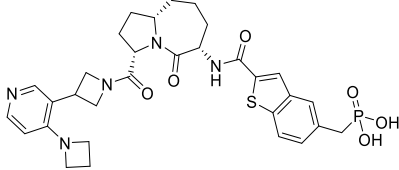
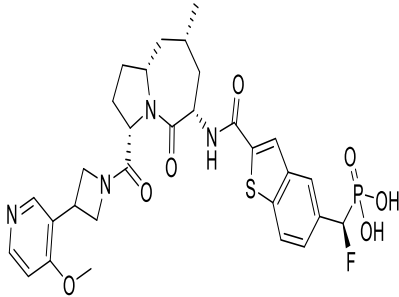
				2.37 - 2.25 (m, 1H), 2.19 - 2.05 (m, 2H), 2.04 - 1.99 (m, 1H), 1.99 - 1.90 (m, 3H), 1.90 - 1.78 (m, 3H)
757	ácido (fluoro(2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-fluorotiofen-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirroló[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		624.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.09 - 8.08 (m, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.97 - 7.94 (m, 1H), 7.60 - 7.58 (m, 1H), 7.13 - 6.62 (m, 2H), 5.93 - 5.73 (m, 1H), 4.76 - 4.74 (m, 1H), 4.62 - 4.48 (m, 2H), 4.45 - 4.17 (m, 2H), 4.10 - 3.82 (m, 3H), 2.37 - 2.24 (m, 1H), 2.16 - 2.06 (m, 2H), 2.05 - 1.99 (m, 1H), 1.99 - 1.88 (m, 4H), 1.87 - 1.81 (m, 2H)
758	ácido ((2-(((1R,3S,6S,10aR,Z)-3-((<i>rel-trans</i>)-3-ciano-4-fenilpirrolidina-1-carbonil)-1-hidroxio-1,2,3,5,6,7,10,10a-octahidropirroló[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)difluorometil)fosfónico		685.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.19 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 8.11 - 8.06 (m, 1H), 7.95 (m, 1H), 7.78 - 7.70 (m, 1H), 7.48 - 7.31 (m, 5H), 5.89 - 5.68 (m, 2H), 5.12 - 4.96 (m, 2H), 4.76 - 4.63 (m, 2H), 4.49 - 4.31 (m, 1H), 4.24 - 3.94 (m, 2H), 3.89 - 3.76 (m, 1H), 3.71 - 3.51 (m, 2H), 3.08 - 2.93 (m,

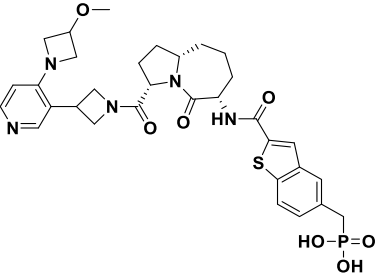
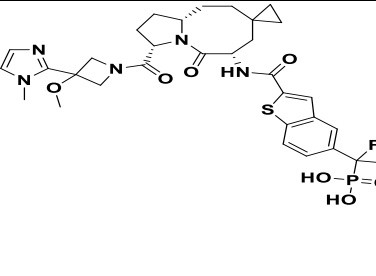
				1H), 2.68 - 2.58 (m, 1H), 2.54 - 2.35 (m, 2H), 2.29 - 2.16 (m, 1H), 2.11 - 2.01 (m, 1H)
759	ácido (difluoro(2-(((3S,6S,9aR)-8-metil-5-oxo-3-(3-(piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)octahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		633.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.61 - 8.54 (m, 2H), 8.50 - 8.44 (m, 1H), 8.37 - 8.31 (m, 1H), 8.19 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 8.13 - 8.07 (m, 2H), 7.94 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.61 - 7.54 (m, 1H), 4.78 - 4.66 (m, 3H), 4.65 - 4.38 (m, 4H), 4.33 - 4.24 (m, 1H), 4.09 - 4.00 (m, 3H), 2.38 - 2.25 (m, 2H), 2.00 - 1.90 (m, 3H), 1.80 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 1.68 - 1.57 (m, 2H), 1.25 - 1.21 (m, 1H), 1.10 - 1.00 (m, 3H)
760	ácido ((2-(((3S,6S,9aS)-3-(4-(1H-pirazol-3-il)piperidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)fosfónico		618.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.70 (m, 1H), 8.23 (m, 1H), 8.03 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.97 (m, 1H), 7.53 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.07 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 5.77 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.00 - 4.91 (m,

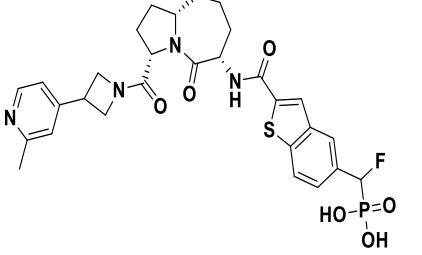
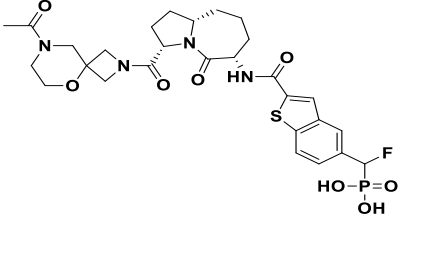
				1H), 4.66 - 4.60 (m, 1H), 4.36 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 3.62 (m, 1H), 3.23 - 3.12 (m, 1H), 2.95 - 2.83 (m, 1H), 2.71 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 2.27 - 2.16 (m, 1H), 2.13 - 2.02 (m, 1H), 2.01 - 1.82 (m, 4H), 1.81 - 1.66 (m, 4H), 1.65 - 1.36 (m, 2H), 1.28 - 1.22 (m, 2H)
761	((2-(((3S,6S,10aS)-3- ácido -(3-((2,2- difluoroetil)amino)-3- (piridin-2-il)azetidina- 1-carbonil)-5- oxodecahidropirrol[1, 2-a]azocin-6- il)carbamoil)benzo[b]t iofen-5- il)fluorometil)fosfónico		694.4	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d ₆) δ 8.85 - 8.74 (m, 1H), 8.57 (dd, J = 4.0, 15.6 Hz, 1H), 8.29 - 8.18 (m, 1H), 8.02 - 7.80 (m, 3H), 7.64 - 7.53 (m, 1H), 7.52 - 7.43 (m, 1H), 7.35 - 7.30 (m, 1H), 6.08 - 5.64 (m, 2H), 4.98 - 4.88 (m, 1H), 4.71 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.39 - 4.31 (m, 1H), 4.30 - 4.17 (m, 3H), 4.06 - 3.90 (m, 1H), 3.89 - 3.80 (m, 1H), 2.22 - 2.02 (m, 2H), 1.91 - 1.72 (m, 7H), 1.65 - 1.48 (m, 3H)

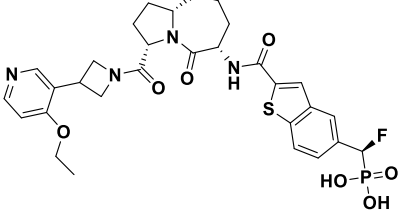
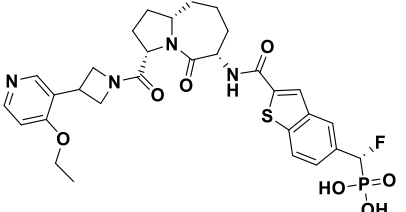
762	ácido (difluoro(2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-fluoropiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		637.1 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.79 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 8.68 (dd, J = 3.6, 10.4 Hz, 1H), 8.57 - 8.48 (m, 1H), 8.25 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 8.05 - 8.01 (m, 1H), 7.97 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.65 - 7.60 (m, 1H), 7.33 (dt, J = 5.6, 11.2 Hz, 1H), 4.70 - 4.57 (m, 2H), 4.55 - 4.40 (m, 2H), 4.37 - 4.30 (m, 1H), 4.29 - 4.22 (m, 1H), 4.16 - 4.04 (m, 2H), 4.02 - 3.94 (m, 2H), 2.22 - 2.15 (m, 1H), 2.08 - 2.00 (m, 1H), 2.00 - 1.91 (m, 2H), 1.83 - 1.79 (m, 2H), 1.75 - 1.66 (m, 4H)
763	ácido (fluoro(2-(((3S,6S,9aS)-3-(4-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinoxaline-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		615.1 ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.09 - 8.00 (m, 2H), 7.94 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.34 - 7.24 (m, 1H), 7.14 - 7.04 (m, 1H), 6.76 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.63 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 5.91 - 5.72 (m, 1H), 5.27 - 5.16 (m, 1H), 4.75 - 4.67 (m, 1H), 4.05 (d, J = 1.8, 4.0 Hz,

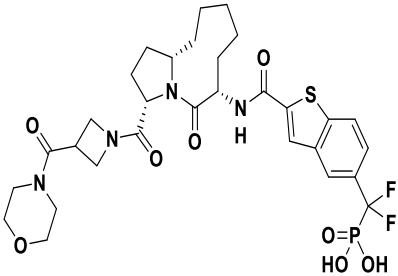
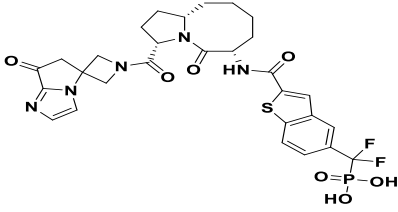
				1H), 3.92 - 3.72 (m, 2H), 3.48 - 3.37 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.31 - 2.18 (m, 1H), 2.08 - 1.79 (m, 9H)
764	ácido (fluoro(2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-metoxipirimidin-5-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		632.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.82 - 8.73 (m, 1H), 8.72 - 8.52 (m, 1H), 8.28 - 8.16 (m, 1H), 8.09 - 8.01 (m, 1H), 8.01 - 7.93 (m, 1H), 7.61 - 7.48 (m, 1H), 5.91 - 5.74 (m, 1H), 4.72 - 4.61 (m, 2H), 4.55 - 4.49 (m, 1H), 4.46 - 4.43 (m, 1H), 4.35 - 4.29 (m, 1H), 4.20-4.14 (m, 2H), 4.05-4.01 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.27 - 1.92 (m, 4H), 1.89 - 1.68 (m, 6H)
765	ácido ((2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-(azetidina-1-il)piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		638.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.79 - 8.58 (m, 1H), 8.37 - 8.09 (m, 2H), 8.08 - 7.87 (m, 1H), 7.86 - 7.74 (m, 1H), 7.45 - 7.28 (m, 1H), 6.56 - 6.31 (m, 1H), 4.73 - 4.58 (m, 2H), 4.57 - 4.49 (m, 1H), 4.47 - 4.27 (m, 6H), 4.26 - 4.10 (m, 2H), 4.07 - 3.96 (m, 3H),

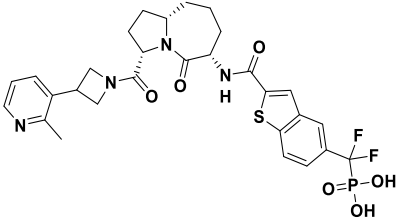
				3.12 - 3.02 (m, 2H), 2.43 - 2.29 (m, 2H), 2.26 - 2.15 (m, 1H), 2.06 - 1.91 (m, 2H), 1.89 - 1.77 (m, 3H), 1.75 - 1.61 (m, 2H)
766	ácido ((R)-fluoro(2-(((3S,6S,8R,9aR)-3-(3-(4-metoxipiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-8-metil-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		645.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.80 - 8.50 (m, 3H), 8.28 - 8.18 (m, 1H), 8.06 - 7.92 (m, 2H), 7.58 - 7.36 (m, 2H), 5.92 - 5.72 (m, 1H), 4.76 - 4.61 (m, 2H), 4.55 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.49 - 4.40 (m, 2H), 4.36 - 4.29 (m, 1H), 4.26 - 4.14 (m, 2H), 4.02 (s, 5H), 2.27 - 2.15 (m, 1H), 2.08 - 1.93 (m, 2H), 1.81 (t, <i>J</i> = 9.2 Hz, 3H), 1.70 (d, <i>J</i> = 12.8 Hz, 1H), 1.56 - 1.36 (m, 2H), 0.96 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 3H)
767	ácido ((2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-metoxiazetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		688.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.08 - 7.33 (m, 6H), 6.28 - 6.07 (m, 1H), 4.80 - 4.67 (m, 2H), 4.67 - 4.17 (m, 6H), 4.16 - 3.95 (m, 5H), 3.36 (s, 1.5H), 3.28 (s, 1.5H), 3.18 - 2.96 (m, 2H), 2.36 - 2.22 (m, 1H), 2.18 - 1.75 (m, 9H)

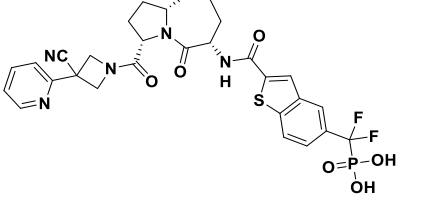
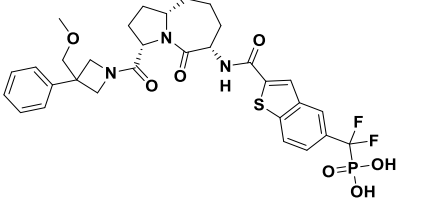
768	ácido (difluoro(2-(((3'S,6'S,10a'S)-3'-(3-metoxi-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)azetidina-1-carbonil)-5'-oxooctahidro-5'H-espiro[ciclopropano-1,8'-pirrolo[1,2-a]azocin]-6'-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		692.1 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.78 - 8.66 (m, 1H), 8.29 - 8.17 (m, 1H), 8.05 - 7.93 (m, 2H), 7.65 - 7.58 (m, 1H), 7.22 (dd, <i>J</i> = 9.8, 1.0 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 4.97 - 4.84 (m, 1.5H), 4.78 - 4.68 (m, 1H), 4.51 - 4.26 (m, 3.5H), 4.11 - 3.98 (m, 1H), 3.56 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 3H), 2.91 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H), 2.25 - 2.15 (m, 0.5H), 2.14 - 1.99 (m, 1.5H), 1.98 - 1.65 (m, 5H), 1.62 - 1.43 (m, 3H), 0.53 - 0.29 (m, 4H)
769	ácido (fluoro(2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(2-metilpiridin-4-il)azetidina-1-carbonil)-5'-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		615.1 ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.21 - 7.95 (m, 3H), 7.85 - 7.24 (m, 4H), 5.86 - 5.60 (m, 1H), 5.00 - 4.92 (m, 1H), 4.78 - 4.66 (m, 2H), 4.56 - 4.34 (m, 2H), 4.25 - 3.92 (m, 3H), 2.60 - 2.46 (m, 3H), 2.38 - 2.25 (m, 1H), 2.23 - 1.75 (m, 9H)

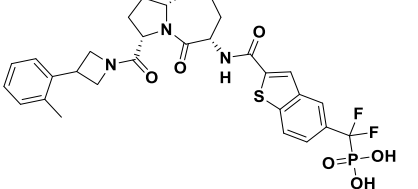
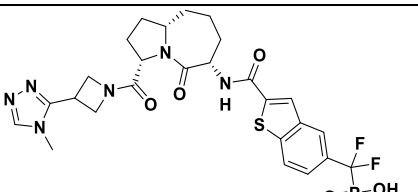
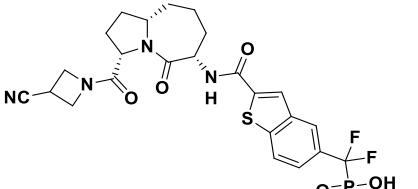
770	ácido ((2-(((3S,6S,9aS)-3-(8-acetil-5-oxa-2,8-diazaespiro[3.5]nonan-2-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)fosfónico		637.1 ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.13 - 8.00 (m, 2H), 7.97 - 7.91 (m, 1H), 7.64 - 7.56 (m, 1H), 5.89 - 5.68 (m, 1H), 4.77 - 4.71 (m, 1H), 4.61 - 4.31 (m, 2H), 4.19 - 4.01 (m, 2H), 4.00 - 3.76 (m, 3H), 3.75 - 3.65 (m, 2H), 3.65 - 3.47 (m, 2H), 2.36 - 2.24 (m, 1H), 2.18 - 2.02 (m, 5H), 2.02 - 1.90 (m, 3H), 1.89 - 1.75 (m, 3H), 1.39 - 1.35 (m, 2H)
771	ácido ((S)-(2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-etoxipiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)fosfónico		645.1 ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.18 - 8.08 (m, 1H), 8.06 - 7.99 (m, 1H), 7.96 - 7.91 (m, 0.5H), 7.90 - 7.83 (m, 1H), 7.83 - 7.78 (m, 1H), 7.78 - 7.73 (m, 0.5H), 7.71 - 7.65 (m, 0.5H), 7.58 - 7.52 (m, 0.5H), 7.14 - 7.02 (m, 1H), 5.79 - 5.59 (m, 1H), 4.63 - 4.44 (m, 3H), 4.38 - 4.02 (m, 6H), 4.02 - 3.83 (m, 1H), 2.39 - 2.23 (m, 1H), 2.20 - 1.72 (m, 9H), 1.52 - 1.40 (m, 3H).

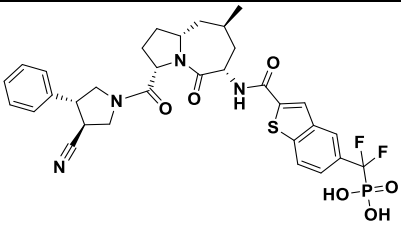
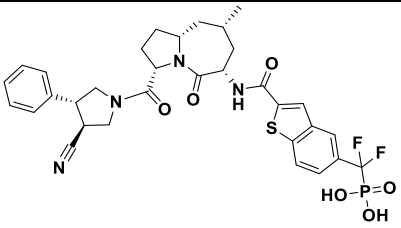
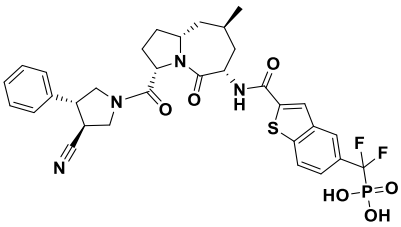
772	ácido ((R)-(2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-etoxipiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)fosfónico		645.1 ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.26 - 8.13 (m, 2H), 8.05 - 7.97 (m, 1H), 7.93 - 7.89 (m, 0.5H), 7.89 - 7.76 (m, 1.5H), 7.63 - 7.54 (m, 1H), 7.14 - 6.99 (m, 1H), 5.76 - 5.56 (m, 1H), 4.65 - 4.59 (m, 1H), 4.56 - 4.49 (m, 1H), 4.40 - 4.12 (m, 6H), 4.11 - 3.96 (m, 2H), 2.39 - 2.22 (m, 1H), 2.20 - 1.75 (m, 9H), 1.50 - 1.40 (m, 3H)
773	ácido (difluoro(2-(((3S,6S,11aS)-3-(3-(morfolina-4-carbonil)azetidina-1-carbonil)-5-oxodecahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azonin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		682.68 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.90 (dd, <i>J</i> = 17.9, 6.4 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.11 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.57 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 5.05 - 4.94 (m, 1H), 4.53 (dt, <i>J</i> = 35.3, 8.1 Hz, 2H), 4.30 (q, <i>J</i> = 6.9, 5.8 Hz, 2H), 4.21 (s, 2H), 4.08 (t, <i>J</i> = 9.5 Hz, 1H), 3.45 (s, 4H), 3.26 (t, <i>J</i> = 5.0 Hz, 3H), 3.06 (dd, <i>J</i> = 7.6, 5.1 Hz, 2H), 2.15 - 2.02 (m, 2H), 2.02 - 1.92 (m, 2H), 1.75 (q, <i>J</i> = 14.3,

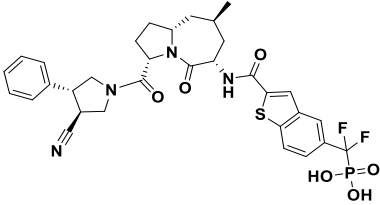
				12.6 Hz, 5H), 1.69 – 1.58 (m, 2H), 1.49 (s, 2H), 1.40 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H)
774	ácido (difluoro(2-(((3S,6S,10aS)-5-oxo-3-(7'-oxo-6',7'-dihidroespiro[azetidin a-3,5'-pirrolo[1,2-a]imidazol]-1-carbonil)decahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		661.62	^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 8.98 – 8.87 (m, 1H), 8.33 – 8.27 (m, 1H), 8.16 – 7.95 (m, 3H), 7.56 (dd, $J = 9.0, 5.2$ Hz, 2H), 4.97 – 4.89 (m, 1H), 4.82 (dd, $J = 40.6, 9.9$ Hz, 1H), 4.58 (dd, $J = 51.4, 10.0$ Hz, 1H), 4.40 – 4.17 (m, 4H), 3.03 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 2.26 – 2.01 (m, 3H), 1.85 (q, $J = 12.4$ Hz, 5H), 1.78 – 1.64 (m, 3H), 1.61 (s, 1H), 1.52 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H)
775	ácido (difluoro(2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(2-metilpiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		632.62	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.74 (dd, $J = 15.0, 7.7$ Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.24 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 8.07 (dd, $J = 8.7, 3.6$ Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.98 – 7.84 (m, 1H), 7.61 – 7.50 (m, 1H), 7.30 (d, $J = 30.7$ Hz, 1H), 4.81 – 4.50 (m, 3H), 4.47 – 4.38

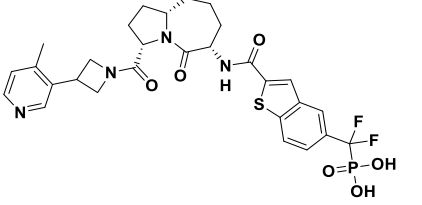
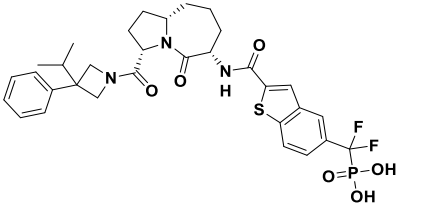
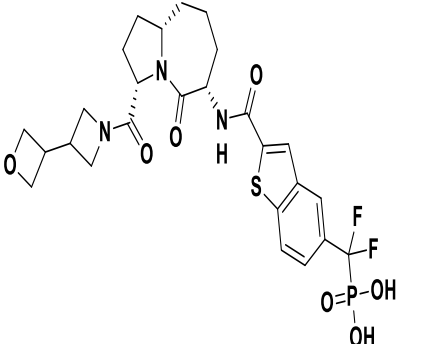
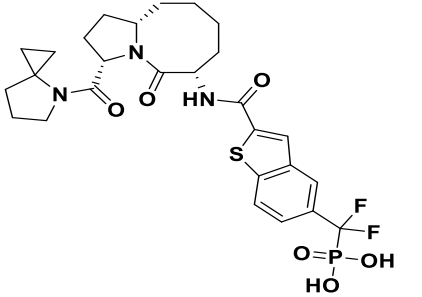
				(m, 2H), 4.28 – 4.21 (m, 1H), 4.09 – 4.04 (m, 1H), 2.38 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 2.18 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 1.98 (dd, $J = 39.2, 10.0$ Hz, 2H), 1.89 – 1.63 (m, 8H)
776	ácido ((2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-ciano-3-(piridin-2-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)difluorometil)fosfónico		643.6	¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.83 (dd, $J = 64.2, 7.7$ Hz, 1H), 8.65 (dd, $J = 31.9, 4.8$ Hz, 1H), 8.32 – 8.24 (m, 1H), 8.11 (dd, $J = 8.5, 5.1$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 7.98 – 7.86 (m, 1H), 7.71 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.44 (ddd, $J = 30.3, 7.6, 4.8$ Hz, 1H), 5.04 – 4.73 (m, 2H), 4.66 (dt, $J = 21.8, 9.8$ Hz, 1H), 4.48 (dd, $J = 16.5, 10.0$ Hz, 1H), 4.45 – 4.35 (m, 2H), 4.34 (s, 1H), 4.00 (s, 1H), 2.19 (dt, $J = 13.6, 7.2$ Hz, 1H), 2.09 – 1.99 (m, 1H), 1.94 (s, 1H), 1.87 – 1.75 (m, 4H), 1.75 – 1.50 (m, 4H)

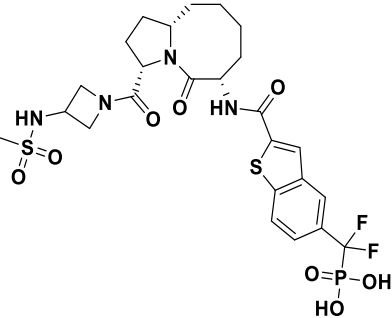
777	ácido (difluoro(2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(metoximetil)-3-fenilazetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		661.66 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.27 (d, <i>J</i> = 33.4 Hz, 1H), 8.17 – 7.99 (m, 2H), 7.57 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.34 (q, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.29 – 7.19 (m, 3H), 4.62 (d, <i>J</i> = 13.2 Hz, 1H), 4.53 – 4.41 (m, 2H), 4.34 (dd, <i>J</i> = 11.8, 8.5 Hz, 1H), 4.15 – 3.85 (m, 4H), 3.19 (s, 3H), 2.27 – 2.11 (m, 1H), 1.98 (d, <i>J</i> = 31.6 Hz, 2H), 1.88 – 1.50 (m, 7H)
778	ácido (difluoro(2-(((3S,6S,9aS)-5-oxo-3-(3-(<i>o</i> -tolil)azetidina-1-carbonil)octahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		631.63 ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.77 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 8.28 (d, <i>J</i> = 20.9 Hz, 1H), 8.12 – 8.03 (m, 2H), 7.60 – 7.19 (m, 2H), 7.17 – 6.87 (m, 3H), 4.79 – 4.55 (m, 2H), 4.44 (dd, <i>J</i> = 7.9, 4.8 Hz, 1H), 4.38 – 4.22 (m, 2H), 4.19 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 4.05 (q, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 2.23 (s, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.98 (d, <i>J</i> = 40.8 Hz, 2H), 1.88 – 1.59 (m, 7H)

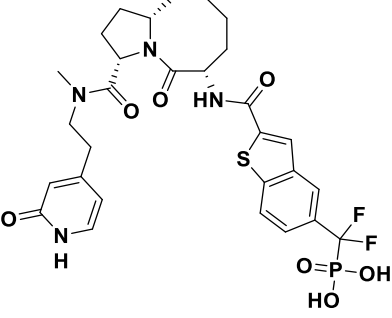
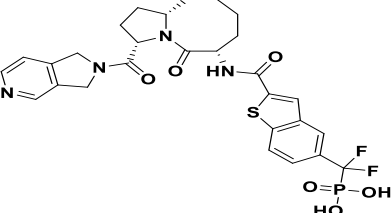
779	ácido (difluoro(2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		622.58 ¹H NMR (600 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.78 (dd, <i>J</i> = 15.8, 7.7 Hz, 1H), 8.45 – 8.37 (m, 1H), 8.28 (d, <i>J</i> = 13.8 Hz, 1H), 8.12 – 8.02 (m, 2H), 7.61 – 7.51 (m, 1H), 4.80 – 4.51 (m, 3H), 4.42 (td, <i>J</i> = 8.3, 3.8 Hz, 2H), 4.30 – 4.14 (m, 2H), 4.06 (dp, <i>J</i> = 13.2, 6.4, 5.2 Hz, 2H), 3.97 (s, 1H), 2.23 – 2.13 (m, 1H), 2.02 – 1.90 (m, 2H), 1.85 – 1.63 (m, 7H), 1.23 – 1.10 (m, 1H)
780	ácido ((2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-cianoazetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)difluorometil)fosfónico		566.52
781	ácido ((2-(((3S,6S,8R,9aR)-3-((3S,4R)-3-ciano-4-fenilpirrolidina-1-carbonil)-8-metil-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)difluorometil)fosfónico		670.67 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.75 (dd, <i>J</i> = 13.6, 7.6 Hz, 1H), 8.28 (d, <i>J</i> = 11.6 Hz, 1H), 8.11 (dd, <i>J</i> = 8.6, 4.5 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.57 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.42 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H),

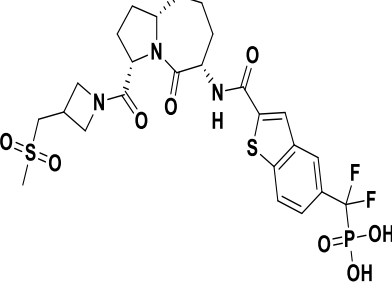
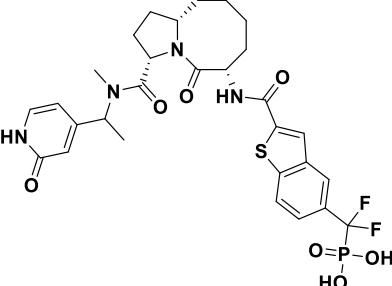
	ácido ((2-(((3S,6S,8S,9aR)-3-((3S,4R)-3-ciano-4-fenilpirrolidina-1-carbonil)-8-metil-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)difluorometil)fosfónico		7.38 (td, $J = 7.6, 5.7$ Hz, 2H), 7.31 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.65 (ddt, $J = 13.3, 8.3, 4.6$ Hz, 2H), 4.19 – 3.87 (m, 6H), 3.27 (t, $J = 11.0$ Hz, 1H), 2.21 (td, $J = 12.0, 11.4, 4.5$ Hz, 1H), 2.07 (qd, $J = 8.4, 3.6$ Hz, 1H), 1.96 (s, 1H), 1.80 (qt, $J = 18.3, 6.0$ Hz, 3H), 1.69 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 1.56 (qd, $J = 11.5, 6.3$ Hz, 1H), 1.44 (qd, $J = 12.0, 4.5$ Hz, 1H), 0.95 (dd, $J = 6.6, 4.3$ Hz, 3H)
782	ácido ((2-(((3S,6S,8S,9aR)-3-((3S,4R)-3-ciano-4-fenilpirrolidina-1-carbonil)-8-metil-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)difluorometil)fosfónico O ácido ((2-(((3S,6S,8R,9aR)-3-((3R,4S)-3-ciano-4-fenilpirrolidina-1-carbonil)-8-metil-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)difluorometil)fosfónico	 O 	670.67 ^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 8.73 (dd, $J = 14.9, 7.7$ Hz, 1H), 8.27 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H), 8.10 (dd, $J = 8.5, 5.9$ Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.57 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.37 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.31 (q, $J = 7.7$ Hz, 1H), 4.89 – 4.81 (m, 1H), 4.59 (ddd, $J = 12.2, 8.1, 4.7$ Hz, 1H), 4.17 (q, $J = 8.8$ Hz, 2H), 4.06 (t, $J =$

				8.9 Hz, 1H), 3.97 (dd, J = 11.4, 8.0 Hz, 1H), 3.91 (dd, J = 11.8, 8.2 Hz, 1H), 3.85 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 3.08 – 3.05 (m, 1H), 2.25 (s, 1H), 2.21 – 2.14 (m, 1H), 2.09 (t, J = 10.3 Hz, 1H), 1.97 – 1.88 (m, 2H), 1.84 (dt, J = 12.4, 6.1 Hz, 1H), 1.78 – 1.72 (m, 1H), 1.67 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 1.52 – 1.45 (m, 1H), 1.11 (d, J = 7.0 Hz, 3H)
783	ácido (difluoro(2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-metilpiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrólo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		632.62	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.79 – 8.59 (m, 1H), 8.43 – 8.11 (m, 3H), 8.11 – 7.95 (m, 2H), 7.55 (dd, J = 17.2, 8.6 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 37.3, 5.1 Hz, 1H), 4.84 – 4.60 (m, 2H), 4.48 – 4.24 (m, 3H), 4.10 – 3.96 (m, 4H), 3.89 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 2.20 (d, J = 36.4 Hz, 3H), 1.98 (q, J = 10.1, 5.8 Hz, 2H), 1.88 – 1.65 (m, 6H)

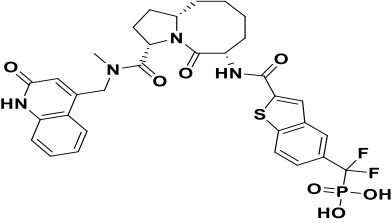
784	ácido (difluoro(2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-isopropil-3-fenilazetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrólo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		659.69 ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.86 – 8.16 (m, 1H), 8.16 – 7.97 (m, 3H), 7.61 – 7.08 (m, 5H), 6.92 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.54 – 4.29 (m, 3H), 4.05 – 3.92 (m, 3H), 3.15 (s, 1H), 1.92 (s, 4H), 1.74 (d, <i>J</i> = 49.7 Hz, 6H), 0.71 (dd, <i>J</i> = 19.1, 7.1 Hz, 6H)
785	ácido (difluoro(2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(oxetan-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrólo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		597.57
786	ácido (difluoro(2-(((3S,6S,10aS)-5-oxo-3-(4-azaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)decahidropirrólo[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		595.6
787	ácido (difluoro(2-(((3S,6S,10aS)-3-(3-(metilsulfonamido)azetidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrólo[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		648.63 ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.83 (dd, <i>J</i> = 10.4, 7.0 Hz, 1H), 8.30 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 8.12 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.86 (dd, <i>J</i> = 25.6, 7.0 Hz,

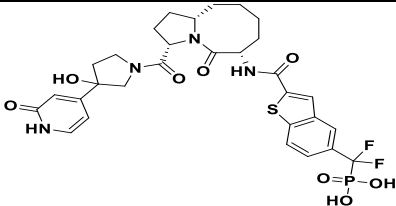
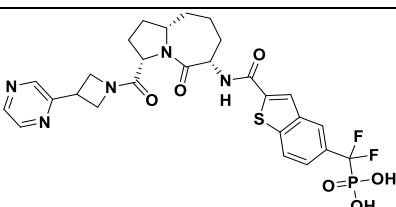
				1H), 7.57 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.95 – 4.88 (m, 1H), 4.53 (dt, J = 128.7, 7.8 Hz, 1H), 4.22 (dd, J = 12.3, 5.6 Hz, 3H), 4.07 – 4.00 (m, 2H), 2.89 (d, J = 8.0 Hz, 3H), 2.12 (dd, J = 12.0, 7.2 Hz, 1H), 2.07 – 1.97 (m, 1H), 1.90 – 1.77 (m, 7H), 1.72 (dd, J = 12.0, 5.5 Hz, 1H), 1.62 (s, 1H), 1.55 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 1.49 (s, 1H).
788	ácido (difluoro(2-(((3S,6S,10aS)-3-(metil(2-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)etil)carbamoil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		650.63	¹ H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 11.48 (s, 1H), 8.83 (dd, J = 11.7, 7.2 Hz, 1H), 8.30 (t, J = 3.6 Hz, 1H), 8.25 – 8.10 (m, 3H), 8.05 (s, 1H), 7.56 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 6.23 – 6.10 (m, 2H), 4.99 – 4.91 (m, 1H), 4.72 – 4.66 (m, 1H), 3.02 (d, J = 4.3 Hz, 3H), 2.75 (d, J = 2.5 Hz, 2H), 2.73 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 2.12 – 1.98 (m, 4H), 1.87 (d, J = 14.7 Hz, 2H), 1.82

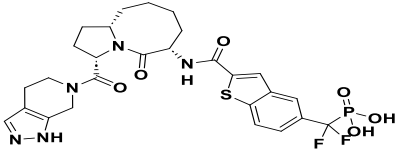
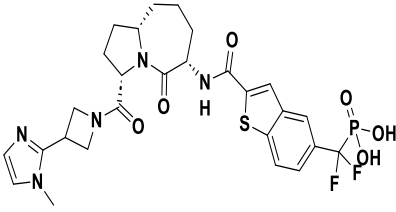
				(d, $J = 14.5$ Hz, 2H), 1.70 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 1.62 (d, $J = 14.3$ Hz, 1H), 1.53 (d, $J = 14.4$ Hz, 2H)
789	ácido ((2-(((3S,6S,10aS)-3-(2,3-dihidro-1H-pirroló[3,4-c]piridina-2-carbonil)-5-oxodecahidropirroló[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)difluorometil)fosfónico		618.59	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.61 – 8.15 (m, 2H), 8.11 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.98 (d, $J = 38.7$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J = 18.9, 7.5$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 5.26 – 4.76 (m, 3H), 4.72 (d, $J = 18.0$ Hz, 1H), 4.66 – 4.29 (m, 3H), 2.93 (d, $J = 105.2$ Hz, 2H), 2.41 (s, 2H), 2.09 (s, 1H), 1.98 – 1.79 (m, 5H), 1.62 (t, $J = 26.5$ Hz, 2H)
790	ácido (difluoro(2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-((metilsulfonil)metil)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirroló[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		633.62	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.75 (dd, $J = 7.6, 4.0$ Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.12 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.57 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.63 (s, 1H), 4.52 – 4.14 (m, 4H), 4.04 – 3.96 (m, 3H), 3.17 – 3.04 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.16 (s, 1H), 1.96 (d, $J = 11.6$ Hz, 2H),

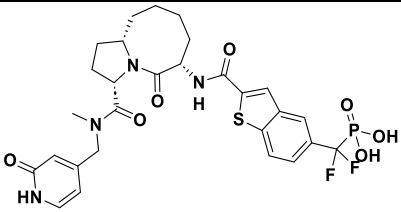
				1.84 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 1.80 – 1.60 (m, 6H)
791	ácido (difluoro(2-(((3S,6S,10aS)-3-(metil(1-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)etil)carbamoil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		650.63	
792	ácido (difluoro(2-(((3S,6S,10aS)-5-oxo-3-((1-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)etil)carbamoil)decahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		636.61	^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 8.87 (dd, J = 56.1, 7.0 Hz, 1H), 8.39 – 8.35 (m, 1H), 8.31 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 8.22 – 8.04 (m, 3H), 7.57 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 21.7, 6.8 Hz, 1H), 6.28 – 6.16 (m, 1H), 6.15 – 6.08 (m, 1H), 4.91 (td, J = 12.1, 6.3 Hz, 1H), 4.67 – 4.62 (m, 1H), 4.35 (dd, J = 16.1, 7.9 Hz, 1H), 4.25 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 2.12 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 2.04 (dd, J = 14.0, 6.8 Hz, 1H), 1.86 – 1.80 (m, 3H), 1.79 – 1.74 (m, 2H), 1.70 (dd, J = 12.2, 7.5 Hz, 2H), 1.63 – 1.58 (m, 1H), 1.57 – 1.53 (m, 1H), 1.48 (d, J

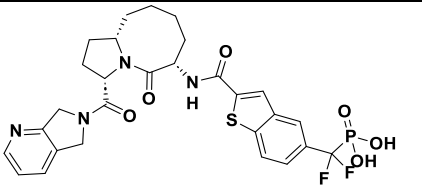
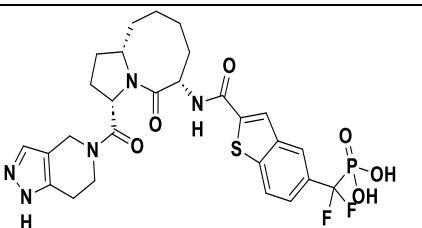
				= 11.6 Hz, 1H), 1.26 (dd, J = 7.1, 2.5 Hz, 3H)
793	ácido (difluoro(2-(((3S,6S,10aS)-3-((1-isopropil-1H-pirazol-4-il)(metil)carbamoil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		637.64	
794	ácido ((2-(((3S,6S,10aS)-3-(2-ciclopropil-2,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirazol-5-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)difluorometil)fosfónico		647.63	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.70 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.10 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.58 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.96 (dd, J = 15.6, 7.1 Hz, 1H), 4.87 – 4.78 (m, 1H), 4.60 (t, J = 9.5 Hz, 2H), 4.35 (dq, J = 28.2, 12.6 Hz, 4H), 2.29 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 2.09 (s, 1H), 1.98 – 1.73 (m, 7H), 1.68 – 1.47 (m, 3H), 1.01 (s, 2H), 0.93 (d, J = 7.1 Hz, 2H)
795	ácido (difluoro(2-(((3S,6S,10aS)-3-(metil((2-oxo-1,2-dihidroquinolin-4-il)metil)carbamoil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		686.67	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.95 – 8.90 (m, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.11 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.05 (s, 2H), 7.71 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.2 Hz, 1H),

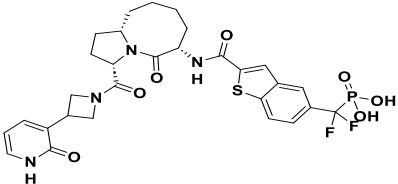
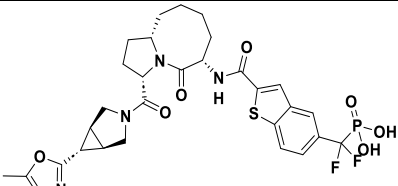
				7.50 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.16 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.25 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 4.96 (s, 1H), 4.93 – 4.87 (m, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.32 (s, 1H), 3.13 (s, 3H), 2.10 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 1.87 (s, 4H), 1.79 (q, J = 9.2, 8.5 Hz, 4H), 1.58 (s, 2H)
796	ácido (difluoro(2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-metoxi-3-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirroló[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		652.61	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.82 (dd, J = 21.1, 7.6 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.30 (d, J = 23.3 Hz, 1H), 8.13 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.58 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.90 – 4.80 (m, 1H), 4.66 (q, J = 9.9 Hz, 2H), 4.51 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.12 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 3.99 (s, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.98 (d, J = 11.3 Hz, 3H), 2.25 – 2.14 (m, 1H), 2.08 – 1.89 (m, 2H), 1.86 – 1.64 (m, 6H), 1.29 – 1.07 (m, 1H)

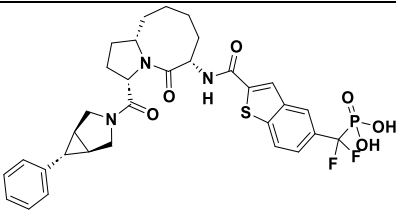
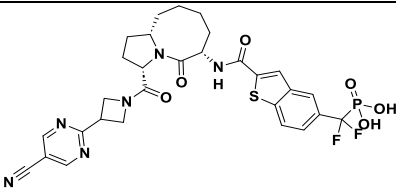
797	ácido (difluoro(2-(((3S,6S,9aS)-5-oxo-3-(3-(pirazin-2-il)azetidina-1-carbonil)octahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		619.58 ¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.77 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 8.69 – 8.60 (m, 2H), 8.53 (dd, <i>J</i> = 16.1, 2.5 Hz, 1H), 8.29 (d, <i>J</i> = 14.1 Hz, 1H), 8.10 (dd, <i>J</i> = 8.5, 4.7 Hz, 1H), 8.06 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 1H), 7.57 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 4.69 (dt, <i>J</i> = 52.3, 9.2 Hz, 1H), 4.58 – 4.41 (m, 2H), 4.33 – 4.21 (m, 1H), 4.18 – 4.03 (m, 2H), 3.96 (s, 1H), 3.06 (p, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 2.19 (dd, <i>J</i> = 12.5, 6.0 Hz, 1H), 2.07 – 1.97 (m, 1H), 1.94 (s, 1H), 1.85 – 1.65 (m, 7H)
798	ácido (difluoro(2-(((3S,6S,10aS)-5-oxo-3-(4,5,6,7-tetrahidropirrazolo[3,4-c]piridina-6-carbonil)decahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		621.6 ¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.76 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.06 – 7.94 (m, 2H), 7.57 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.41 (d, <i>J</i> = 14.1 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 4.91 (tt, <i>J</i> = 25.5, 7.0 Hz, 2H), 4.74 (dd, <i>J</i> = 15.8, 7.0 Hz, 1H), 4.41 – 4.23 (m, 2H), 3.91 – 3.67 (m, 2H), 3.63 (p, <i>J</i>

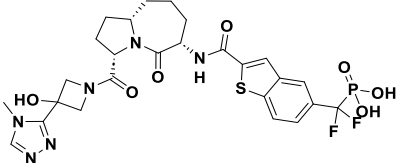
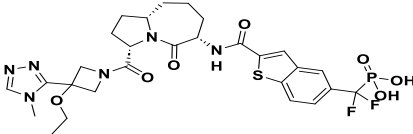
				= 4.8 Hz, 1H), 2.79 (dd, J = 14.9, 8.2 Hz, 1H), 2.29 – 2.18 (m, 1H), 2.13 – 2.04 (m, 2H), 1.94 – 1.66 (m, 6H), 1.61 (s, 1H), 1.54 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 1.52 – 1.42 (m, 1H)
799	ácido (difluoro(2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		621.6	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.75 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 26.3 Hz, 1H), 8.03 (t, J = 11.4 Hz, 2H), 7.57 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 36.5 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 55.5 Hz, 1H), 4.77 – 4.53 (m, 2H), 4.51 – 4.37 (m, 2H), 4.24 – 4.12 (m, 2H), 4.08 (dd, J = 16.9, 8.1 Hz, 1H), 3.98 (s, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.18 (s, 1H), 2.07 – 1.92 (m, 2H), 1.89 – 1.64 (m, 7H)
800	ácido (difluoro(2-(((3S,6S,10aS)-3-(metil((2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)metil)carbamoil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		636.61	¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.41 (s, 1H), 8.89 (dd, J = 24.7, 7.1 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.09 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.57 (d, J = 8.8 Hz, 1H),

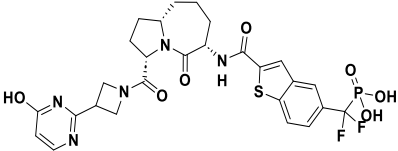
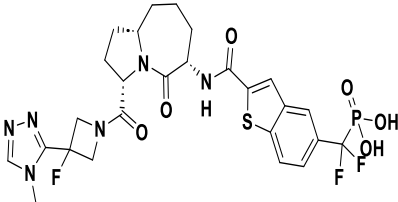
				7.32 – 7.23 (m, 1H), 6.18 – 5.98 (m, 2H), 4.96 (dt, $J = 12.1, 5.6$ Hz, 1H), 4.80 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.47 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 4.17 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 3.02 (s, 3H), 2.76 (s, 1H), 2.08 (d, $J = 18.3$ Hz, 2H), 1.93 – 1.68 (m, 6H), 1.67 – 1.42 (m, 4H)
801	ácido ((2-(((3S,6S,10aS)-3-(6,7-dihidro-5H-pirroló[3,4-b]piridina-6-carbonil)-5-oxodecahidropirroló[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)difluorometil)fosfónico		618.59	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.80 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 8.44 (dd, $J = 9.4, 4.9$ Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.10 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.76 (dd, $J = 24.7, 7.8$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.30 (t, $J = 6.7$ Hz, 1H), 4.99 – 4.89 (m, 2H), 4.74 – 4.55 (m, 4H), 4.29 (t, $J = 9.9$ Hz, 1H), 2.31 (s, 1H), 2.09 (s, 1H), 1.94 – 1.87 (m, 4H), 1.79 (d, $J = 12.9$ Hz, 3H), 1.64 (s, 1H), 1.59 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 1.52 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H)

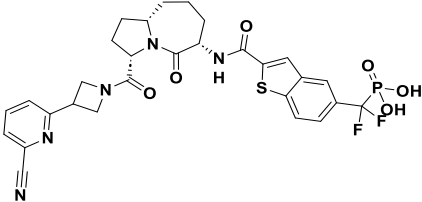
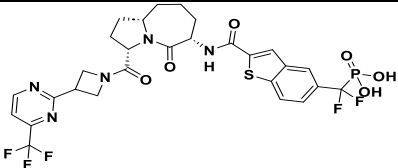
802	ácido (difluoro(2-(((3S,6S,10aS)-5-oxo-3-(4,5,6,7-tetrahydro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carbonil)decahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		621.6 ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.79 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.12 – 8.02 (m, 3H), 7.59 (dd, <i>J</i> = 39.0, 8.6 Hz, 2H), 7.37 (d, <i>J</i> = 12.2 Hz, 1H), 4.98 – 4.89 (m, 2H), 4.70 (t, <i>J</i> = 14.4 Hz, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.94 (d, <i>J</i> = 14.8 Hz, 1H), 2.25 (s, 1H), 2.07 (s, 2H), 1.88 (d, <i>J</i> = 14.9 Hz, 1H), 1.75 (d, <i>J</i> = 20.6 Hz, 4H), 1.56 (t, <i>J</i> = 16.6 Hz, 4H), 1.23 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H)
803	ácido (difluoro(2-(((3S,6S,10aS)-5-oxo-3-(3-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)decahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		648.62 ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.83 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 8.30 (d, <i>J</i> = 10.8 Hz, 1H), 8.14 (d, <i>J</i> = 17.3 Hz, 1H), 8.09 (d, <i>J</i> = 9.8 Hz, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.56 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.41 (dd, <i>J</i> = 28.8, 6.7 Hz, 1H), 7.26 (dd, <i>J</i> = 14.8, 6.3 Hz, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.28 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 2H), 4.24 (s, 2H), 4.15 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 2.13 (s, 1H), 2.01 (s, 1H), 1.82 (s, 4H),

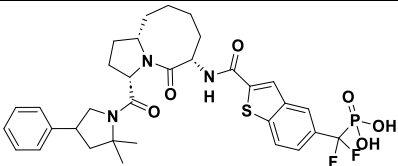
				1.69 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 1.56 (s, 1H), 1.48 (s, 1H), 1.13 (t, J = 7.3 Hz, 4H)
804	ácido (difluoro(2-(((3S,6S,10aS)-3-((1R,5S,6S)-6-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		663.63	
805	ácido (difluoro(2-(((3S,6S,10aS)-5-oxo-3-((1R,5S,6R)-6-fenil-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carbonil)decahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		657.67	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.84 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.58 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.29 – 7.19 (m, 2H), 7.14 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 13.4, 7.7 Hz, 2H), 4.95 (s, 1H), 4.52 (dd, J = 17.9, 9.2 Hz, 1H), 4.27 (s, 1H), 4.04 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 3.90 – 3.78 (m, 2H), 3.67 (dd, J = 20.5, 11.6 Hz, 2H), 3.40 (td, J = 12.9, 12.0, 7.0 Hz, 2H), 2.29 – 2.16 (m, 1H), 2.08 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 1.99 (d, J = 5.9 Hz, 2H),

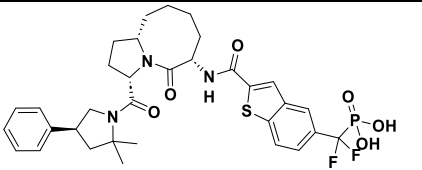
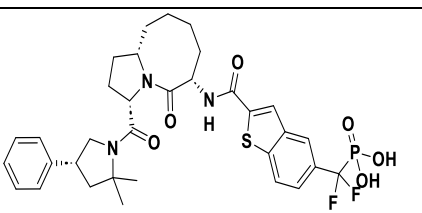
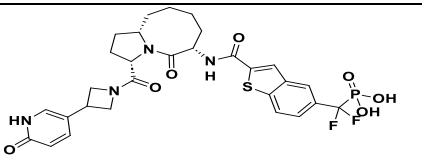
				1.92 – 1.74 (m, 6H), 1.66 – 1.53 (m, 2H)
806	ácido ((2-(((3S,6S,10aS)-3-(3-(5-cianopirimidin-2-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)difluorometil)fosfónico		658.62	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.30 (d, <i>J</i> = 11.8 Hz, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.32 (d, <i>J</i> = 11.6 Hz, 1H), 8.13 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.58 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 5.15 – 4.38 (m, 3H), 4.37 – 3.95 (m, 5H), 2.03 (s, 2H), 1.84 (s, 7H), 1.57 (d, <i>J</i> = 16.0 Hz, 3H)
807	ácido (difluoro(2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-hidroxi-3-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		638.58	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.77 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 8.46 (d, <i>J</i> = 13.6 Hz, 1H), 8.27 (d, <i>J</i> = 21.9 Hz, 1H), 8.11 (t, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 8.06 (d, <i>J</i> = 9.9 Hz, 1H), 7.56 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 6.88 (d, <i>J</i> = 14.7 Hz, 1H), 4.89 (dd, <i>J</i> = 27.9, 9.1 Hz, 1H), 4.63 (q, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 4.53 (dd, <i>J</i> = 23.5, 9.6 Hz, 1H), 4.48 – 4.31 (m, 2H), 4.00 (dd, <i>J</i> = 25.7, 9.9 Hz, 2H), 3.61 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 3H), 2.23 – 2.09 (m, 1H), 2.06 – 1.86 (m,

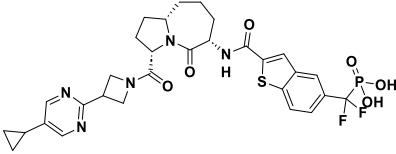
				2H), 1.87 – 1.53 (m, 7H)
808	ácido ((2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-etoxi-3-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)difluorometil)fosfónico		666.64	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.82 (dd, <i>J</i> = 19.0, 7.2 Hz, 1H), 8.54 (d, <i>J</i> = 12.9 Hz, 1H), 8.28 (dd, <i>J</i> = 22.0, 3.2 Hz, 1H), 8.16 – 8.09 (m, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 4.85 (dd, <i>J</i> = 28.4, 9.2 Hz, 1H), 4.63 (d, <i>J</i> = 10.9 Hz, 1H), 4.50 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H), 4.46 – 4.41 (m, 1H), 4.12 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 3.98 (s, 1H), 3.58 (t, <i>J</i> = 2.3 Hz, 3H), 3.19 – 3.03 (m, 2H), 2.18 (s, 1H), 2.06 – 1.91 (m, 2H), 1.71 (s, 8H), 1.13 – 1.01 (m, 3H)
809	ácido (difluoro(2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-hidroxipirimidin-2-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		635.58	¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.76 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 8.29 (d, <i>J</i> = 13.2 Hz, 1H), 8.11 (dt, <i>J</i> = 10.9, 5.4 Hz, 1H), 8.06 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.91 (dd, <i>J</i> = 13.1, 6.9 Hz, 1H), 7.60 – 7.55 (m, 1H), 6.20 (dd, <i>J</i> = 14.9, 6.5 Hz, 1H), 4.62 (dt, <i>J</i> = 22.3, 9.6 Hz, 2H), 4.42

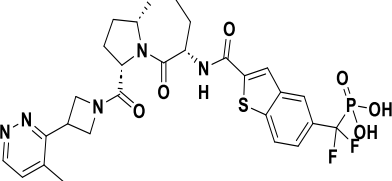
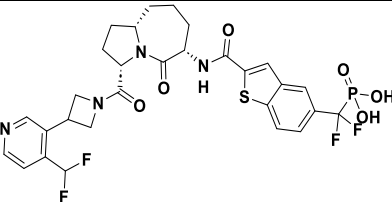
				– 4.34 (m, 2H), 4.10 – 3.99 (m, 2H), 3.10 – 3.02 (m, 2H), 2.18 (dd, $J = 13.3$, 6.1 Hz, 1H), 2.01 – 1.91 (m, 2H), 1.85 – 1.62 (m, 7H), 1.15 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H)
810	ácido (difluoro(2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-fluoro-3-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrólo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		640.57	
811	ácido ((2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(6-cianopiridin-2-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrólo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)difluorometil)fosfónico		643.6	^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 8.77 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.28 (d, $J = 19.8$ Hz, 1H), 8.14 – 8.04 (m, 2H), 8.01 (dt, $J = 12.7$, 7.8 Hz, 1H), 7.92 (dd, $J = 15.2$, 7.6 Hz, 1H), 7.72 (dd, $J = 11.0$, 8.0 Hz, 1H), 7.57 (dd, $J = 8.9$, 4.2 Hz, 1H), 4.73 (t, $J = 8.7$ Hz, 1H), 4.64 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 4.55 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.44 (dt, $J = 9.0$, 4.9 Hz, 1H), 4.32 (dd, $J = 8.5$, 5.7 Hz, 1H), 4.22 (dt, $J = 35.0$,

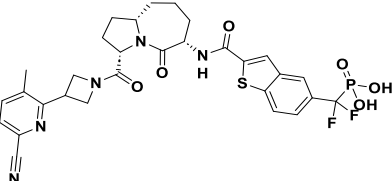
				9.1 Hz, 1H), 4.16 – 4.01 (m, 2H), 3.98 – 3.93 (m, 1H), 3.11 – 3.06 (m, 1H), 2.21 – 2.16 (m, 1H), 2.06 – 1.92 (m, 2H), 1.85 – 1.65 (m, 5H)
812	ácido (difluoro(2-(((3S,6S,9aS)-5-oxo-3-(3-(4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)azetidina-1-carbonil)octahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		687.58	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.20 (dd, <i>J</i> = 8.3, 5.0 Hz, 1H), 8.76 (dd, <i>J</i> = 26.3, 7.5 Hz, 1H), 8.28 (d, <i>J</i> = 24.8 Hz, 1H), 8.11 (dd, <i>J</i> = 8.5, 5.5 Hz, 1H), 8.05 (d, <i>J</i> = 14.0 Hz, 1H), 7.92 (dd, <i>J</i> = 16.0, 5.1 Hz, 1H), 7.61 – 7.54 (m, 1H), 4.80 – 4.57 (m, 3H), 4.46 – 4.43 (m, 1H), 4.30 (t, <i>J</i> = 9.5 Hz, 1H), 4.25 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 2.23 – 2.16 (m, 1H), 2.00 (ddd, <i>J</i> = 36.9, 19.0, 10.1 Hz, 3H), 1.85 – 1.68 (m, 8H)
813	ácido ((2-(((3S,6S,10aS)-3-(2,2-dimetil-4-fenilpirrolidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrolo[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)difluorometil)fosfónico		673.71	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.90 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 8.32 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 8.14 – 8.09 (m, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.57 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.36 – 7.26 (m, 4H),

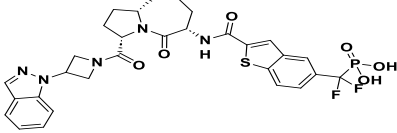
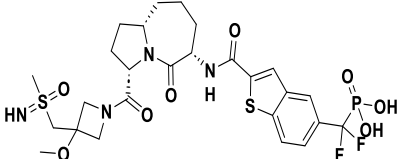
				7.25 – 7.13 (m, 1H), 5.02 – 4.91 (m, 1H), 4.60 – 3.96 (m, 2H), 3.61 – 3.36 (m, 2H), 2.23 (d, $J = 34.6$ Hz, 2H), 2.14 – 2.01 (m, 3H), 1.88 (d, $J = 12.0$ Hz, 4H), 1.84 – 1.69 (m, 4H), 1.63 (s, 2H), 1.49 (d, $J = 3.6$ Hz, 3H), 1.40 (s, 3H)
814	ácido ((2-(((3S,6S,10aS)-3-((S)-2,2-dimetil-4-fenilpirrolidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)difluorometil)fosfónico		673.71	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.91 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.14 – 8.10 (m, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.57 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.34 – 7.27 (m, 4H), 7.21 (dd, $J = 8.1, 4.7$ Hz, 1H), 5.06 – 4.88 (m, 1H), 4.44 (t, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.24 (t, $J = 9.7$ Hz, 1H), 4.00 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.55 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 3.46 (dt, $J = 13.0, 7.0$ Hz, 1H), 2.28 (s, 1H), 2.13 – 2.02 (m, 2H), 2.01 – 1.68 (m, 8H), 1.69 – 1.51 (m, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.40 (s, 3H)

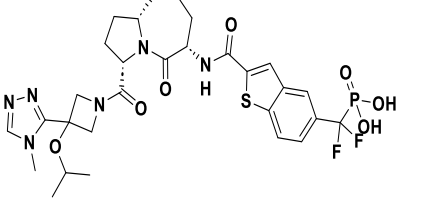
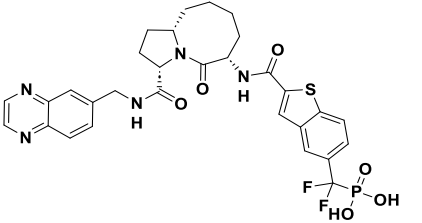
815	ácido ((2-(((3S,6S,10aS)-3-((R)-2,2-dimetil-4-fenilpirrolidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)difluorometil)fosfónico		673.71 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.92 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.12 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.57 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.36 – 7.26 (m, 4H), 7.22 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 5.03 – 4.93 (m, 1H), 4.56 (t, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 4.34 (s, 1H), 4.23 (s, 1H), 3.41 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 2.20 (d, <i>J</i> = 10.2 Hz, 1H), 2.11 – 1.98 (m, 3H), 1.92 (q, <i>J</i> = 11.5 Hz, 4H), 1.75 (dq, <i>J</i> = 26.8, 9.1, 7.2 Hz, 4H), 1.64 (s, 2H), 1.49 (s, 3H), 1.39 (s, 3H)
816	ácido (difluoro(2-(((3S,6S,10aS)-5-oxo-3-(3-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)decahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		648.62
817	ácido ((2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(5-ciclopropilpirimidin-2-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-		659.65 ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.78 (dd, <i>J</i> = 13.8, 7.6 Hz, 1H), 8.55 (d, <i>J</i> = 13.5 Hz, 2H), 8.29 (d, <i>J</i> = 16.2 Hz, 1H), 8.14 – 8.02 (m,

	il)difluorometil)fosfónico			2H), 7.57 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.71 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.63 (q, J = 11.3, 10.7 Hz, 1H), 4.54 – 4.47 (m, 1H), 4.43 (q, J = 4.3 Hz, 1H), 4.36 (dd, J = 8.5, 5.0 Hz, 1H), 4.24 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 4.15 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.07 (q, J = 5.0, 3.8 Hz, 1H), 3.98 (p, J = 7.3, 6.5 Hz, 2H), 3.07 (dd, J = 7.3, 4.8 Hz, 1H), 2.17 (dt, J = 13.1, 6.6 Hz, 1H), 2.01 – 1.89 (m, 2H), 1.84 – 1.66 (m, 5H), 0.99 (ddt, J = 14.9, 8.5, 3.2 Hz, 2H), 0.81 (ddt, J = 9.6, 6.7, 4.5 Hz, 2H)
818	ácido (difluoro(2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-metilpiridazin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		633.61	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.01 (dd, J = 11.2, 5.1 Hz, 1H), 8.78 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 27.0 Hz, 1H), 8.12 (dd, J = 11.8, 8.9 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 7.54 (dt, J = 18.8, 6.9 Hz, 2H), 4.73 (dt, J = 28.9, 7.3 Hz, 1H), 4.62 (dd, J = 16.6, 10.1

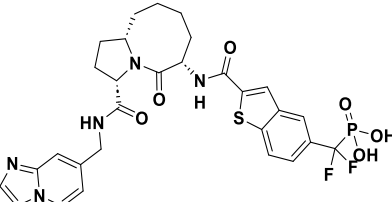
				Hz, 2H), 4.46 (dd, $J = 8.6$, 4.1 Hz, 1H), 4.35 – 4.32 (m, 1H), 3.07 (dd, $J = 7.4$, 4.7 Hz, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.21 – 2.03 (m, 2H), 1.98 (d, $J = 44.7$ Hz, 2H), 1.76 (t, $J = 26.5$ Hz, 8H)
819	ácido ((2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-(difluorometil)piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirroló[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)difluorometil)fosfónico		668.6	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.96 (d, $J = 18.6$ Hz, 1H), 8.82 (dd, $J = 28.9$, 7.6 Hz, 1H), 8.66 (dd, $J = 14.2$, 5.1 Hz, 1H), 8.29 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 8.12 (dd, $J = 9.0$, 4.7 Hz, 1H), 8.08 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.59 – 7.50 (m, 2H), 7.20 (td, $J = 54.1$, 4.0 Hz, 1H), 4.80 – 4.46 (m, 4H), 4.43 (dd, $J = 8.1$, 4.7 Hz, 1H), 4.40 – 4.26 (m, 2H), 2.24 – 2.08 (m, 1H), 2.08 – 1.98 (m, 1H), 1.94 (s, 1H), 1.92 – 1.55 (m, 8H)
820	ácido ((2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(6-ciano-3-metilpiridin-2-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirroló[1,2-a]azepin-6-		657.63	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.76 (dd, $J = 14.7$, 7.5 Hz, 1H), 8.27 (d, $J = 28.6$ Hz, 1H), 8.10 (t, $J = 9.4$ Hz,

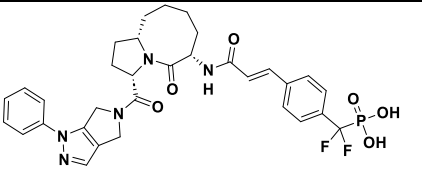
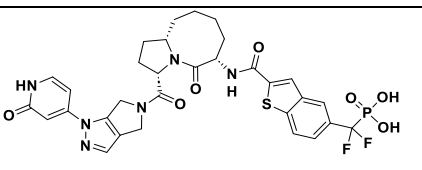
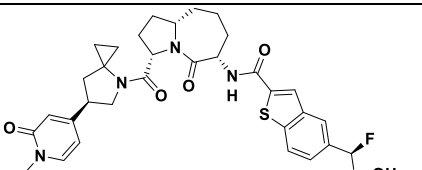
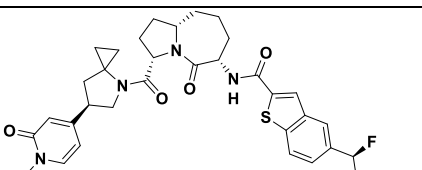
	il)carbamoil)benzo[b]t iofen-5- il)difluorometil)fosfóni co			1H), 8.05 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 7.90 – 7.76 (m, 2H), 7.56 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 4.71 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 4.64 (q, J = 9.9 Hz, 1H), 4.58 – 4.40 (m, 3H), 4.22 (dp, J = 19.1, 7.1, 6.5 Hz, 2H), 2.27 (d, J = 2.1 Hz, 3H), 2.22 – 2.13 (m, 1H), 2.01 (ddd, J = 14.6, 7.6, 3.8 Hz, 1H), 1.93 (s, 1H), 1.91 – 1.50 (m, 7H)
821	ácido ((2- (((3S,6S,9aS)-3-(3- (1H-indazol-1- il)azetidina-1- carbonil)-5- oxooctahidro-1H- pirrolo[1,2-a]azepin- 6- il)carbamoil)benzo[b]t iofen-5- il)difluorometil)fosfóni co		657.63	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.82 (dd, J = 20.7, 7.6 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 22.3 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.81 – 7.67 (m, 2H), 7.57 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.38 (q, J = 8.2 Hz, 1H), 7.14 (dt, J = 16.0, 7.5 Hz, 1H), 5.74 (hept, J = 6.1, 4.9 Hz, 1H), 4.84 (dt, J = 76.4, 7.7 Hz, 1H), 4.73 – 4.60 (m, 2H), 4.59 – 4.40 (m, 3H), 2.19 (dd, J = 13.1, 7.1 Hz, 1H), 2.04 (tt, J =

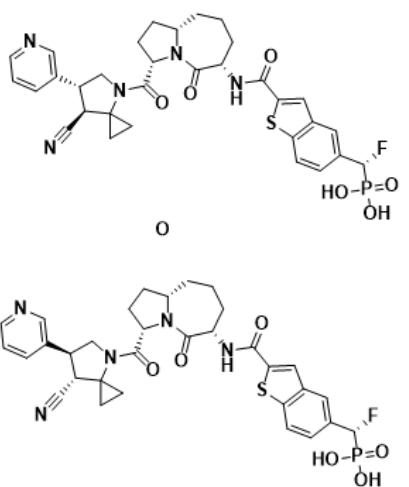
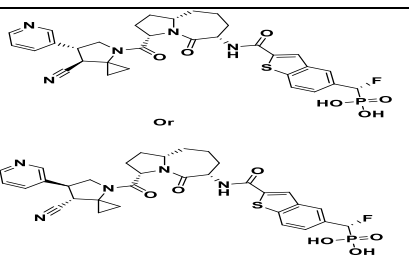
				8.1, 4.5 Hz, 1H), 1.95 (s, 1H), 1.90 – 1.77 (m, 4H), 1.72 (s, 4H)
822	ácido (difluoro(2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-metoxi-3-((S-metilsulfonimidoil)metil)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		662.66	
823	ácido (difluoro(2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-isopropoxi-3-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		680.66	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.79 (dd, <i>J</i> = 32.7, 7.7 Hz, 1H), 8.53 (d, <i>J</i> = 16.2 Hz, 1H), 8.26 (d, <i>J</i> = 27.6 Hz, 1H), 8.14 – 8.02 (m, 2H), 7.57 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 4.89 (dd, <i>J</i> = 27.3, 9.3 Hz, 1H), 4.64 (d, <i>J</i> = 13.2 Hz, 1H), 4.56 (dd, <i>J</i> = 28.5, 10.0 Hz, 1H), 4.49 – 4.40 (m, 2H), 4.07 (dd, <i>J</i> = 10.3, 5.3 Hz, 1H), 3.97 (s, 1H), 3.57 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 3H), 3.40 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 3.11 – 3.02 (m, 1H), 2.16 (dt, <i>J</i> = 13.5, 7.2 Hz, 1H), 2.07 – 1.92 (m, 2H), 1.86 – 1.66 (m, 6H), 0.97 – 0.80 (m, 6H)

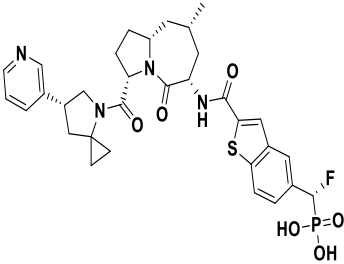
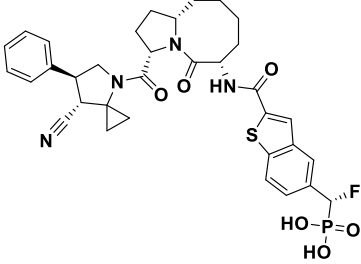
824	ácido ((2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-cianopirimidin-2-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)difluorometil)fosfónico		644.59 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9.14 (dd, <i>J</i> = 11.9, 5.0 Hz, 1H), 8.76 (dd, <i>J</i> = 17.9, 7.8 Hz, 1H), 8.28 (d, <i>J</i> = 20.3 Hz, 1H), 8.13 – 7.99 (m, 3H), 7.59 – 7.53 (m, 1H), 4.63 (h, <i>J</i> = 8.7, 7.7 Hz, 1H), 4.55 (q, <i>J</i> = 8.6, 8.1 Hz, 1H), 4.43 (ddd, <i>J</i> = 14.5, 8.3, 4.7 Hz, 1H), 4.21 (t, <i>J</i> = 3.9 Hz, 1H), 4.13 (ddd, <i>J</i> = 13.8, 9.4, 3.5 Hz, 1H), 4.04 – 3.91 (m, 2H), 3.09 – 3.00 (m, 1H), 2.18 (dt, <i>J</i> = 14.0, 7.0 Hz, 1H), 2.06 – 1.91 (m, 2H), 1.87 – 1.66 (m, 7H)
825	ácido (difluoro(2-(((3S,6S,10aS)-5-oxo-3-((quinoxalin-6-ilmetil)carbamoil)decahidropirrolo[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		648.62 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.93 – 8.87 (m, 3H), 8.71 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.11 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 8.07 – 8.01 (m, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.77 (dd, <i>J</i> = 8.7, 1.9 Hz, 1H), 7.56 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.93 (dt, <i>J</i> = 12.4, 6.2 Hz, 1H), 4.59 (dd, <i>J</i> = 16.0, 6.0

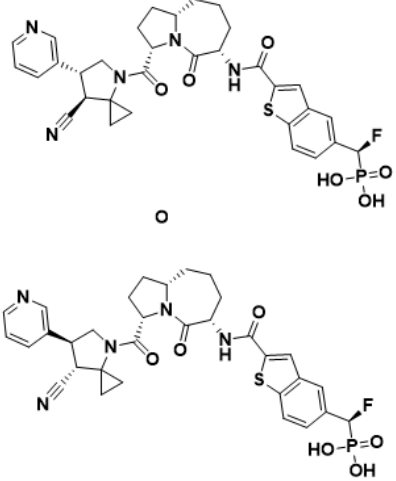
				Hz, 1H), 4.52 (dd, $J = 16.0$, 5.4 Hz, 1H), 4.41 (t, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.29 (dd, $J = 11.9$, 7.5 Hz, 1H), 3.09 – 3.00 (m, 1H), 2.19 (dt, $J = 12.4$, 7.6 Hz, 1H), 2.13 – 2.01 (m, 1H), 1.94 – 1.78 (m, 5H), 1.72 (dd, $J = 11.9$, 6.7 Hz, 1H), 1.59 (q, $J = 15.7$, 13.0 Hz, 2H), 1.53 – 1.44 (m, 1H)
826	ácido (difluoro(2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(3-metoxipiridin-2-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		676.69	^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 8.33 – 8.02 (m, 5H), 7.58 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.41 (dd, $J = 16.0$, 8.4 Hz, 1H), 7.30 (ddd, $J = 18.3$, 8.3, 4.7 Hz, 1H), 4.67 – 4.59 (m, 1H), 4.53 – 4.40 (m, 2H), 4.36 (dt, $J = 8.0$, 4.1 Hz, 1H), 4.20 – 4.03 (m, 3H), 3.96 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.16 (dt, $J = 13.0$, 6.5 Hz, 1H), 2.06 – 1.91 (m, 2H), 1.87 – 1.62 (m, 7H)
827	ácido ((2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-((N,S-dimetilsulfonimidoil)metil)-3-		645.62	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.77 (dt, $J = 12.6$, 6.4 Hz, 1H), 8.26

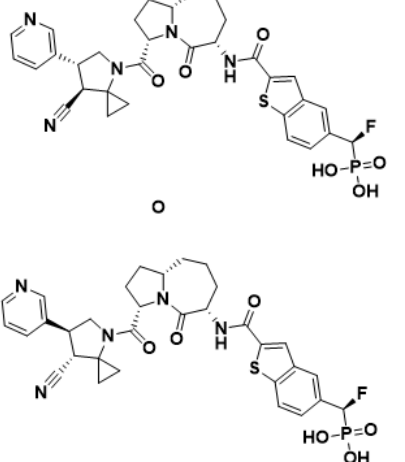
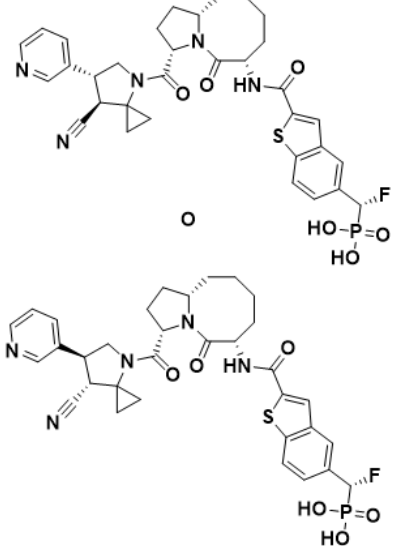
	metoxiazetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)difluorometil)fosfónico			(d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 8.14 – 8.02 (m, 2H), 7.56 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.68 – 4.56 (m, 1H), 4.44 – 4.30 (m, 2H), 3.95 (dt, $J = 32.0, 14.2$ Hz, 4H), 3.78 – 3.72 (m, 2H), 3.34 – 3.28 (m, 3H), 2.98 (d, $J = 13.7$ Hz, 3H), 2.60 (d, $J = 31.2$ Hz, 3H), 2.17 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 2.02 – 1.90 (m, 2H), 1.85 – 1.64 (m, 6H)
828	ácido (difluoro(2-(((3S,6S,10aS)-3-((imidazo[1,2-a]piridin-7-ilmetil)carbamoil)-5-oxodecahidropirrolo[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		653.62	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.88 – 8.77 (m, 2H), 8.30 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.08 (dd, $J = 16.1, 9.8$ Hz, 3H), 7.73 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 7.58 (t, $J = 11.8$ Hz, 2H), 7.37 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.60 – 4.52 (m, 1H), 4.46 (s, 1H), 4.40 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.30 (s, 1H), 2.21 (s, 1H), 2.09 (s, 1H), 1.80 (t, $J = 31.4$ Hz, 6H), 1.55 (d, $J = 40.3$ Hz, 4H)

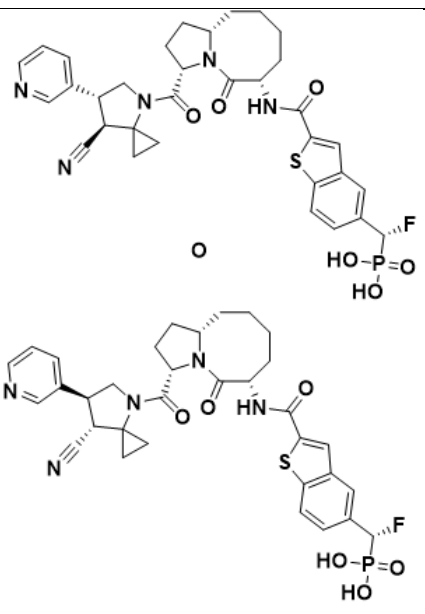
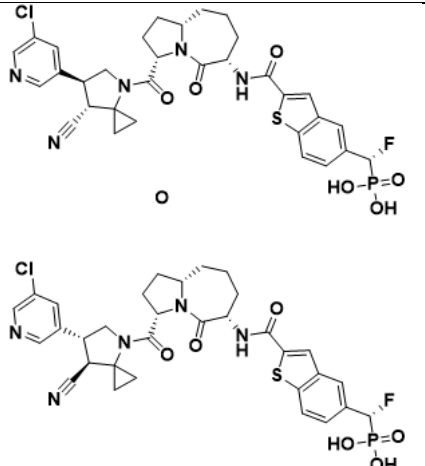
829	ácido (difluoro(4-((E)-3-oxo-3-(((3S,6S,10aS)-5-oxo-3-(1-fenil-1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirazol-5-carbonil)decahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)amino)prop-1-en-1-il)fenil)metil)fosfónico		700.65	
830	ácido (difluoro(2-(((3S,6S,10aS)-5-oxo-3-(1-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirazol-5-carbonil)decahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		648.62	
831	ácido ((S)-fluoro(2-(((3S,6S,9aS)-3-((R)-6-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		671.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.81-8.68 (m, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.09-7.93 (m, 2H), 7.67-7.59 (m, 1H), 7.56-7.46 (m, 1H), 6.33 (s, 1H), 6.29-6.23 (m, 1H), 5.91-5.65 (m, 1H), 4.69-4.57 (m, 2H), 4.24-4.17 (m, 1H), 3.96-3.91 (m, 1H), 3.56-3.53 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 2.24-2.13 (m, 2H), 2.07-1.91 (m, 4H), 1.87-1.50 (m, 9H), 0.58-0.36 (m, 2H)
832	ácido ((S)-7-(((3S,6S,10aS)-3-((6S,7R)-7-ciano-6-fenil-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,		673.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.77-8.63 (m, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.08-7.93 (m, 4H), 7.70-7.63 (m,

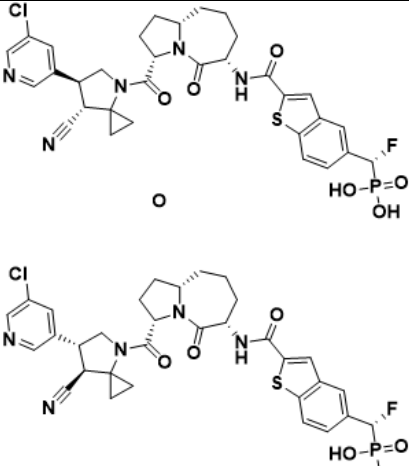
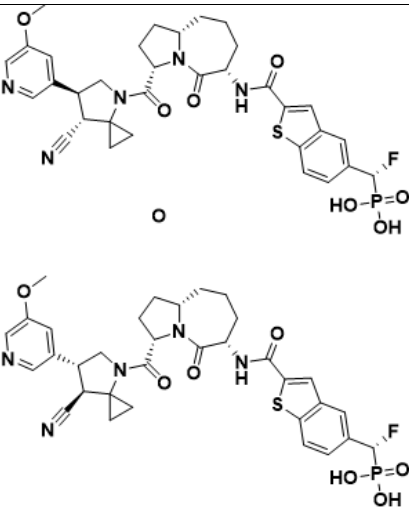
	2-a]azocin-6-il)carbamoil)naftalen-2-il)fluorometil)fosfónico			1H), 7.54-7.28 (m, 5H), 6.01-5.85 (m, 1H), 5.05-4.98 (m, 1H), 4.55-4.44 (m, 2H), 4.31-4.24 (m, 1H), 4.07-3.98 (m, 1H), 3.77-3.67 (m, 2H), 2.25-1.49 (m, 14H), 0.88-0.61 (m, 2H)
833	ácido ((R)-(2-(((3S,6S,9aS)-3-((6S,7R)-7-ciano-6-(piridin-3-il)-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrollo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)fosfónico O ácido ((R)-(2-(((3S,6S,9aS)-3-((6R,7S)-7-ciano-6-(piridin-3-il)-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrollo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)fosfónico O	 Pirrolidina + Pico de Núcleo de SFC 1 se usó para síntesis y prueba biológica	666.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.78 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.52 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.99-7.86 (m, 2H), 7.53 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.46-7.33 (m, 1H), 5.82 (dd, J = 44.4, 8.0 Hz, 1H), 4.68-4.56 (m, 2H), 4.20-4.11 (m, 1H), 4.00-3.86 (m, 4H), 2.26-1.91 (m, 4H), 1.89-1.64 (m, 8H), 0.84-0.58 (m, 2H)
834	ácido ((R)-fluoro(2-(((3S,6S,8R,9aR)-8-metil-5-oxo-3-((R)-6-(piridin-3-il)-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)octahidro-1H-pirrollo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico	 Or	655.0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.79 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.45 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.07-7.93 (m, 2H), 7.87-7.78 (m, 1H), 7.53 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.41-7.33 (m, 1H), 5.81 (dd, J = 44.6,

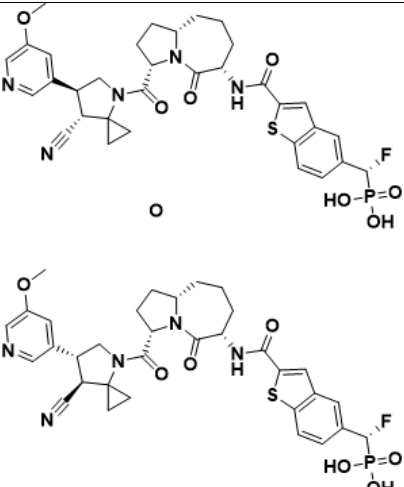
				7.4 Hz, 1H), 4.67-4.61 (m, 2H), 4.13-4.07 (m, 1H), 4.01-3.94 (m, 1H), 3.77-3.70 (m, 1H), 3.63-3.55 (m, 1H), 2.22-1.90 (m, 6H), 1.83-1.40 (m, 7H), 0.97 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.61-0.35 (m, 2H)
835	ácido ((R)-(2-(((3S,6S,10aS)-3-((6S,7R)-7-ciano-6-fenil-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)fosfónico		679.4	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.86 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.06-7.90 (m, 2H), 7.56-7.44 (m, 3H), 7.42-7.29 (m, 3H), 5.91-5.70 (m, 1H), 5.01-4.88 (m, 1H), 4.57-4.39 (m, 2H), 4.29-4.14 (m, 1H), 4.03 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.79-3.63 (m, 2H), 2.30-2.14 (m, 2H), 2.08-1.95 (m, 1H), 1.94-1.63 (m, 9H), 1.60-1.45 (m, 2H), 0.87-0.74 (m, 1H), 0.73-0.59 (m, 1H)
836	ácido ((S)-(2-(((3S,6S,10aS)-3-((6R,7S)-7-ciano-6-fenil-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)fosfónico		679.4	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.83 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.06-7.90 (m, 2H), 7.58-7.42 (m, 3H), 7.40-7.27 (m, 3H), 5.81 (dd, J = 44.4, 7.8 Hz, 1H), 5.00-4.89 (m, 1H), 4.54-

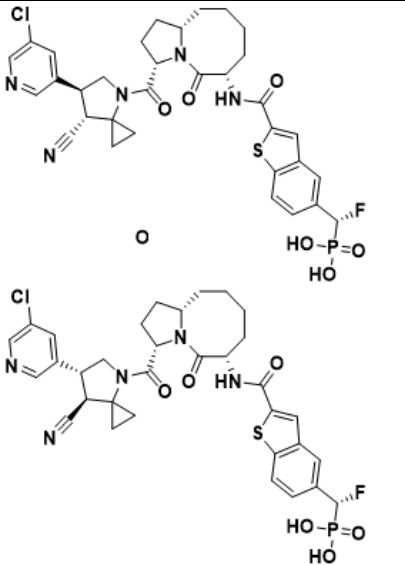
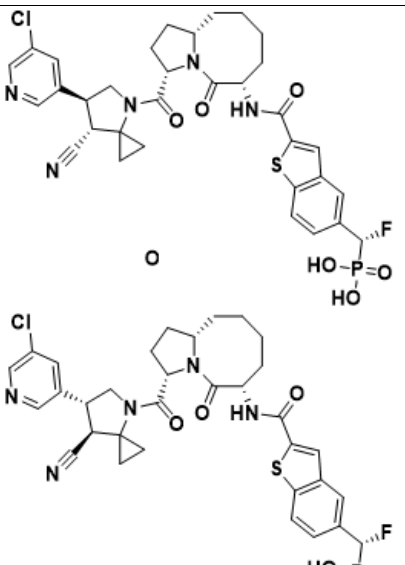
				4.42 (m, 1H), 4.31-4.12 (m, 2H), 3.94-3.75 (m, 3H), 2.35-2.21 (m, 1H), 2.20-2.08 (m, 1H), 2.06-1.97 (m, 1H), 1.96-1.71 (m, 8H), 1.68-1.60 (m, 1H), 1.59-1.42 (m, 2H), 0.87-0.76 (m, 1H), 0.71-0.58 (m, 1H)
837	ácido ((S)-(2-(((3S,6S,9aS)-3-((6S,7R)-7-ciano-6-(piridin-3-il)-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirroló[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)fosfónico O ácido ((S)-(2-(((3S,6S,9aS)-3-((6R,7S)-7-ciano-6-(piridin-3-il)-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirroló[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)fosfónico	 Pirrolidina + Pico de Núcleo de SFC 2 se usó para síntesis y prueba biológica	666.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.79 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.72 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.54 (dd, J = 4.8, 1.5 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.99-7.90 (m, 2H), 7.56-7.33 (m, 2H), 5.79 (dd, J = 44.4, 8.0 Hz, 1H), 4.70-4.56 (m, 2H), 4.36 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 4.11-4.02 (m, 1H), 4.00-3.92 (m, 1H), 3.89-3.73 (m, 2H), 2.25-2.10 (m, 2H), 2.09-1.90 (m, 2H), 1.88-1.55 (m, 8H), 0.90-0.58 (m, 2H)

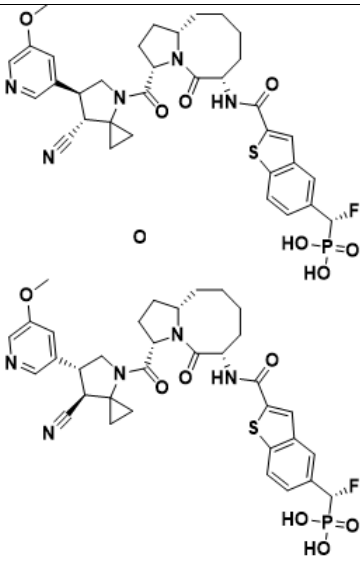
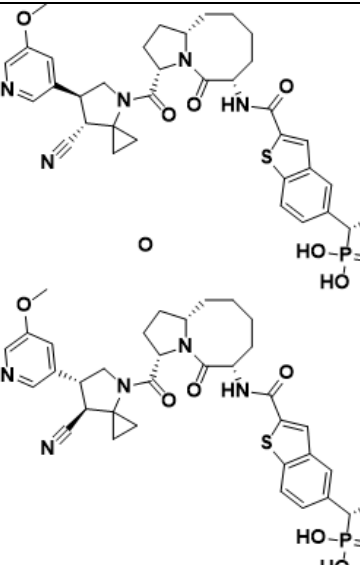
838	ácido ((S)-(2-(((3S,6S,9aS)-3-((6S,7R)-7-ciano-6-(piridin-3-il)-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)fosfónico O ácido ((S)-(2-(((3S,6S,9aS)-3-((6R,7S)-7-ciano-6-(piridin-3-il)-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)fosfónico	 Pirrolidina + Pico de Núcleo de SFC 1 se usó para síntesis y prueba biológica	666.2 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.85 (s, 1H), 8.77 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.67 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.29-8.22 (m, 2H), 8.04 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.71-7.64 (m, 1H), 7.54 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.84 (dd, J = 44.3, 8.0 Hz, 1H), 4.67-4.63 (m, 2H), 4.21-4.17 (m, 1H), 4.05-3.96 (m, 4H), 2.26-1.93 (m, 4H), 1.90-1.66 (m, 8H), 0.83-0.61 (m, 2H)
839	ácido ((R)-(2-(((3S,6S,10aS)-3-((6S,7R)-7-ciano-6-(piridin-3-il)-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)-5-oxodecahidropirrolo[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)fosfónico O ácido ((R)-(2-(((3S,6S,10aS)-3-((6R,7S)-7-ciano-6-(piridin-3-il)-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)-5-oxodecahidropirrolo[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)fosfónico	 Pirrolidina + Pico de Núcleo de SFC 1 se usó para síntesis y prueba biológica	680.5 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.92-8.76 (m, 2H), 8.72-8.60 (m, 1H), 8.30-8.11 (m, 2H), 8.03 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.74-7.59 (m, 1H), 7.53 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.84 (dd, J = 44.4, 7.7 Hz, 1H), 4.99-4.89 (m, 1H), 4.63-4.44 (m, 2H), 4.30-4.18 (m, 1H), 4.14-4.03 (m, 1H), 3.98-3.74 (m, 2H), 2.30-2.14 (m, 2H), 2.09-1.97 (m, 1H), 1.93-1.49 (m, 11H), 0.86-0.77 (m,

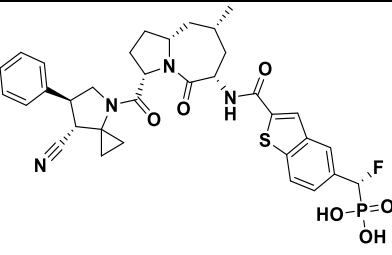
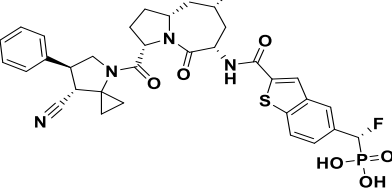
				1H), 0.75-0.61 (m, 1H)
840	ácido ((R)-(2-(((3S,6S,10aS)-3-((6S,7R)-7-ciano-6-(piridin-3-il)-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)fosfónico O ácido ((R)-(2-(((3S,6S,10aS)-3-((6R,7S)-7-ciano-6-(piridin-3-il)-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)fosfónico	 Pirrolidina + Pico de Núcleo de SFC 2 se usó para síntesis y prueba biológica	680.5	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.92-8.76 (m, 2H), 8.72-8.60 (m, 1H), 8.30-8.11 (m, 2H), 8.03 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.74-7.59 (m, 1H), 7.53 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.84 (dd, J = 44.4, 7.7 Hz, 1H), 4.99-4.89 (m, 1H), 4.63-4.44 (m, 2H), 4.30-4.18 (m, 1H), 4.14-4.03 (m, 1H), 3.98-3.74 (m, 2H), 2.30-2.14 (m, 2H), 2.09-1.97 (m, 1H), 1.93-1.49 (m, 11H), 0.86-0.77 (m, 1H), 0.75-0.61 (m, 1H)
841	ácido ((R)-(2-(((3S,6S,9aS)-3-((6S,7R)-6-(5-cloropiridin-3-il)-7-ciano-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)fosfónico O ácido ((R)-(2-(((3S,6S,9aS)-3-((6R,7S)-6-(5-cloropiridin-3-il)-7-ciano-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-	 Pirrolidina + Pico de Núcleo de SFC 2 se usó para síntesis y prueba biológica	700	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.79 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.69 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.62 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.20-8.14 (m, 1H), 8.06-7.96 (m, 2H), 7.53 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.84 (dd, J = 44.3, 8.0 Hz, 1H), 4.66-4.59 (m, 2H), 4.39-4.31 (m, 1H), 4.13 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 3.98-3.87 (m, 2H), 3.83-3.76 (m, 1H),

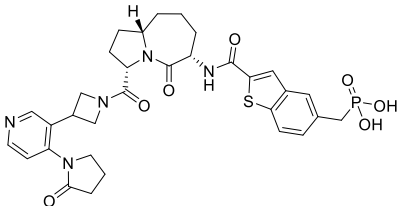
	6- il)carbamoil)benzo[b]t iofen-5- il)fluorometil)fosfónico			2.26-2.13 (m, 2H), 2.11-1.93 (m, 2H), 1.86- 1.66 (m, 8H), 0.89-0.78 (m, 1H), 0.76-0.63 (m, 1H)
842	ácido ((R)-(2- (((3S,6S,9aS)-3- ((6S,7R)-6-(5- cloropiridin-3-il)-7- ciano-4- azaespiro[2.4]heptano -4-carbonil)-5- oxooctahidro-1H- pirrolo[1,2-a]azepin- 6- il)carbamoil)benzo[b]t iofen-5- il)fluorometil)fosfónico O ácido ((R)-(2- (((3S,6S,9aS)-3- ((6R,7S)-6-(5- cloropiridin-3-il)-7- ciano-4- azaespiro[2.4]heptano -4-carbonil)-5- oxooctahidro-1H- pirrolo[1,2-a]azepin- 6- il)carbamoil)benzo[b]t iofen-5- il)fluorometil)fosfónico	 Pirrolidina + Pico de Núcleo de SFC 1 se usó para síntesis y prueba biológica	700.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.77 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.71-8.65 (m, 1H), 8.62-8.55 (m, 1H), 8.27- 8.16 (m, 2H), 8.04 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.84 (dd, J = 44.3, 7.7 Hz, 1H), 4.67-4.57 (m, 2H), 4.02- 3.93 (m, 5H), 2.23-2.07 (m, 2H), 2.05-1.93 (m, 2H), 1.90- 1.67 (m, 8H), 0.82-0.57 (m, 2H)
843	ácido ((R)-(2- (((3S,6S,9aS)-3- ((6R,7S)-7-ciano-6-(5- metoxipiridin-3-il)-4- azaespiro[2.4]heptano -4-carbonil)-5- oxooctahidro-1H- pirrolo[1,2-a]azepin- 6- il)carbamoil)benzo[b]t iofen-5- il)fluorometil)fosfónico O ácido ((R)-(2- (((3S,6S,9aS)-3- ((6S,7R)-7-ciano-6-(5- metoxipiridin-3-il)-4- azaespiro[2.4]heptano -4-carbonil)-5-	 Pirrolidina + Pico de Núcleo de SFC 2 se usó para síntesis y prueba biológica	696.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d ₆) δ 8.80 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.40-8.32 (m, 2H), 8.25 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.53 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.84 (dd, J = 44.3, 8.0 Hz, 1H), 4.66-4.60 (m, 2H), 4.38- 4.33 (m, 1H), 4.14 (d, J = 10.2 Hz, 1H),

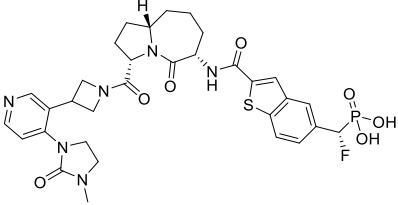
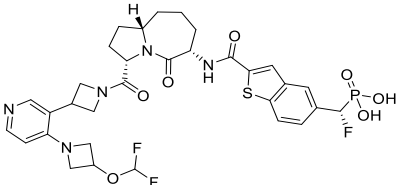
	oxooctahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)fosfónico			3.99-3.94 (m, 1H), 3.91-3.83 (m, 4H), 3.78 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 2.24-2.15 (m, 2H), 2.08-1.90 (m, 2H), 1.89-1.65 (m, 8H), 0.87-0.81 (m, 1H), 0.75-0.68 (m, 1H)
844	ácido ((R)-(2-(((3S,6S,9aS)-3-((6R,7S)-7-ciano-6-(5-metoxipiridin-3-il)-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)fosfónico O ácido ((R)-(2-(((3S,6S,9aS)-3-((6S,7R)-7-ciano-6-(5-metoxipiridin-3-il)-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)fosfónico	 Pirrolidina + Pico de Núcleo de SFC 1 se usó para síntesis y prueba biológica	696	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.74 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.40-8.28 (m, 2H), 8.23 (s, 1H), 8.04 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.83-7.70 (m, 1H), 7.54 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.91-5.77 (m, 1H), 4.64-4.59 (m, 2H), 4.17-4.13 (m, 1H), 4.01-3.94 (m, 4H), 3.85-3.82 (m, 3H), 2.23-1.95 (m, 4H), 1.88-1.68 (m, 8H), 0.82-0.73 (m, 1H), 0.70-0.62 (m, 1H)

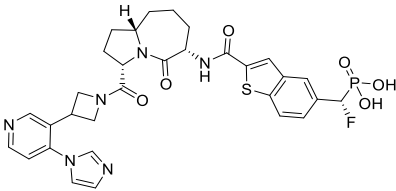
845	ácido ((R)-(2-(((3S,6S,10aS)-3-((6S,7R)-6-(5-cloropiridin-3-il)-7-ciano-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)fosfónico O ácido ((R)-(2-(((3S,6S,10aS)-3-((6R,7S)-6-(5-cloropiridin-3-il)-7-ciano-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)fosfónico	 Pirrolidina + Pico de Núcleo de SFC 2 se usó para síntesis y prueba biológica	714.2 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.85 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.61 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.53 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.84 (dd, J = 44.3, 8.0 Hz, 1H), 4.98-4.91 (m, 1H), 4.53-4.46 (m, 2H), 4.27-4.20 (m, 1H), 4.15-4.10 (m, 1H), 3.90-3.81 (m, 2H), 2.29-2.18 (m, 2H), 2.07-1.97 (m, 1H), 1.92-1.49 (m, 11H), 0.85-0.78 (m, 1H), 0.73-0.63 (m, 1H)
846	ácido ((R)-(2-(((3S,6S,10aS)-3-((6S,7R)-6-(5-cloropiridin-3-il)-7-ciano-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)fosfónico O ácido ((R)-(2-(((3S,6S,10aS)-3-((6R,7S)-6-(5-cloropiridin-3-il)-7-ciano-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)fosfónico	 Pirrolidina + Pico de Núcleo de SFC 1 se usó para síntesis y prueba biológica	714.4 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.84 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 8.72-8.65 (m, 1H), 8.61-8.55 (m, 1H), 8.30-8.23 (m, 1H), 8.20-8.12 (m, 1H), 8.03 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.84 (dd, J = 44.4, 7.6 Hz, 1H), 4.97-4.91 (m, 1H), 4.49-4.45 (m, 1H), 4.28-4.19 (m, 2H), 4.11-4.05 (m, 1H), 3.99-3.89 (m, 2H),

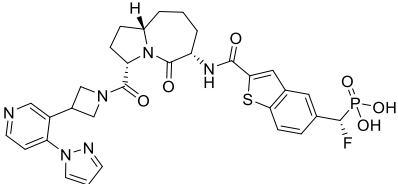
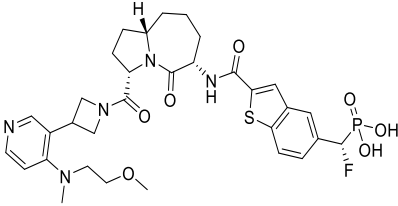
	iofen-5-il)fluorometil)fosfónico			2.34-2.25 (m, 1H), 2.08-1.72 (m, 11H), 1.67-1.52 (m, 2H), 0.81-0.58 (m, 2H)
847	ácido ((R)-(2-(((3S,6S,9aS)-3-((6R,7S)-7-ciano-6-(5-metoxipiridin-3-il)-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)fosfónico O ácido ((R)-(2-(((3S,6S,9aS)-3-((6S,7R)-7-ciano-6-(5-metoxipiridin-3-il)-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)fosfónico	 Pirrolidina + Pico de Núcleo de SFC 2 se usó para síntesis y prueba biológica	710	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.91-8.79 (m, 1H), 8.33-8.17 (m, 3H), 8.05-7.91 (m, 2H), 7.60-7.47 (m, 2H), 5.87-5.66 (m, 1H), 5.00-4.89 (m, 1H), 4.55-4.44 (m, 2H), 4.26-4.19 (m, 1H), 4.15-4.08 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.81-3.77 (m, 2H), 2.29-2.17 (m, 2H), 2.13-1.91 (m, 2H), 1.90-1.44 (m, 10H), 0.88-0.61 (m, 2H)
848	ácido ((R)-(2-(((3S,6S,9aS)-3-((6R,7S)-7-ciano-6-(5-metoxipiridin-3-il)-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)fosfónico O ácido ((R)-(2-(((3S,6S,9aS)-3-((6S,7R)-7-ciano-6-(5-metoxipiridin-3-il)-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)fosfónico	 Pirrolidina + Pico de Núcleo de SFC 1 se usó para síntesis y prueba biológica	710	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.81 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.31-8.23 (m, 2H), 8.21 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.05-8.00 (m, 1H), 7.99-7.96 (m, 1H), 7.58-7.50 (m, 2H), 5.90-5.73 (m, 1H), 4.96-4.88 (m, 1H), 4.54-4.48 (m, 1H), 4.28-4.23 (m, 1H), 4.21-4.16 (m, 1H), 4.07-4.02 (m, 1H), 3.90-3.86 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.36-2.23

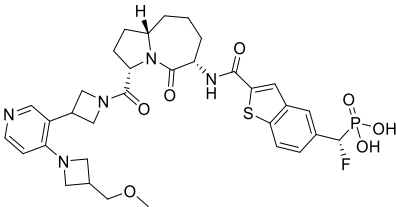
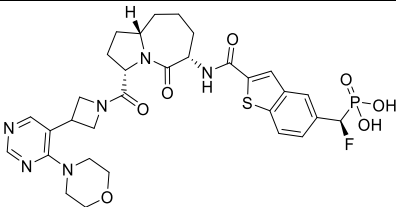
	il)carbamoil)benzo[b]t iofen-5- il)fluorometil)fosfónico			(m, 1H), 2.07- 1.97 (m, 2H), 1.96-1.50 (m, 11H), 0.79- 0.71 (m, 1H), 0.67-0.58 (m, 1H)
849	ácido ((R)-(2- (((3S,6S,8R,9aR)-3- ((6S,7R)-7-ciano-6- fenil-4- azaespiro[2.4]heptano -4-carbonil)-8-metil-5- oxooctahidro-1H- pirrolo[1,2-a]azepin- 6- il)carbamoil)benzo[b]t iofen-5- il)fluorometil)fosfónico		679.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d ₆) δ 8.78 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.98-7.86 (m, 2H), 7.51-7.29 (m, 6H), 5.49 (dd, J = 45.4, 8.0 Hz, 1H), 4.73-4.58 (m, 2H), 4.39-4.28 (m, 1H), 4.05- 3.91 (m, 2H), 3.79-3.65 (m, 2H), 2.29-2.12 (m, 2H), 2.11- 1.89 (m, 2H), 1.80 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 1.68 (d, J = 10.4 Hz, 3H), 1.58-1.35 (m, 2H), 0.96 (d, J = 5.2 Hz, 3H), 0.88-0.52 (m, 2H)
850	ácido ((2- (((3S,6S,9aS)-5-oxo- 3-(3-(4-(2- oxopirrolidin-1- il)piridin-3-il)azetidina- 1-carbonil)octahidro- 1H-pirrolo[1,2- a]azepin-6- il)carbamoil)benzo[b]t iofen-5- il)metil)fosfónico		666.3	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.94 - 8.88 (m, 1H), 8.63 - 8.41 (m, 1H), 8.04 - 7.94 (m, 1H), 7.85 - 7.76 (m, 2H), 7.69 - 7.60 (m, 1H), 7.42 - 7.39 (m, 1H), 4.89 - 4.74 (m, 1H), 4.74 - 4.59 (m, 1H), 4.59 - 4.45 (m, 2H), 4.41 - 4.29 (m, 1H), 4.19 - 4.08 (m, 2H), 4.06 -

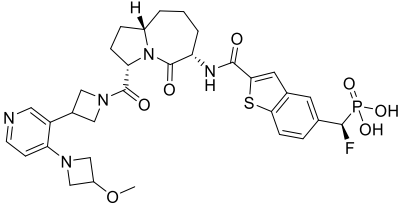
				4.01 (m, 1H), 4.01 - 3.91 (m, 2H), 3.30 - 3.19 (m, 2H), 2.68 - 2.57 (m, 2H), 2.38 - 2.24 (m, 3H), 2.22 - 2.08 (m, 2H), 2.07 - 1.99 (m, 2H), 1.99 - 1.93 (m, 2H), 1.92 - 1.90 (m, 1H), 1.87 - 1.84 (m, 2H)
851	ácido ((S)-fluoro(2- (((3S,6S,9aS)-3-(3-(4- (3-metil-2- oxoimidazolidin-1- il)piridin-3-il)azetidina- 1-carbonil)-5- oxooctahidro-1H- pirrolo[1,2-a]azepin- 6- il)carbamoil)benzo[b]t iofen-5- il)metil)fosfónico		699.3	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.80 - 8.68 (m, 1 H) 8.33 - 8.15 (m, 1 H) 7.96 (s, 1 H) 7.93 (d, J = 11.2 Hz, 1 H) 7.84 (d, J = 7.2 Hz, 1 H) 7.68 - 7.53 (m, 1 H) 7.52 - 7.51 (m, 1 H) 5.87 - 5.73 (m, 1 H) 4.78 (d, J = 10.8 Hz, 1 H) 4.67 (t, J = 8.4 Hz, 1 H) 4.60 - 4.45 (m, 2 H) 4.39 - 4.22 (m, 2 H) 4.10 (d, J = 7.6 Hz, 1 H) 4.02 - 4.01 (m, 1 H) 4.00 - 3.86 (m, 2 H) 3.70 - 3.60 (m, 2 H) 2.94 - 2.89 (m, 3 H) 2.36 - 2.16 (s, 1 H) 2.11 - 2.09 (m, 2 H) 2.08 - 2.00 (m, 2 H) 1.93 - 1.91 (s, 2 H) 1.90 - 1.85 (m, 3 H)

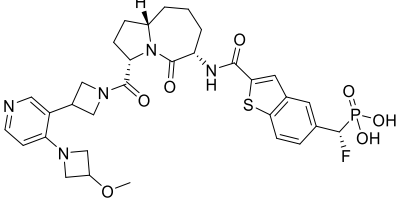
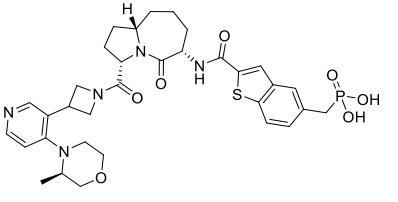
852	ácido ((S)-(2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-(3-(difluorometoxi)azetidin-1-il)piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)fosfónico		722.6 ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.32 - 8.13 (m, 1 H) 8.03 (s, 1 H) 7.98 (s, 1 H) 7.97 - 7.89 (m, 1 H) 7.88 - 7.71 (m, 1 H) 7.61 - 7.54 (m, 1 H) 6.76 - 6.33 (m, 2 H) 5.87 - 5.71 (m, 1 H) 5.22 - 5.11 (m, 1 H) 4.81 - 4.72 (m, 3 H) 4.67 - 4.52 (m, 3 H) 4.51 - 4.29 (m, 3 H) 4.19 - 4.08 (m, 3 H) 2.36 - 2.12 (m, 2 H) 2.10 - 1.95 (m, 4 H) 1.94 - 1.93 (m, 4 H)
853	ácido ((S)-(2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-(1H-imidazol-1-il)piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)fosfónico		667.3 ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD, 300 K) 9.16 - 9.10 (m, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.77 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.04 - 7.95 (m, 2H), 7.93 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.92 - 7.83 (m, 1H), 7.75 - 7.73 (m, 1H), 7.61 - 7.59 (m, 1H), 7.53 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.87 - 5.79 (m, 1H), 4.79 - 4.76 (m, 1H), 4.64 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.55 (s, 1H), 4.50 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.38 - 4.33 (m,

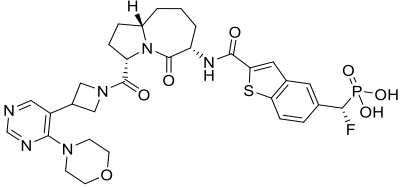
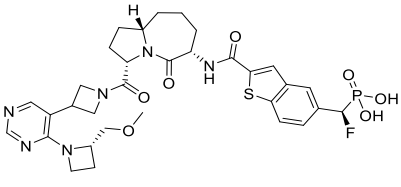
				1H), 4.26 - 4.24 (m, 1H), 4.11 - 4.09 (m, 1H), 4.04 - 3.99 (m, 1H), 2.32 - 2.31 (m, 1H), 2.12 - 2.09 (m, 2H), 2.01 - 2.00 (m, 2H), 1.99 - 1.98 (m, 2H), 1.93 - 1.92 (m, 1H), 1.84 - 1.83 (m, 2H)
854	ácido ((S)-2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-(1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrol-1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)fosfónico		667.2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD, 300 K) δ 9.29 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.87 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.81 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.74 - 8.58 (m, 1H), 8.10 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.00 - 7.94 (m, 2H), 7.62 - 7.60 (m, 1H), 7.24 - 7.20 (m, 1H), 5.88 - 5.74 (m, 1H), 5.32-5.01 (m, 1H), 4.79 - 4.76 (m, 1H), 4.73 - 4.65 (m, 1H), 4.49 - 4.43 (m, 1H), 4.13 - 4.04 (m, 1H), 3.80 - 3.68 (m, 1H), 3.56 - 3.52 (m, 1H), 3.30 - 3.15 (m, 1H), 2.32 - 2.28 (m, 1H), 2.17 - 2.10 (m, 2H), 2.08-2.05 (m, 1H), 1.99 - 1.94 (m, 2H), 1.92 - 1.86 (m,

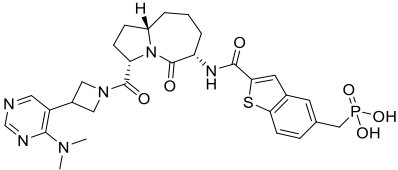
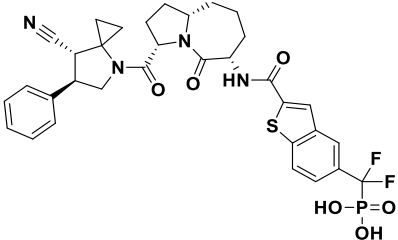
				2H), 1.85 - 1.81 (m, 2H)
855	ácido ((S)-fluoro(2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-((2-metoxietil)(metil)amino)piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		688.3	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.24 - 8.19 (m, 1H), 8.12 - 8.01 (m, 1H), 8.01 - 7.94 (m, 1H), 7.94 - 7.86 (m, 1H), 7.86 - 7.80 (m, 1H), 7.64 - 7.52 (m, 1H), 7.19 - 7.01 (m, 1H), 5.86 - 5.70 (m, 1H), 4.77 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.69 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.60 - 4.47 (m, 2H), 4.43 - 4.21 (m, 2H), 4.20 - 4.11 (m, 1H), 4.06 - 3.98 (m, 1H), 3.66 - 3.57 (m, 4H), 3.29 - 3.24 (m, 3H), 3.15 - 3.08 (m, 3H), 2.39 - 2.27 (m, 1H), 2.24 - 2.09 (m, 2H), 2.09 - 1.99 (m, 2H), 1.99 - 1.96 (m, 2H), 1.94 - 1.92 (s, 3H)
856	ácido ((S)-fluoro(2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-(3-(metoximetil)azetidina-1-il)piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		700.3	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.20 - 8.08 (m, 1H) 8.04 - 7.98 (m, 2H) 7.91 - 7.68 (m, 2H) 7.61 - 7.57 (m, 1H) 6.41 - 6.31 (m, 1H) 5.86 - 5.74 (m, 1H) 4.89 - 4.76 (m, 2H) 4.56 - 4.54 (m, 3H) 4.32 (t, J=8.4

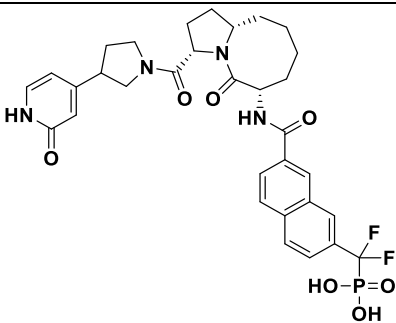
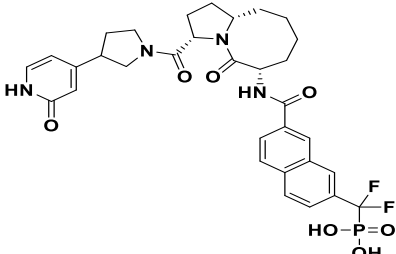
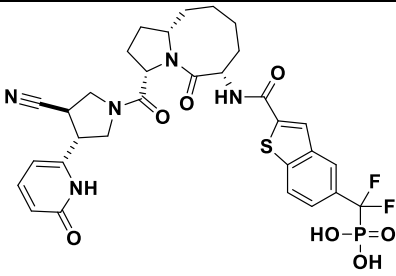
				Hz, 1 H) 4.12 - 4.07 (m, 5 H) 3.62 - 3.59 (m, 2 H) 3.42 - 3.35 (m, 3 H) 3.11 - 2.99 (m, 1 H) 2.36 - 2.21(m, 1 H) 2.20 - 2.09 (m, 2 H) 2.02 - 1.96 (m, 4 H) 1.94 - 1.85 (m, 4 H)
857	ácido ((R)-fluoro(2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-morfolinopirimidin-5-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		687.0	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.53 - 8.22 (m, 1H), 8.17 (d, J = 19.2 Hz, 1H), 8.07 - 7.96 (m, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.82 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 7.59 - 7.52 (m, 1H), 5.86 - 5.65 (m, 1H), 4.74 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.67 - 4.59 (m, 1H), 4.55 - 4.43 (m, 2H), 4.39 - 4.23 (m, 1H), 4.15 - 3.97 (m, 3H), 3.83 - 3.67 (m, 8H), 2.37 - 2.24 (m, 1H), 2.19 - 2.06 (m, 2H), 2.04 - 1.95 (m, 2H), 1.94 - 1.86 (m, 2H), 1.86 - 1.71 (m, 3H)
858	ácido ((R)-fluoro(2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-(3-metoxiazetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]t		686.3	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.22 - 8.16 (m, 1H), 8.04 - 7.99 (m, 2H), 7.92 - 7.84 (m, 2H), 7.58 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 7.2 Hz, 1H),

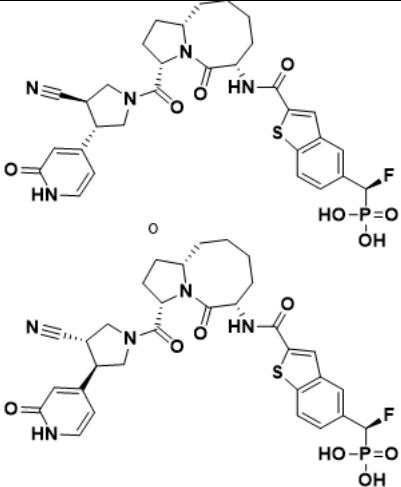
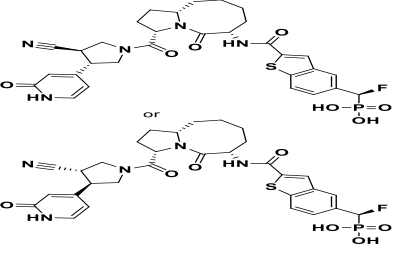
	iofen-5-il)metil)fosfónico			5.88 - 5.72 (m, 1H), 4.87 - 4.80 (m, 1H), 4.79 - 4.74 (m, 1H), 4.65 - 4.60 (m, 1H), 4.60 - 4.51 (m, 3H), 4.48 - 4.38 (m, 1H), 4.37 - 4.32 (m, 1H), 4.31 - 4.21 (m, 2H), 4.10 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 3.36 (d, J = 18.4 Hz, 3H), 2.37 - 2.29 (m, 1H), 2.19 - 2.09 (m, 2H), 2.07 - 1.85 (m, 7H)
859	ácido ((S)-fluoro(2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-(3-metoxiazetidín-1-il)piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrólo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		686.2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.21 - 8.14 (m, 1H), 8.00 - 7.92 (m, 2H), 7.91 - 7.88 (m, 2H), 7.61 - 7.59 (m, 1H), 6.44 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.89 - 5.72 (m, 1H), 4.87 - 4.83 (m, 1H), 4.75 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.66 - 4.60 (m, 1H), 4.59 - 4.54 (m, 2H), 4.52 (s, 1H), 4.42 - 4.35 (m, 1H), 4.35 - 4.17 (m, 3H), 4.16 - 4.04 (m, 3H), 3.36 (d, J = 19.2 Hz, 3H), 2.37 - 2.28 (m, 1H), 2.18 - 2.08 (m, 2H), 2.07 - 1.83 (m, 7H)

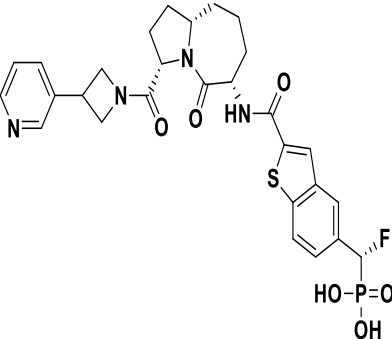
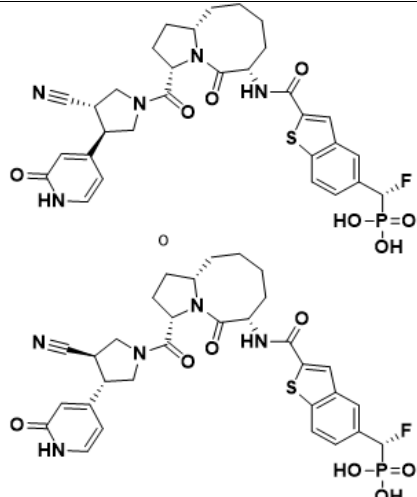
860	ácido ((2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-((R)-3-metilmorfolino)piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		682.2 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.31 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.86 - 7.77 (m, 1H), 7.74 - 7.68 (m, 1H), 7.44 - 7.34 (m, 1H), 7.16 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.80 - 4.67 (m, 2H), 4.60 - 4.48 (m, 2H), 4.44 - 4.29 (m, 1H), 4.22 - 4.01 (m, 3H), 4.00 - 3.92 (m, 1H), 3.85 - 3.75 (m, 1H), 3.75 - 3.63 (m, 3H), 3.62 - 3.53 (m, 1H), 3.28 - 3.11 (m, 3H), 2.40 - 2.24 (m, 1H), 2.10 (s, 2H), 2.06 - 1.96 (m, 2H), 1.96 - 1.88 (m, 2H), 1.83 (s, 3H), 1.27-1.20 (m, 3H)
861	ácido ((S)-fluoro(2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-morfolinopirimidin-5-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		687.2 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.58 - 8.49 (m, 1H), 8.47 - 8.37 (m, 1H), 8.08 - 7.98 (m, 2H), 7.86 (d, J = 8.4, 12.5 Hz, 1H), 7.62 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 5.73 - 5.56 (m, 1H), 4.77 - 4.65 (m, 2H), 4.65 - 4.46 (m, 2H), 4.44 - 4.32 (m, 1H), 4.20 - 4.02 (m, 3H), 3.76 (t, J = 4.4 Hz, 4H),

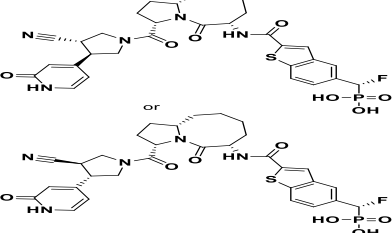
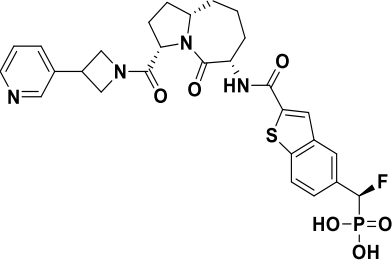
				3.45 - 3.35 (m, 4H), 2.37 - 2.24 (m, 1H), 2.19 - 2.04 (m, 2H), 2.04 - 1.89 (m, 4H), 1.89 - 1.73 (m, 3H)
862	ácido ((R)-fluoro(2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-((S)-2-(metoximetil)azetidina-1-il)pirimidin-5-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		701.5	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.34 - 8.10 (m, 1H), 8.09 - 7.92 (m, 3H), 7.83 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.63 - 7.46 (m, 1H), 5.84 - 5.60 (m, 1H), 4.81 - 4.65 (m, 3H), 4.63 - 4.45 (m, 3H), 4.43 - 4.20 (m, 2H), 4.13 - 3.91 (m, 4H), 3.57 - 3.51 (m, 1H), 3.36 (d, J = 14.0 Hz, 3H), 2.60 - 2.51 (m, 1H), 2.45 - 2.26 (m, 2H), 2.17 - 2.01 (m, 3H), 1.98 - 1.74 (m, 6H)
863	ácido ((2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-(dimetilamino)pirimidin-5-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		627.3	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.43 - 8.28 (m, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.96 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 7.83 - 7.71 (m, 2H), 7.46 - 7.33 (m, 1H), 4.77 - 4.60 (m, 2H), 4.57 - 4.42 (m, 2H), 4.40 - 4.16 (m, 2H), 4.13 - 3.95 (m, 2H), 3.24 (s, 6H), 3.20 - 3.11 (m, 2H), 2.39 - 2.24 (m,

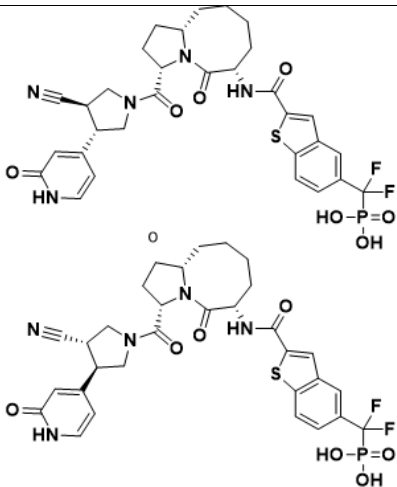
				1H), 2.21 - 2.06 (m, 2H), 2.05 - 1.79 (m, 7H)
864	ácido ((6-fluoro-2-(((3S,6S,9aS)-5-oxo-3-(3-(piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)octahidro-1H-pirroló[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)-1H-indol-5-il)metil)fosfónico		584	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.48 (s, 1H), 8.56 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.51-8.36 (m, 2H), 7.91-7.81 (m, 1H), 7.64-7.52 (m, 1H), 7.45-7.31 (m, 1H), 7.22-7.14 (m, 1H), 7.11 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.85-4.61 (m, 2H), 4.45-4.38 (m, 1H), 4.35-4.18 (m, 2H), 4.07-4.00 (m, 1H), 3.96-3.89 (m, 2H), 3.04-2.98 (m, 2H), 2.23-2.13 (m, 1H), 2.07-1.94 (m, 2H), 1.87-1.66 (m, 7H)
865	ácido ((2-(((3S,6S,9aS)-3-((6S,7R)-7-ciano-6-fenil-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirroló[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)difluorometil)fosfónico		683.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.89-8.79 (m, 1H), 8.34-8.26 (m, 1H), 8.17-8.04 (m, 2H), 7.64-7.56 (m, 1H), 7.54-7.47 (m, 2H), 7.45-7.37 (m, 2H), 7.37-7.30 (m, 1H), 4.69-4.59 (m, 2H), 4.36-4.33 (m, 1H), 4.02-3.96 (m, 2H), 3.79-3.67 (m, 2H), 2.27-2.14 (m, 2H), 2.07-1.92 (m, 2H), 1.89-1.66 (m, 8H), 0.90-0.78 (m,

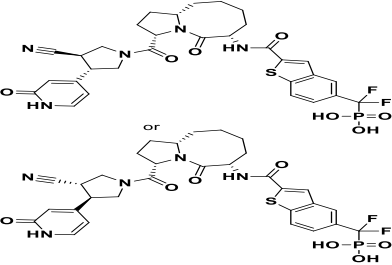
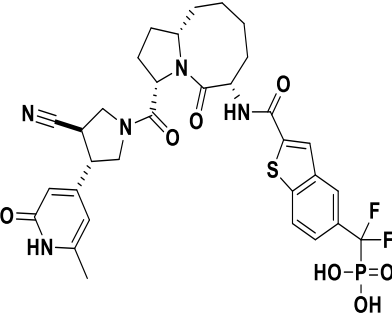
				1H), 0.76-0.63 (m, 1H)
866	ácido (difluoro(7-(((3S,6S,10aS)-5-oxo-3-(3-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)pirrolidina-1-carbonil)decahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)naftalen-2-il)metil)fosfónico		657.4	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.72-8.58 (m, 2H), 8.20 (s, 1H), 8.13-7.98 (m, 3H), 7.72 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.38-7.26 (m, 1H), 6.25-6.15 (m, 2H), 5.04-5.00 (m, 1H), 4.57 (m, 1H), 4.32 (m, 1H), 3.83 (m, 2H), 3.52-3.07 (m, 3H), 2.28-1.48 (m, 14H)
867	ácido ((2-(((3S,6S,10aS)-3-((<i>rel</i> -trans)-3-ciano-4-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-il)pirrolidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)difluorometil)fosfónico		688	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.89-8.79 (m, 1H), 8.35-8.28 (m, 1H), 8.17-8.10 (m, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.52-7.42 (m, 1H), 6.46-6.30 (m, 2H), 5.00-4.89 (m, 1H), 4.59-4.50 (m, 1H), 4.36-4.26 (m, 2H), 3.92-3.83 (m, 2H), 3.64-3.50 (m, 3H), 2.32-2.17 (m, 1H), 2.13-1.72 (m, 9H), 1.66-1.54 (m, 2H)
868	ácido ((2-(((3S,6S,10aS)-3-((<i>rel</i> -trans)-3-ciano-4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)pirrolidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]t		688.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.84 (s, 1H), 8.96-8.77 (m, 1H), 8.38-8.27 (m, 1H), 8.18-8.01 (m, 2H), 7.62-7.32 (m, 3H), 6.29-6.13 (m, 1H),

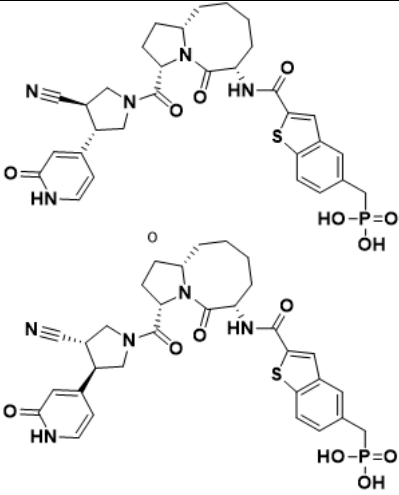
	iofen-5-il)difluorometil)fosfónico			5.01-4.92 (m, 1H), 4.58-4.51 (m, 1H), 4.35-4.24 (m, 2H), 4.04-3.73 (m, 5H), 2.27-1.52 (m, 12H)
869	ácido ((S)-(2-(((3S,6S,10aS)-3-((3R,4S)-3-ciano-4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)pirrolidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)fosfónico O ácido ((S)-(2-(((3S,6S,10aS)-3-((3S,4R)-3-ciano-4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)pirrolidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)fosfónico	 Pico de SFC 1 de bloque de construcción de pirrolidina se usó para síntesis y prueba biológica	670	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.80 (m, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.03 (dd, J = 8.4, 3.0 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.52 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 6.29-6.22 (m, 1H), 5.89-5.72 (m, 1H), 5.00-4.90 (m, 1H), 4.56 (m, 1H), 4.33-4.23 (m, 2H), 3.96-3.91 (m, 1H), 3.82-3.78 (m, 1H), 3.68-3.65 (m, 1H), 3.51-3.46 (m, 1H), 3.33-3.18 (m, 1H), 2.35-2.18 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 2.01-1.70 (m, 7H), 1.70-1.44 (m, 3H)
870	ácido ((R)-fluoro(2-(((3S,6S,9aS)-5-oxo-3-(3-(piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)octahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		601.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.88 – 8.75 (m, 1H), 8.63 – 8.44 (m, 2H), 8.27 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.00 – 7.96 (m, 1H), 7.93 – 7.84 (m, 1H), 7.58 – 7.53 (m, 1H), 7.46 – 7.34 (m, 1H), 5.89 – 5.76

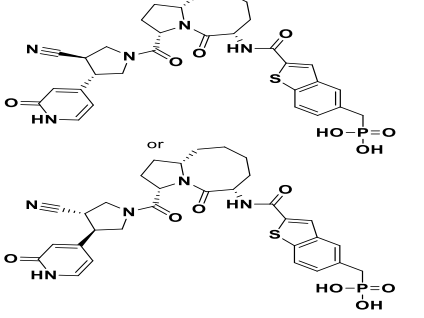
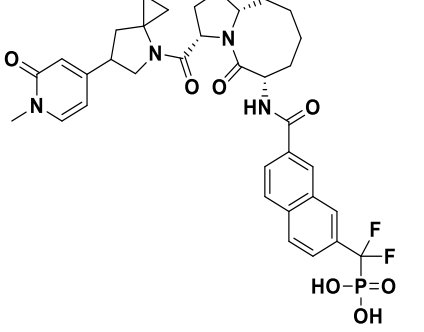
				(m, 1H), 4.73 – 4.57 (m, 2H), 4.48 – 4.36 (m, 2H), 4.35 – 4.19 (m, 2H), 4.04 – 3.94 (m, 2H), 2.24 – 2.15 (m, 1H), 2.03 – 1.72 (m, 9H)
871	ácido (difluoro(7-(((3S,6S,10aS)-3-((<i>re</i> /trans)-3-hidroxi-4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)naftalen-2-il)metil)fosfónico		647.0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.76 – 8.61 (m, 2H), 8.25 – 7.99 (m, 6H), 7.80 – 7.68 (m, 2H), 5.15 – 4.94 (m, 2H), 4.63 – 4.54 (m, 1H), 4.41 – 4.29 (m, 2H), 3.96 – 3.56 (m, 4H), 2.19 – 1.63 (m, 12H)
872	ácido ((R)-(2-(((3S,6S,10aS)-3-((3S,4R)-3-ciano-4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)pirrolidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)fosfónico O ácido ((R)-(2-(((3S,6S,10aS)-3-((3R,4S)-3-ciano-4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)pirrolidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)fosfónico	 Pico de SFC 2 de bloque de construcción de pirrolidina se usó para síntesis y prueba biológica	670.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.83 – 8.75 (m, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.02 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.55 – 7.47 (m, 1H), 7.39 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 1H), 6.40 – 6.32 (m, 1H), 6.28 – 6.20 (m, 1H), 5.77 (dd, <i>J</i> = 44.6, 7.7 Hz, 1H), 4.99 – 4.90 (m, 1H), 4.56 (t, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 4.35 – 4.25 (m, 2H), 3.83 – 3.58 (m, 4H), 3.24 – 3.08 (m, 1H), 2.32 –

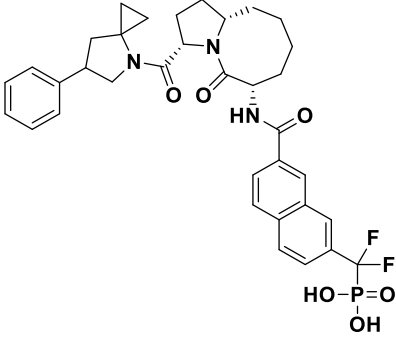
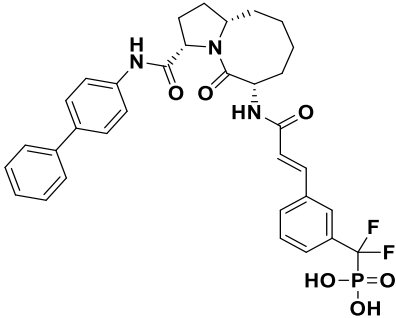
				2.17 (m, 1H), 2.06 – 1.73 (m, 8H), 1.69 – 1.49 (m, 3H)
873	ácido ((S)-fluoro(2- (((3S,6S,9aS)-5-oxo- 3-(3-(yridine-3- il)azetidina-1- carbonil)octahidro-1H- pirrolo[1,2-a]azepin- 6- il)carbamoil)benzo[b]t iofen-5- il)metil)fosfónico		601.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d ₆) δ 8.85 – 8.74 (m, 1H), 8.62 – 8.50 (m, 1H), 8.50 – 8.42 (m, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.04 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 8.01 – 7.96 (m, 1H), 7.90 – 7.83 (m, 1H), 7.57 – 7.47 (m, 1H), 7.44 – 7.33 (m, 1H), 5.92 – 5.71 (m, 1H), 4.83 – 4.59 (m, 2H), 4.46 – 4.40 (m, 1H), 4.35 – 4.17 (m, 2H), 4.04 – 3.98 (m, 1H), 3.94 – 3.86 (m, 2H), 2.20 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 2.09 – 1.93 (m, 2H), 1.89 – 1.66 (m, 7H)
874	ácido ((2- (((3S,6S,10aS)-3- ((<i>rel-trans</i>)-3-ciano-4- (2-metoxi-6- metilpiridin-4- il)pirrolidina-1- carbonil)-5- oxodecahidropirrolo[1, 2-a]azocin-6- il)carbamoil)benzo[b]t iofen-5- il)difluorometil)fosfóni co		716.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d ₆) δ 9.07 – 8.51 (m, 1H), 8.41 – 8.25 (m, 1H), 8.21 – 8.10 (m, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.59 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 6.99 – 6.79 (m, 1H), 6.75 – 6.49 (m, 1H), 5.02 – 4.88 (m, 1H), 4.63 – 4.47 (m, 1H), 4.38

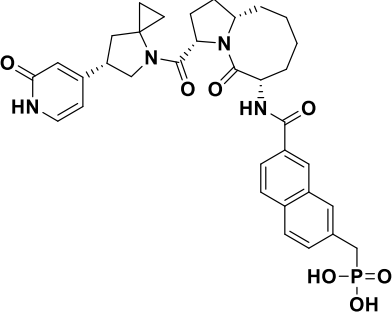
				– 4.24 (m, 1H), 4.23 – 4.08 (m, 1H), 4.06 – 3.91 (m, 1H), 3.87 – 3.77 (m, 3H), 3.75 – 3.62 (m, 1H), 3.62 – 3.55 (m, 1H), 3.55 – 3.46 (m, 1H), 3.45 – 3.11 (m, 1H), 2.45 – 2.31 (m, 3H), 2.32 – 2.16 (m, 1H), 2.16 – 2.00 (m, 1H), 2.00 – 1.71 (m, 7H), 1.71 – 1.40 (m, 3H) (sal de TFA)
875	ácido ((2-(((3S,6S,10aS)-3-((3R,4S)-3-ciano-4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)pirrolidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)difluorometil)fosfónico O ácido ((2-(((3S,6S,10aS)-3-((3S,4R)-3-ciano-4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)pirrolidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)difluorometil)fosfónico	 Pico de SFC 1 de bloque de construcción de pirrolidina se usó para síntesis y prueba biológica	688.0	H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.92 – 8.81 (m, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.18 – 8.10 (m, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.58 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 6.42 – 6.19 (m, 2H), 5.01 – 4.88 (m, 1H), 4.62 – 4.50 (m, 1H), 4.37 – 4.20 (m, 2H), 4.01 – 3.76 (m, 2H), 3.72 – 3.59 (m, 1H), 3.55 – 3.44 (m, 1H), 3.25 – 3.02 (m, 1H), 2.35 – 2.16 (m, 1H), 2.14 – 1.99 (m, 1H), 1.97 – 1.69 (m, 7H), 1.69 –

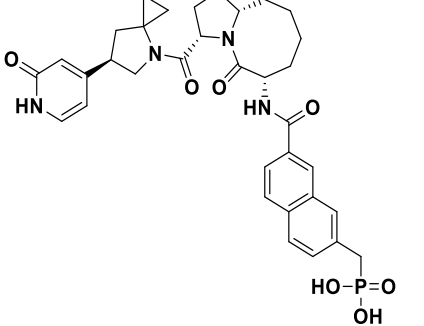
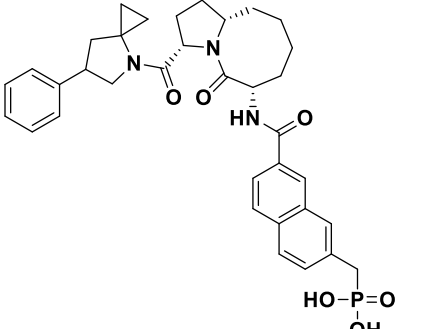
				1.41 (m, 3H) (free base)
876	ácido ((2-(((3S,6S,10aS)-3-((<i>re</i> -trans)-3-ciano-4-(6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)pirrolidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)difluorometil)fosfónico		702.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.00 – 8.70 (m, 1H), 8.36 – 8.22 (m, 1H), 8.08 – 7.94 (m, 2H), 7.59 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 6.23 – 6.13 (m, 1H), 6.11 – 5.91 (m, 1H), 5.07 – 4.84 (m, 1H), 4.63 – 4.43 (m, 1H), 4.37 – 4.27 (m, 1H), 4.24 – 4.11 (m, 1H), 4.09 – 3.98 (m, 1H), 3.96 – 3.85 (m, 1H), 3.85 – 3.76 (m, 1H), 3.31 – 3.14 (m, 2H), 2.34 – 2.22 (m, 1H), 2.18 – 2.11 (m, 3H), 2.10 – 2.01 (m, 1H), 1.95 – 1.71 (m, 7H), 1.71 – 1.48 (m, 3H). (free base)
877	ácido (difluoro(7-(((3S,6S,10aS)-5-oxo-3-(6-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)decahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)naftalen-2-il)metil)fosfónico		683.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.77 – 8.51 (m, 2H), 8.26 – 8.11 (m, 1H), 8.07 – 7.89 (m, 3H), 7.73 (s, 1H), 7.31 – 7.16 (m, 1H), 6.30 – 6.05 (m, 2H), 5.13 – 4.91 (m, 1H), 4.60 – 4.17 (m, 3H), 4.09 – 3.98

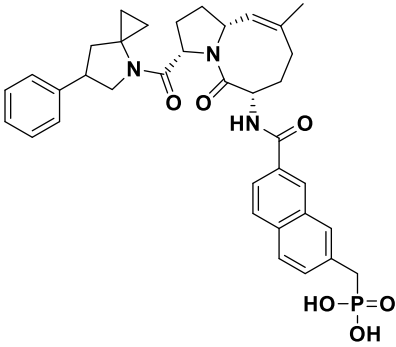
				(m, 1H), 3.75 – 3.70 (m, 1H), 3.15 – 3.09 (m, 1H), 2.29 – 2.19 (m, 1H), 2.10 – 1.99 (m, 3H), 1.97 – 1.68 (m, 8H), 1.65 – 1.48 (m, 4H), 0.58 – 0.34 (m, 2H)
878	ácido ((2-(((3S,6S,10aS)-3-((3R,4S)-3-ciano-4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)pirrolidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrolo[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico O ácido ((2-(((3S,6S,10aS)-3-((3S,4R)-3-ciano-4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)pirrolidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrolo[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico	 Pico de SFC 1 de bloque de construcción de pirrolidina se usó para síntesis y prueba biológica	652.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.80 – 8.71 (m, 1H), 8.23 – 8.15 (m, 1H), 7.94 – 7.87 (m, 1H), 7.81 – 7.76 (m, 1H), 7.41 – 7.33 (m, 2H), 6.40 – 6.32 (m, 1H), 6.28 – 6.22 (m, 1H), 4.97 – 4.90 (m, 1H), 4.59 – 4.52 (m, 1H), 4.33 – 4.24 (m, 2H), 3.91 – 3.75 (m, 2H), 3.63 – 3.50 (m, 2H), 3.27 – 3.14 (m, 1H), 3.13 – 3.05 (m, 2H), 2.32 – 2.17 (m, 1H), 2.11 – 1.99 (m, 1H), 1.97 – 1.70 (m, 7H), 1.66 – 1.48 (m, 3H)

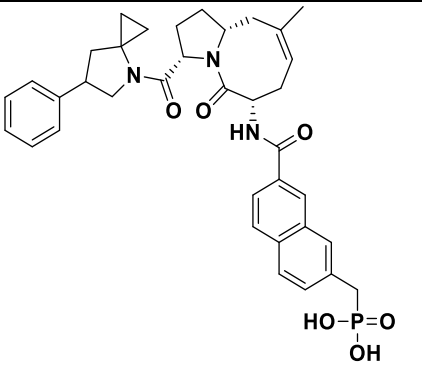
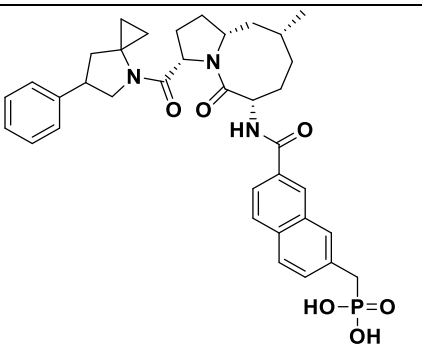
879	ácido (difluoro(7-(((3S,6S,10aS)-3-(6-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)naftalen-2-il)metil)fosfónico		695.3 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.81 – 8.53 (m, 2H), 8.27 – 8.11 (m, 1H), 8.10 – 7.93 (m, 3H), 7.80 – 7.65 (m, 1H), 7.66 – 7.49 (m, 1H), 6.31 (s, 1H), 6.27 – 6.10 (m, 1H), 5.09 – 4.93 (m, 1H), 4.58 – 4.44 (m, 1H), 4.32 – 4.03 (m, 2H), 3.73 – 3.53 (m, 1H), 3.41 – 3.24 (m, 4H), 2.40 – 2.10 (m, 2H), 2.10 – 1.67 (m, 11H), 1.66 – 1.37 (m, 4H), 0.46 (s, 2H)
880	ácido (difluoro(7-(((3S,6S,10aS)-5-oxo-3-(6-fenil-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)decahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)naftalen-2-il)metil)fosfónico		666.3 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.78 – 8.42 (m, 2H), 8.26 – 7.97 (m, 4H), 7.89 – 7.68 (m, 1H), 7.40 – 7.11 (m, 5H), 5.07 – 4.96 (m, 1H), 4.58 – 4.38 (m, 2H), 4.33 – 4.22 (m, 1H), 4.16 – 3.69 (m, 1H), 3.61 – 3.42 (m, 2H), 2.37 – 1.43 (m, 16H), 0.91 – 0.41 (m, 2H)

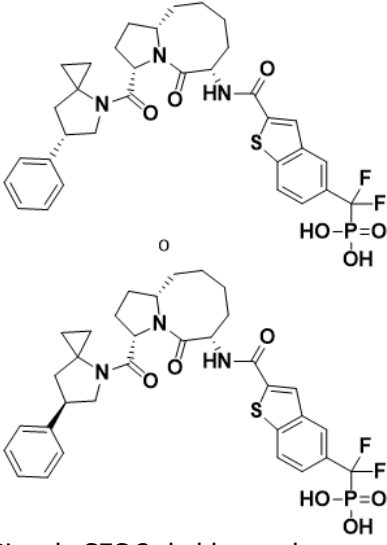
881	ácido ((3-((E)-3-(((3S,6S,10aS)-3-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbamoil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)amino)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenil)difluorometil)fosfónico		636.2 [M-H]⁻ ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.27 – 9.96 (m, 1H), 8.39 – 8.31 (m, 1H), 7.75 – 7.68 (m, 2H), 7.68 – 7.59 (m, 6H), 7.59 – 7.48 (m, 2H), 7.48 – 7.40 (m, 3H), 7.36 – 7.29 (m, 1H), 6.86 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 5.00 – 4.81 (m, 1H), 4.55 – 4.40 (m, 1H), 4.37 – 4.21 (m, 1H), 3.68 – 3.53 (m, 1H), 3.20 – 3.05 (m, 1H), 2.29 – 2.18 (m, 1H), 2.17 – 2.04 (m, 1H), 2.02 – 1.83 (m, 4H), 1.82 – 1.71 (m, 2H), 1.71 – 1.58 (m, 3H), 1.57 – 1.39 (m, 1H)
882	ácido ((7-(((3S,6S,10aS)-5-oxo-3-((S)-6-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)decahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)naftalen-2-il)metil)fosfónico		647.4 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.61 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.90 (M, 4H), 7.52 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 6.19 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 5.06 – 4.95 (m, 1H), 4.56 – 4.49 (m, 1H), 4.40 – 4.17 (m, 3H), 3.60 – 3.59

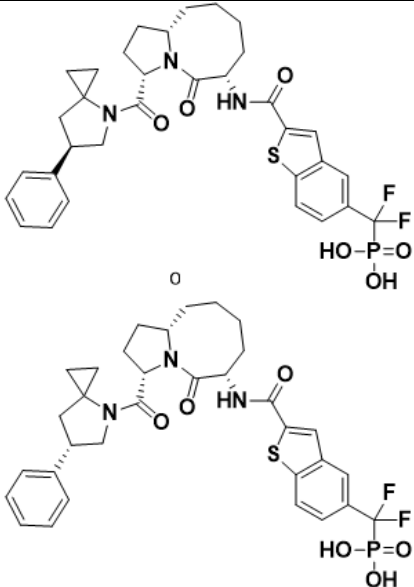
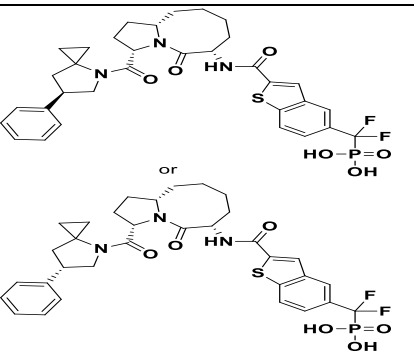
				(m, 1H), 3.19 – 3.15 (m, 2H), 2.25 – 2.13 (m, 2H), 2.07 – 2.00 (m, 2H), 1.97 – 1.85 (m, 4H), 1.84 – 1.78 (m, 2H), 1.76 – 1.66 (m, 2H), 1.64 – 1.47 (m, 4H), 0.52 – 0.41 (m, 2H)
883	ácido ((7-(((3S,6S,10aS)-5-oxo-3-((R)-6-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)decahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)naftalen-2-il)metil)fosfónico		647.4	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.61 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.00 – 7.79 (m, 4H), 7.52 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 6.21 – 6.16 (m, 1H), 5.06 – 4.94 (m, 1H), 4.53 – 4.44 (m, 1H), 4.31 – 4.23 (m, 1H), 4.09 – 4.02 (m, 1H), 3.74 – 3.68 (m, 2H), 3.18 – 3.14 (m, 2H), 2.36 – 2.18 (m, 2H), 2.12 – 1.96 (m, 5H), 1.92 – 1.81 (m, 3H), 1.78 – 1.69 (m, 2H), 1.66 – 1.60 (m, 1H), 1.58 – 1.48 (m, 3H), 0.53 – 0.40 (m, 2H)

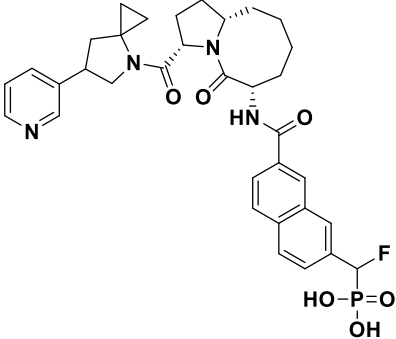
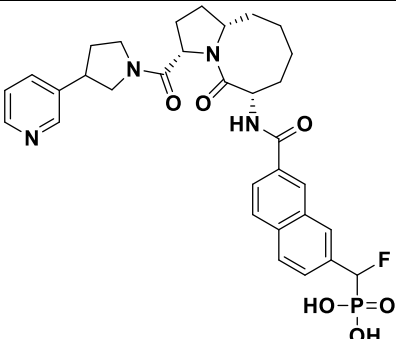
884	ácido ((7-(((3S,6S,10aS)-5-oxo-3-(6-fenil-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)decahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)naftalen-2-il)metil)fosfónico		630.3 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.65 – 8.41 (m, 2H), 7.96 – 7.80 (m, 4H), 7.55 – 7.48 (m, 1H), 7.37 – 7.17 (m, 5H), 5.06 – 4.94 (m, 1H), 4.58 – 4.39 (m, 1H), 4.31 – 4.23 (m, 1H), 4.16 – 3.69 (m, 1H), 3.59 – 3.47 (m, 2H), 3.16 (d, J = 21.4 Hz, 2H), 2.36 – 2.16 (m, 2H), 2.13 – 1.70 (m, 10H), 1.68 – 1.46 (m, 4H), 0.55 – 0.39 (m, 2H)
885	ácido ((7-(((3S,6S,10aR,Z)-9-metil-5-oxo-3-(6-fenil-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)-1,2,3,5,6,7,8,10a-octahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)naftalen-2-il)metil)fosfónico		642.4 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.82 – 8.60 (m, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.01 – 7.78 (m, 4H), 7.56 – 7.46 (m, 1H), 7.39 – 7.28 (m, 4H), 7.26 – 7.13 (m, 1H), 5.34 (s, 1H), 4.98 – 4.82 (m, 1H), 4.77 – 4.65 (m, 1H), 4.60 – 4.49 (m, 1H), 4.40 – 4.31 (m, 0.6 H), 3.72 – 3.67 (m, 0.4 H), 3.58 – 3.45 (m, 2H), 3.15 (d, J = 21.5 Hz, 2H), 2.38 – 2.18 (m, 2H), 2.13

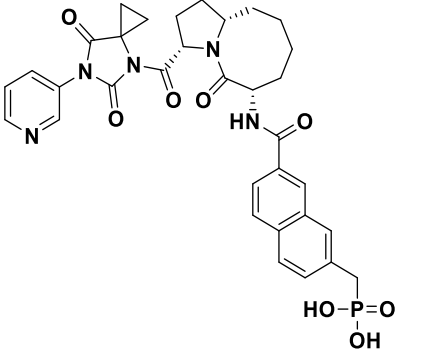
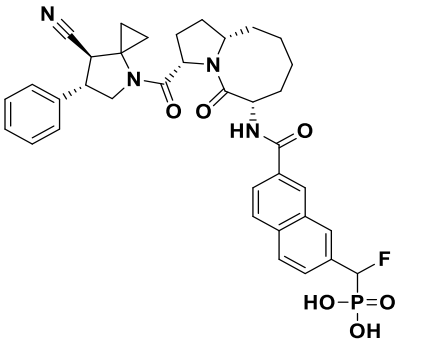
				– 1.82 (m, 8H), 1.81 – 1.73 (m, 3H), 1.66 – 1.45 (m, 2H), 0.59 – 0.35 (m, 2H)
886	ácido ((7-(((3S,6S,10aR,Z)-9-metil-5-oxo-3-(6-fenil-4-azaspiro[2.4]heptano-4-carbonil)-1,2,3,5,6,7,10,10a-octahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)naftalen-2-il)metil)fosfónico		642.4	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.66 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.00 – 7.77 (m, 4H), 7.52 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.42 – 7.15 (m, 5H), 5.64 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 5.03 – 4.81 (m, 1H), 4.60 – 4.49 (m, 1H), 4.44 – 4.35 (m, 1H), 4.32 – 4.19 (m, 1H), 3.79 – 3.64 (m, 2H), 3.15 (d, J = 21.4 Hz, 2H), 2.67 – 2.54 (m, 2H), 2.46 – 2.38 (m, 1H), 2.36 – 2.26 (m, 2H), 2.22 – 2.11 (m, 3H), 2.09 – 1.90 (m, 2H), 1.81 (s, 3H), 1.78 – 1.68 (m, 1H), 1.62 – 1.52 (m, 1H), 0.64 – 0.37 (m, 2H)

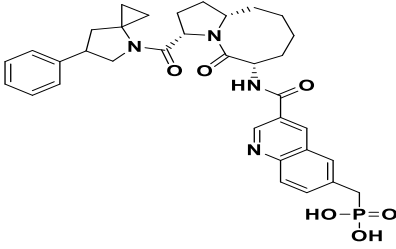
887	ácido ((7-(((3S,6S,9R,10aR)-9-metil-5-oxo-3-(6-fenil-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)decahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)naftalen-2-il)metil)fosfónico		644.4 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.77 – 8.35 (m, 1H), 8.50 – 8.36 (m, 1H), 8.06 – 7.74 (m, 4H), 7.55 – 7.46 (m, 1H), 7.42 – 7.10 (m, 5H), 5.76 (s, 1H), 5.21 – 4.93 (m, 1H), 4.66 – 4.45 (m, 1H), 4.38 – 4.22 (m, 1H), 4.14–4.10 (m, 0.5H), 3.73–3.71 (m, 0.5H), 3.62 – 3.48 (m, 1H), 3.11 (d, J = 21.4 Hz, 2H), 2.37 – 1.67 (m, 12H), 1.61 – 1.43 (m, 2H), 1.36 – 1.17 (m, 1H), 0.97 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 0.58 – 0.39 (m, 2H)
888	ácido ((7-(((3S,6S,9S,10aR)-9-metil-5-oxo-3-(6-fenil-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)decahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)naftalen-2-il)metil)fosfónico		644.4 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.60 – 8.45 (m, 1H), 8.44 – 8.36 (m, 1H), 7.94 – 7.73 (m, 4H), 7.51 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.36 – 7.16 (m, 5H), 5.76 (s, 1H), 4.89 – 4.75 (m, 1H), 4.57 – 4.42 (m, 1H), 4.36 – 4.27 (m, 0.5H), 4.15 – 4.08 (m, 0.5H), 3.76 – 3.70 (m, 1H), 3.59 – 3.53 (m, 2H)

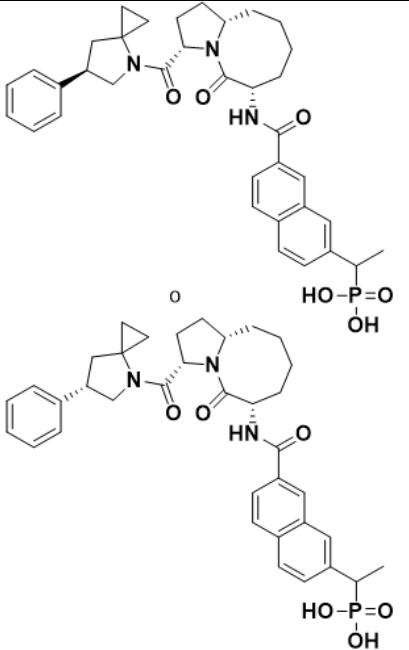
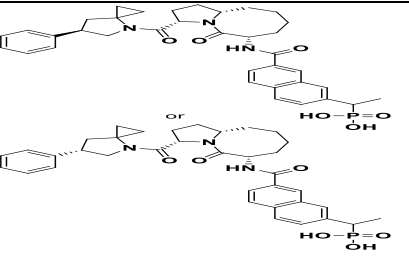
				(m, 1H), 3.11 (d, $J = 21.4$ Hz, 2H), 2.36 – 2.21 (m, 2H), 2.12 – 1.93 (m, 5H), 1.84 – 1.49 (m, 7H), 1.25 – 1.17 (m, 1H), 0.96 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.55 – 0.38 (m, 2H)
889	ácido (difluoro(2-(((3S,6S,10aS)-5-oxo-3-((R)-6-fenil-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)decahidropirrololo[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico O ácido (difluoro(2-(((3S,6S,10aS)-5-oxo-3-((S)-6-fenil-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)decahidropirrololo[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico	 Pico de SFC 2 de bloque de construcción de pirrolidina se usó para síntesis y prueba biológica	672.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.88 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.12 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.58 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.37 – 7.27 (m, 4H), 7.26 – 7.20 (m, 1H), 5.02 – 4.91 (m, 1H), 4.58 – 4.49 (m, 1H), 4.47 – 4.39 (m, 1H), 4.26 – 4.19 (m, 1H), 3.89 – 3.79 (m, 2H), 2.28 – 1.55 (m, 16H), 0.52 – 0.43 (m, 2H)

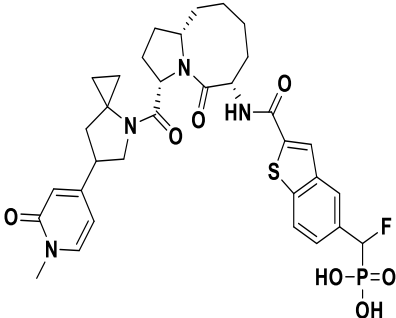
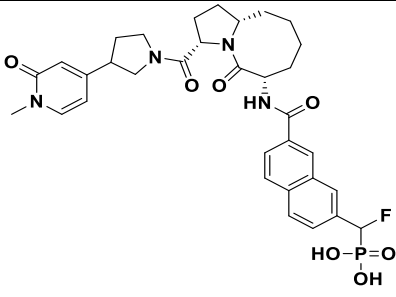
890	ácido (difluoro(2-(((3S,6S,10aS)-5-oxo-3-((R)-6-fenil-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)decahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico ácido (difluoro(2-(((3S,6S,10aS)-5-oxo-3-((S)-6-fenil-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)decahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico	 Pico de SFC 1 de bloque de construcción de pirrolidina se usó para síntesis y prueba biológica	672.1 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.86 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.11 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.57 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.38 – 7.27 (m, 4H), 7.25 – 7.18 (m, 1H), 5.02 – 4.90 (m, 1H), 4.56 – 4.45 (m, 1H), 4.30 – 4.19 (m, 1H), 4.16 – 4.08 (m, 1H), 3.80 – 3.69 (m, 1H), 3.56 – 3.50 (m, 1H), 2.27 – 1.55 (m, 16H), 0.53 – 0.40 (m, 2H)
891	ácido (fluoro(7-(((3S,6S,10aS)-5-oxo-3-(6-(piridin-3-il)-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)decahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)naftalen-2-il)metil)fosfónico		649.2 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.73 – 8.37 (m, 4H), 8.21 – 7.92 (m, 4H), 7.86 – 7.75 (m, 1H), 7.72 – 7.58 (m, 1H), 7.45 – 7.25 (m, 1H), 6.04 – 5.73 (m, 1H), 5.09 – 4.91 (m, 1H), 4.61 – 4.04 (m, 3H), 3.88 – 3.41 (m, 2H), 2.36 – 1.73 (m, 12H), 1.69 – 1.46 (m, 4H), 0.56 – 0.37 (m, 2H)

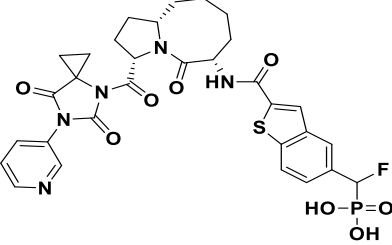
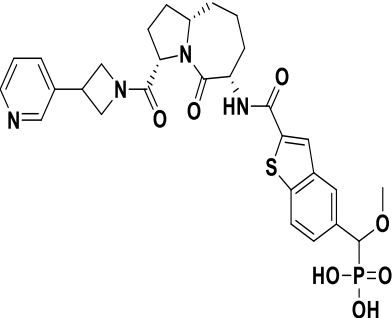
892	ácido (fluoro(7-(((3S,6S,10aS)-5-oxo-3-(3-(piridin-3-il)pirrolidina-1-carbonil)decahidropirrololo[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)naftalen-2-il)metil)fosfónico		623.4 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.67 – 8.57 (m, 1H), 8.56 – 8.47 (m, 2H), 8.46 – 8.38 (m, 1H), 8.01 – 7.87 (m, 4H), 7.76 – 7.68 (m, 1H), 7.66 – 7.56 (m, 1H), 7.38 – 7.27 (m, 1H), 5.79 – 5.58 (m, 1H), 5.07 – 4.95 (m, 1H), 4.64 – 4.51 (m, 1H), 4.37 – 4.29 (m, 1H), 4.01 – 3.88 (m, 1H), 3.61 – 3.45 (m, 3H), 3.13 – 3.03 (m, 1H), 2.39 – 2.19 (m, 2H), 2.10 – 1.72 (m, 9H), 1.69 – 1.46 (m, 3H)
893	ácido ((7-(((3S,6S,10aS)-3-(5,7-dioxo-6-(piridin-3-il)-4,6-diazaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)-5-oxodecahidropirrololo[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)naftalen-2-il)metil)fosfónico		660.1 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.72 – 8.39 (m, 4H), 7.98 – 7.79 (m, 5H), 7.62 – 7.47 (m, 2H), 5.38 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 5.03 – 4.92 (m, 1H), 4.45 – 4.34 (m, 1H), 3.20 – 3.07 (m, 2H), 2.46 – 2.31 (m, 2H), 2.26 – 2.04 (m, 2H), 1.98 – 1.52 (m, 10H), 1.45 – 1.34 (m, 2H)

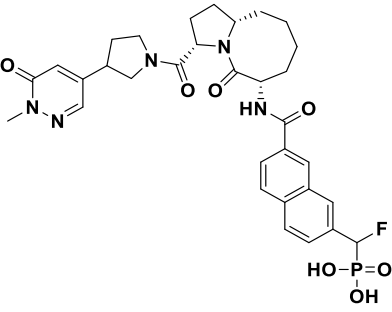
894	ácido ((7-(((3S,6S,10aS)-3-((6S,7R)-7-ciano-6-fenil-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)naftalen-2-il)fluorometil)fosfónico		673.2 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.75 – 8.63 (m, 1H), 8.59 – 8.49 (m, 1H), 8.10 – 7.91 (m, 4H), 7.73 – 7.62 (m, 1H), 7.62 – 7.42 (m, 2H), 7.40 – 7.30 (m, 2H), 5.92 (dd, J = 44.4, 8.5 Hz, 1H), 5.10 – 4.90 (m, 1H), 4.56 – 4.47 (m, 1H), 4.32 – 4.19 (m, 1H), 4.08 – 3.97 (m, 1H), 3.90 – 3.69 (m, 2H), 3.27 – 3.00 (m, 1H), 2.30 – 1.48 (m, 12H), 1.31 – 1.21 (m, 2H), 0.90 – 0.76 (m, 1H), 0.75 – 0.55 (m, 1H) (sal de TFA)
895	ácido ((3-(((3S,6S,10aS)-5-oxo-3-(6-fenil-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)decahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)quinolin-6-il)metil)fosfónico		631.3 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.26 – 9.16 (m, 1H), 8.87 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 8.83 – 8.77 (m, 1H), 7.98 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.90 – 7.83 (m, 1H), 7.76 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.37 – 7.26 (m, 4H), 7.25 – 7.18 (m, 1H), 5.10 – 4.96 (m, 1H), 4.60 – 4.47 (m, 1H), 4.46 – 4.09 (m,

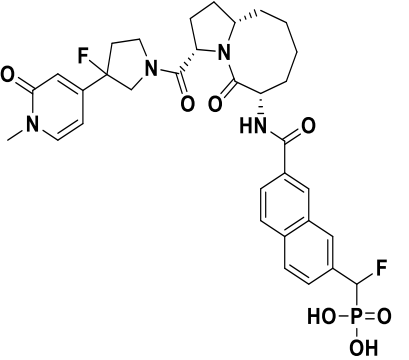
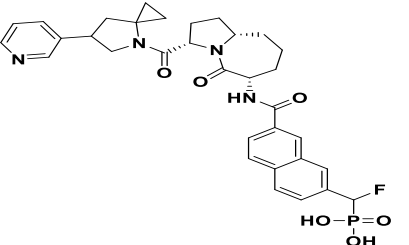
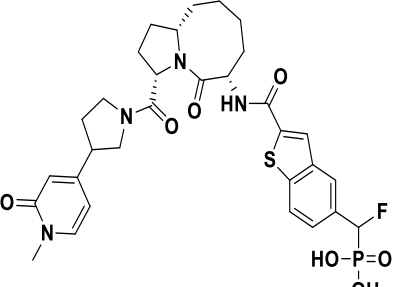
				2H), 3.74 – 3.57 (m, 1H), 3.53 – 3.44 (m, 1H), 3.18 (d, J = 21.5 Hz, 2H), 2.36 – 2.16 (m, 2H), 2.14 – 1.42 (m, 14H), 0.54 – 0.40 (m, 2H)
896	ácido (1-(2-(((3S,6S,9aS)-5-oxo-3-(3-(piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)octahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)etil)fosfónico		597.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.78 – 8.68 (m, 1H), 8.59 – 8.53 (m, 1H), 8.50 – 8.41 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.93 – 7.78 (m, 3H), 7.45 – 7.32 (m, 2H), 4.81 – 4.60 (m, 2H), 4.49 – 4.36 (m, 2H), 4.34 – 4.20 (m, 2H), 4.02 – 3.98 (m, 1H), 3.94 – 3.90 (m, 1H), 3.19 – 3.09 (m, 1H), 2.25 – 2.14 (m, 1H), 2.08 – 1.94 (m, 2H), 1.88 – 1.64 (m, 7H), 1.53 – 1.44 (m, 3H)

897	ácido (1-(7-(((3S,6S,10aS)-5-oxo-3-((R)-6-fenil-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)decahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)naftalen-2-il)etil)fosfónico ácido (1-(7-(((3S,6S,10aS)-5-oxo-3-((S)-6-fenil-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)decahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)naftalen-2-il)etil)fosfónico	 Pico de SFC 1 de bloque de construcción de pirrolidina se usó para síntesis y prueba biológica	644.4 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.58 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.94 – 7.82 (m, 4H), 7.58 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.37 – 7.26 (m, 4H), 7.24 – 7.18 (m, 1H), 5.08 – 4.90 (m, 1H), 4.49 (t, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 4.33 – 4.21 (m, 1H), 4.12 (t, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 3.73 (t, <i>J</i> = 9.9 Hz, 1H), 3.58 – 3.48 (m, 1H), 3.23 – 3.15 (m, 1H), 2.36 – 2.17 (m, 2H), 2.15 – 2.08 (m, 1H), 2.06 – 1.94 (m, 3H), 1.94 – 1.69 (m, 6H), 1.67 – 1.59 (m, 1H), 1.58 – 1.45 (m, 6H), 0.56 – 0.39 (m, 2H)
898	ácido (fluoro(2-(((3S,6S,10aS)-3-(6-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		685.3 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.83 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.03 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.61 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 6.26 – 6.16 (m, 1H), 5.83 (dd, <i>J</i> = 44.3, 8.0 Hz, 1H), 5.00 – 4.85

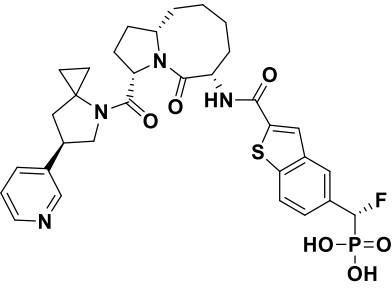
				(m, 1H), 4.59 – 4.44 (m, 1H), 4.38 – 4.14 (m, 2H), 4.10 – 4.00 (m, 1H), 3.74 – 3.68 (m, 0.5H), 3.59 – 3.55 (m, 0.5H), 3.37 – 3.34 (m, 3H), 2.31 – 2.10 (m, 2H), 2.10 – 1.97 (m, 3H), 1.96 – 1.67 (m, 7H), 1.66 – 1.41 (m, 4H), 0.57 – 0.37 (m, 2H).
899	ácido (fluoro(7-(((3S,6S,10aS)-3-(3-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)pirrolidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrolo[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)naftalen-2-il)metil)fosfónico		651.2 [M-H] ⁻	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.75 – 8.41 (m, 2H), 8.17 – 7.85 (m, 4H), 7.71 – 7.47 (m, 2H), 6.33 – 6.10 (m, 2H), 5.95 – 5.75 (m, 1H), 5.07 – 4.94 (m, 1H), 4.64 – 4.49 (m, 1H), 4.39 – 4.27 (m, 1H), 4.20 – 3.87 (m, 1H), 3.85 – 3.39 (m, 3H), 3.36 – 3.06 (m, 4H), 2.35 – 1.47 (m, 14H)
900	ácido ((2-(((3S,6S,10aS)-3-(5,7-dioxo-6-(piridin-3-il)-4,6-diazaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)-5-oxodecahidropirrolo[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]t		684.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.91 – 8.60 (m, 3H), 8.30 – 8.19 (m, 1H), 8.07 – 7.88 (m, 3H), 7.63 – 7.46 (m, 2H), 5.88 – 5.69

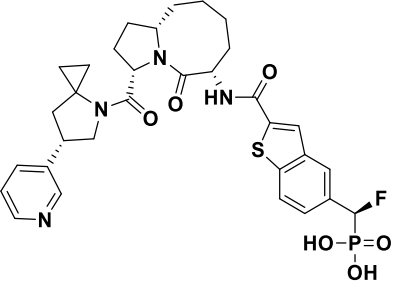
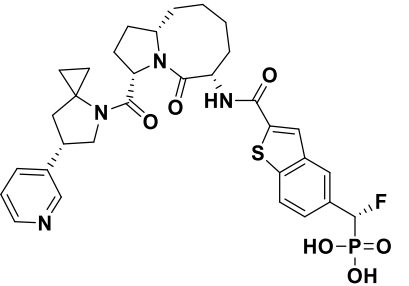
	iofen-5-il)fluorometil)fosfónico			(m, 1H), 5.44 – 5.31 (m, 1H), 4.98 – 4.86 (m, 1H), 4.40 – 4.30 (m, 1H), 2.45 – 2.32 (m, 2H), 2.24 – 2.06 (m, 2H), 1.96 – 1.53 (m, 10H), 1.44 – 1.32 (m, 2H)
901	ácido (metoxi(2-(((3S,6S,9aS)-5-oxo-3-(3-(piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)octahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		680.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.81 – 8.64 (m, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.47 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.97 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.92 – 7.81 (m, 2H), 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.43 – 7.30 (m, 1H), 4.87 – 4.54 (m, 2H), 4.52 – 4.19 (m, 4H), 4.04 – 3.84 (m, 3H), 3.28 (s, 3H), 2.25 – 2.11 (m, 1H), 2.10 – 1.91 (m, 2H), 1.91 – 1.61 (m, 7H).
902	ácido (fluoro(7-(((3S,6S,10aS)-3-(3-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il)pirrolidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)naftalen-2-il)metil)fosfónico		654.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.75 – 8.42 (m, 2H), 8.21 – 7.76 (m, 5H), 7.71 – 7.51 (m, 1H), 6.86 – 6.69 (m, 1H), 5.93 – 5.62 (m, 1H), 5.09 – 4.91 (m, 1H), 4.63 – 4.50 (m, 1H), 4.39 – 4.30

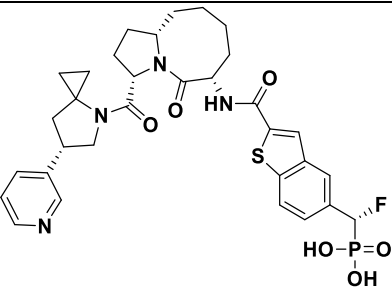
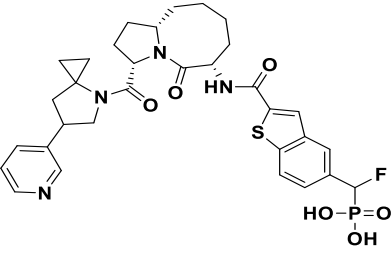
				(m, 1H), 3.98 – 3.90 (m, 1H), 3.77 – 3.71 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.54 – 3.51 (m, 1H), 3.37 – 3.32 (m, 1H), 2.33 – 2.16 (m, 2H), 2.11 – 1.98 (m, 2H), 1.95 – 1.72 (m, 6H), 1.71 – 1.13 (m, 5H)
903	ácido (fluoro(7-(((3S,6S,10aS)-3-(3-fluoro-3-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)pirrolidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrolo[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)naftalen-2-il)metil)fosfónico		671.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.73 – 8.42 (m, 2H), 8.15 – 7.86 (m, 4H), 7.80 – 7.57 (m, 2H), 6.53 – 6.22 (m, 2H), 5.86 – 5.66 (m, 1H), 5.02 (s, 1H), 4.63 – 4.50 (m, 1H), 4.36 – 4.31 (m, 1H), 4.16 – 4.09 (m, 1H), 3.92 – 3.87 (m, 1H), 3.72 – 3.65 (m, 1H), 3.59 – 3.50 (m, 1H), 3.42 – 3.36 (m, 3H), 2.40 – 2.22 (m, 2H), 2.12 – 1.77 (m, 8H), 1.74 – 1.44 (m, 4H)

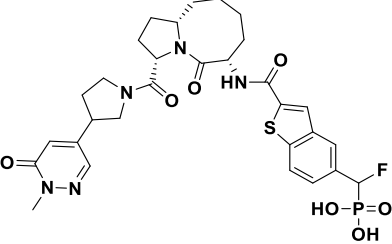
904	ácido (fluoro(7-(((3S,6S,9aS)-5-oxo-3-(6-(piridin-3-il)-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)octahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)naftalen-2-il)metil)fosfónico		635.3 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.68 – 8.39 (m, 4H), 8.17 – 7.91 (m, 4H), 7.88 – 7.78 (m, 1H), 7.70 – 7.61 (m, 1H), 7.43 – 7.30 (m, 1H), 5.94 – 5.79 (m, 1H), 4.69 – 4.66 (m, 1H), 4.36 – 4.27 (m, 1H), 4.11 – 3.93 (m, 2H), 3.78 – 3.54 (m, 2H), 2.44 – 1.22 (m, 14H), 0.92 – 0.43 (m, 2H)
905	ácido (fluoro(2-(((3S,6S,10aS)-3-(3-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)pirrolidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		659.1
906	ácido ((7-(((3S,6S,10aS)-3-(3-(1-ciclopropil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)pirrolidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)naftalen-2-il)fluorometil)fosfónico		679.3 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.69 – 8.58 (m, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.08 – 7.93 (m, 4H), 7.67 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.48 – 7.40 (m, 1H), 6.24 (dd, J = 44.4, 8.4 Hz, 1H), 6.18 – 6.11 (m, 1H), 5.86 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.07 – 4.96 (m, 1H), 4.63 – 4.50 (m, 1H), 4.39 –

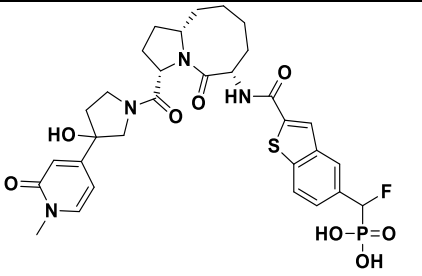
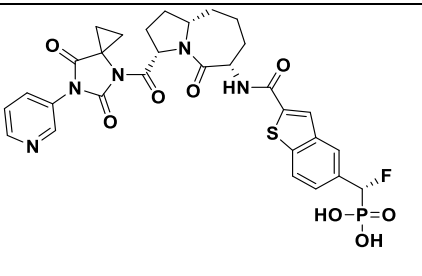
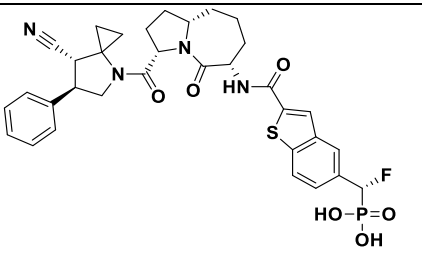
				4.27 (m, 1H), 4.17 – 3.77 (m, 1H), 3.76 – 3.36 (m, 2H), 3.35 – 3.21 (m, 2H), 3.21 – 3.03 (m, 1H), 2.34 – 1.74 (m, 11H), 1.68 – 1.47 (m, 3H), 1.01 – 0.87 (m, 2H), 0.83 – 0.71 (m, 2H)
907	ácido (fluoro(2- (((3S,6S,9aS)-5-oxo- 3-(6-(piridin-3-il)-4- azaespiro[2.4]heptano- 4-carbonil)octahidro- 1H-pirrolo[1,2- a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]t iofen-5-il)metil)fosfónico		641.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d ₆) δ 8.80 – 8.70 (m, 1H), 8.64 – 8.40 (m, 2H), 8.26 – 8.13 (m, 1H), 8.07 – 7.91 (m, 2H), 7.88 – 7.76 (m, 1H), 7.57 – 7.47 (m, 1H), 7.42 – 7.30 (m, 1H), 5.79 (dd, J = 44.0, 7.6 Hz, 1H), 4.67 – 4.62 (m, 1H), 4.36 – 4.28 (m, 1H), 4.10 – 3.94 (m, 2H), 3.76 – 3.58 (m, 2H), 2.41 – 1.50 (m, 14H), 0.56 – 0.40 (m, 2H)
908	ácido ((R)-fluoro(2- (((3S,6S,10aS)-5-oxo- 3-((R)-6-(piridin-3-il)- 4- azaespiro[2.4]heptano- 4- carbonil)decahidropirr olo[1,2-a]azocin-6- il)carbamoil)benzo[b]t iofen-5- il)metil)fosfónico		655.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d ₆) δ 8.93 – 8.75 (m, 1H), 8.61 – 8.53 (m, 1H), 8.47 – 8.40 (m, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.07 – 7.91 (m, 2H), 7.84 – 7.76 (m, 1H), 7.56 – 7.47 (m,

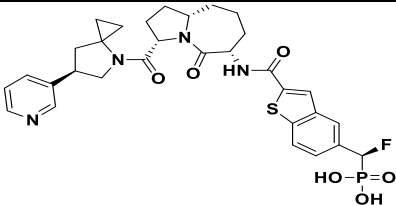
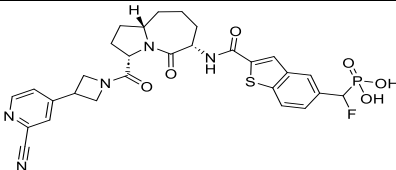
				1H), 7.43 – 7.30 (m, 1H), 5.89 – 5.70 (m, 1H), 5.00 – 4.88 (m, 1H), 4.57 – 4.49 (m, 1H), 4.25 – 4.12 (m, 1H), 3.85 – 3.77 (m, 1H), 3.62 – 3.53 (m, 1H), 2.34 – 1.45 (m, 17H), 0.55 – 0.39 (m, 2H)
909	ácido ((S)-fluoro(2-(((3S,6S,10aS)-5-oxo-3-((S)-6-(piridin-3-il)-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)decahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		655.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.83 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.45 (dd, J = 4.7, 1.4 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.85 – 7.77 (m, 1H), 7.52 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 7.9, 4.8 Hz, 1H), 5.92 – 5.69 (m, 1H), 5.02 – 4.87 (m, 1H), 4.54 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.45 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 4.27 – 4.18 (m, 1H), 3.66 – 3.59 (m, 1H), 3.58 – 3.48 (m, 1H), 2.37 – 2.27 (m, 1H), 2.24 – 2.15 (m, 1H), 2.13 – 1.40 (m, 14H), 0.56 – 0.41 (m, 2H)

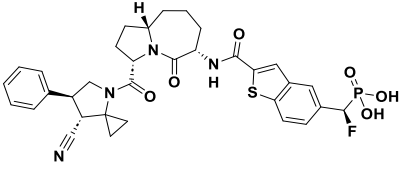
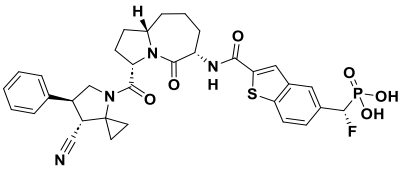
910	ácido ((S)-fluoro(2-(((3S,6S,10aS)-5-oxo-3-((R)-6-(piridin-3-il)-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)decahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		655.2 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.83 – 8.22 (m, 3H), 8.26 (s, 1H), 8.03 – 7.93 (m, 2H), 7.84 – 7.77 (m, 1H), 7.54 – 7.30 (m, 2H), 5.87 – 5.72 (m, 1H), 4.98 – 4.91 (m, 1H), 4.54 – 4.49 (m, 1H), 4.26 – 4.12 (m, 1H), 3.84 – 3.79 (m, 1H), 3.63 – 3.53 (m, 1H), 2.34 – 2.09 (m, 3H), 2.06 – 1.48 (m, 14H), 0.55 – 0.38 (m, 2H)
911	ácido ((R)-fluoro(2-(((3S,6S,10aS)-5-oxo-3-((S)-6-(piridin-3-il)-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)decahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		655.2 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.83 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.48 (dd, J = 4.8, 1.5 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.99 – 7.94 (m, 1H), 7.90 – 7.81 (m, 1H), 7.53 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 5.83 (dd, J = 44.3, 8.0 Hz, 1H), 5.01 – 4.89 (m, 1H), 4.57 – 4.50 (m, 1H), 4.49 – 4.42 (m, 1H), 4.27 – 4.20 (m, 1H), 3.67 –

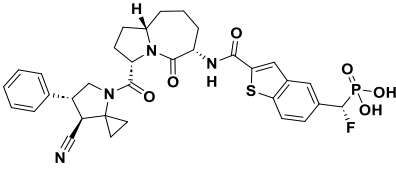
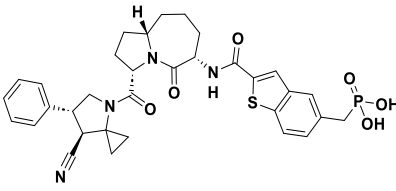
				3.59 (m, 1H), 3.58 – 3.50 (m, 1H), 2.37 – 2.27 (m, 1H), 2.25 – 2.15 (m, 1H), 2.13 – 1.43 (m, 14H), 0.57 – 0.42 (m, 2H)
912	ácido (fluoro(2- (((3S,6S,10aS)-5-oxo- 3-(6-(piridin-3-il)-4- azaespiro[2.4]heptano -4- carbonil)decahidropirr olo[1,2-a]azocin-6- il)carbamoil)benzo[b]t iofen-5- il)metil)fosfónico		655.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d ₆) δ 8.86 – 8.79 (m, 1H), 8.69 – 8.60 (m, 1H), 8.58 – 8.49 (m, 1H), 8.32 – 8.24 (m, 1H), 8.09 – 7.94 (m, 3H), 7.60 – 7.47 (m, 2H), 5.92 – 5.76 (m, 1H), 5.00 – 4.87 (m, 1H), 4.58 – 4.42 (m, 2H), 4.26 – 4.18 (m, 1H), 3.67 – 3.60 (m, 2H), 2.35 – 2.30 (m, 1H), 2.24 – 2.17 (m, 1H), 2.11 – 2.05 (m, 1H), 2.04 – 1.96 (m, 2H), 1.94 – 1.73 (m, 6H), 1.70 – 1.46 (m, 5H), 0.58 – 0.41 (m, 2H)
913	ácido (fluoro(2- (((3S,6S,10aS)-3-(3- (1-metil-6-oxo-1,6- dihidropiridazin-4- il)pirrolidina-1- carbonil)-5- oxodecahidropirrol[1, 2-a]azocin-6- il)carbamoil)benzo[b]t iofen-5- il)metil)fosfónico		660.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d ₆) δ 8.92 – 8.20 (m, 2H), 8.15 – 7.41 (m, 4H), 6.91 – 6.62 (m, 1H), 6.00 – 5.66 (m, 1H), 5.01 – 4.88 (m, 1H), 4.61 – 4.49 (m,

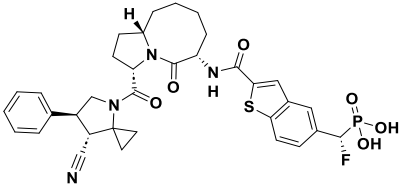
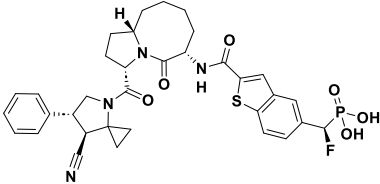
				1H), 4.34 – 4.20 (m, 1H), 3.98 – 3.88 (m, 1H), 3.76 – 3.68 (m, 1H), 3.63 – 3.58 (m, 3H), 3.53 – 3.46 (m, 1H), 3.35 – 3.28 (m, 1H), 3.24 – 3.11 (m, 1H), 2.40 – 1.45 (m, 14H)
914	ácido (fluoro(2-(((3S,6S,10aS)-3-(3-hidroxi-3-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)pirrolidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrolo[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		675.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.82 – 8.66 (m, 1H), 8.30 – 8.19 (m, 1H), 8.07 – 7.87 (m, 2H), 7.66 – 7.45 (m, 2H), 6.55 – 6.43 (m, 1H), 6.36 – 6.22 (m, 1H), 5.87 – 5.69 (m, 1H), 5.68 – 5.39 (m, 1H), 4.99 – 4.89 (m, 1H), 4.65 – 4.45 (m, 1H), 4.31 – 4.22 (m, 1H), 4.03 – 3.97 (m, 1H), 3.86 – 3.81 (m, 1H), 3.74 – 3.69 (m, 1H), 3.59 – 3.54 (m, 1H), 3.39 – 3.34 (m, 3H), 2.28 – 1.71 (m, 11H), 1.69 – 1.46 (m, 3H)

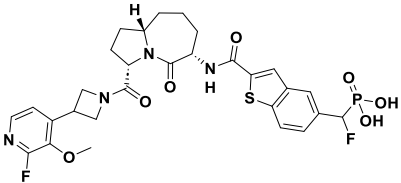
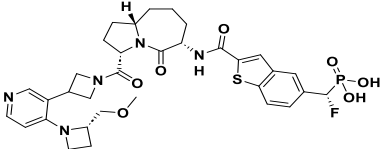
915	ácido ((R)-(2-(((3S,6S,9aS)-3-(5,7-dioxo-6-(piridin-3-il)-4,6-diazaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)fosfónico		670.1 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.81 – 8.61 (m, 3H), 8.22 (s, 1H), 8.07 – 7.92 (m, 3H), 7.66 – 7.49 (m, 2H), 5.92 – 5.74 (m, 1H), 5.53 – 5.48 (m, 1H), 4.67 – 4.60 (m, 1H), 4.07 – 3.99 (m, 1H), 2.33 – 1.55 (m, 12H), 1.44 – 1.34 (m, 2H)
916	ácido ((R)-(2-(((3S,6S,9aS)-3-(((6R,7S)-7-ciano-6-fenil-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)fosfónico		665.3 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.77 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.07 – 7.94 (m, 2H), 7.56 – 7.46 (m, 3H), 7.43 – 7.27 (m, 3H), 5.83 (dd, J = 44.3, 8.0 Hz, 1H), 4.65 – 4.59 (m, 2H), 4.17 – 4.10 (m, 1H), 3.99 – 3.90 (m, 2H), 3.86 – 3.76 (m, 2H), 2.26 – 2.01 (m, 3H), 2.00 – 1.91 (m, 1H), 1.90 – 1.60 (m, 8H), 0.89 – 0.57 (m, 2H)
917	ácido ((S)-fluoro(2-(((3S,6S,9aS)-5-oxo-3-((R)-6-(piridin-3-il)-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)octahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)fosfónico		641.2 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.76 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.44 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.04 – 7.93

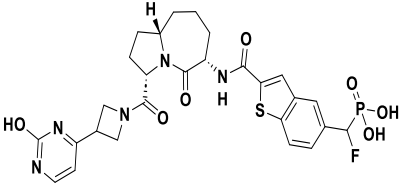
	iofen-5-il)metil)fosfónico			(m, 2H), 7.85 – 7.76 (m, 1H), 7.51 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.39 – 7.31 (m, 1H), 5.88 – 5.67 (m, 1H), 4.65 – 4.59 (m, 2H), 4.12 – 4.07 (m, 1H), 3.98 – 3.93 (m, 1H), 3.75 – 3.70 (m, 1H), 3.61 – 3.56 (m, 1H), 2.24 – 1.55 (m, 14H), 0.57 – 0.35 (m, 2H)
918	ácido ((2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(2-cianopiridin-4-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)fosfónico		626.0	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.66 (dd, J = 15.7, 5.1 Hz, 1H), 8.14 – 8.06 (m, 2H), 8.05 (br. s., 1H), 7.98 – 7.93 (m, 1H), 7.80 – 7.68 (m, 1H), 7.60 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.91 – 5.74 (m, 1H), 4.99 – 4.90 (m, 1H), 4.78 – 4.68 (m, 1H), 4.64 – 4.47 (m, 2H), 4.46 – 4.29 (m, 1H), 4.13 – 3.97 (m, 3H), 2.39 – 2.25 (m, 1H), 2.20 – 2.05 (m, 2H), 2.03 – 1.77 (m, 7H)
919	ácido ((R)-(2-(((3S,6S,9aS)-3-((6S,7R)-7-ciano-6-fenil-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-		665.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.08 (s, 1H), 8.06 – 8.02 (m, 1H), 7.95 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.6 Hz, 1H),

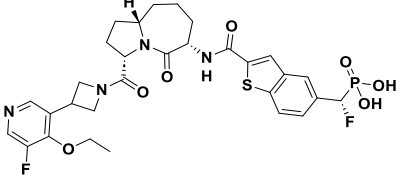
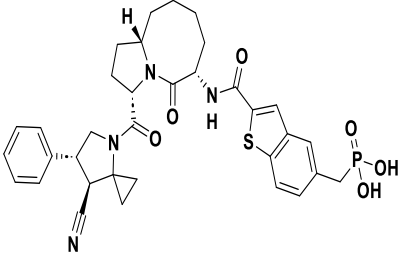
	6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)fosfónico			7.48 - 7.37 (m, 4H), 7.36 - 7.30 (m, 1H), 5.82 (dd, $J = 44.7, 7.6$ Hz, 1H), 4.77 - 4.69 (m, 2H), 4.49 - 4.42 (m, 1H), 4.08 - 3.97 (m, 1H), 3.89 - 3.71 (m, 3H), 2.39 - 2.23 (m, 2H), 2.17 - 1.76 (m, 10H), 1.04 - 0.96 (m, 1H), 0.79 - 0.71 (m, 1H)
920	ácido ((S)-(2-(((3S,6S,9aS)-3-((6S,7R)-7-ciano-6-fenil-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrollo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)fosfónico		665.1	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.08 (s, 1H), 8.05 - 8.02 (m, 1H), 7.95 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.48 - 7.37 (m, 4H), 7.36 - 7.30 (m, 1H), 5.82 (dd, $J = 44.7, 8.1$ Hz, 1H), 4.78 - 4.68 (m, 2H), 4.50 - 4.39 (m, 1H), 4.08 - 3.96 (m, 1H), 3.89 - 3.71 (m, 3H), 2.38 - 2.22 (m, 2H), 2.18 - 1.73 (m, 10H), 1.07 - 0.96 (m, 1H), 0.80 - 0.69 (m, 1H)
921	ácido ((S)-(2-(((3S,6S,9aS)-3-((6R,7S)-7-ciano-6-fenil-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrollo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)fosfónico		665.1	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.10 - 8.01 (m, 2H), 7.97 - 7.91 (m, 1H), 7.63 - 7.57 (m, 1H), 7.51 - 7.45 (m, 2H), 7.43 - 7.28 (m,

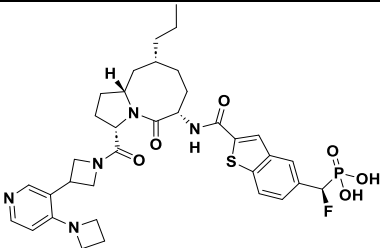
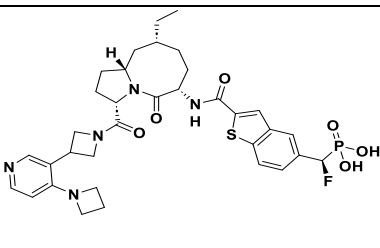
	il)carbamoil)benzo[b]t iofen-5- il)fluorometil)fosfónico			3H), 5.89 - 5.71 (m, 1H), 4.76 - 4.64 (m, 2H), 4.19 - 4.11 (m, 1H), 4.10 - 4.00 (m, 2H), 3.84 - 3.68 (m, 2H), 2.38 - 2.24 (m, 2H), 2.24 - 2.13 (m, 1H), 2.12 - 1.99 (m, 2H), 1.98 - 1.89 (m, 2H), 1.89 - 1.77 (m, 4H), 1.41 - 1.33 (m, 1H), 1.04 - 0.94 (m, 1H), 0.76 - 0.64 (m, 1H).
922	ácido ((2- (((3S,6S,9aS)-3- ((6R,7S)-7-ciano-6- fenil-4- azaespiro[2.4]heptano -4-carbonil)-5- oxooctahidro-1H- pirrolo[1,2-a]azepin- 6- il)carbamoil)benzo[b]t iofen-5- il)metil)fosfónico		647.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.01 (s, 1H), 7.90 - 7.80 (m, 2H), 7.53 - 7.28 (m, 6H), 4.76 - 4.64 (m, 2H), 4.19 - 4.11 (m, 1H), 4.10 - 3.99 (m, 2H), 3.85 - 3.69 (m, 2H), 3.29 - 3.20 (m, 2H), 2.39 - 2.24 (m, 2H), 2.24 - 2.13 (m, 1H), 2.12 - 1.75 (m, 9H), 1.05 - 0.94 (m, 1H), 0.76 - 0.64 (m, 1H).
923	ácido ((S)-(2- (((3S,6S,10aS)-3- ((6S,7R)-7-ciano-6- fenil-4- azaespiro[2.4]heptano -4-carbonil)-5- oxodecahidropirrolo[1, 2-a]azocin-6- il)carbamoil)benzo[b]t iofen-5- il)fluorometil)fosfónico		679.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.10 (s, 1H), 8.04 - 7.97 (m, 1H), 7.92 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.44 - 7.28 (m, 5H), 5.81 (dd, J = 44.7, 7.3 Hz, 1H), 5.07 -

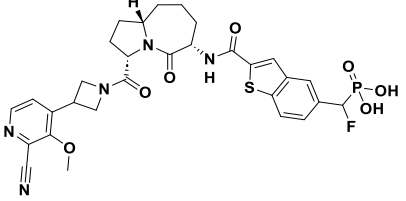
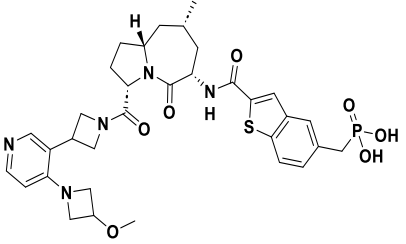
				4.97 (m, 1H), 4.68 - 4.52 (m, 2H), 4.45 - 4.32 (m, 1H), 3.86 - 3.69 (m, 3H), 2.37 - 2.13 (m, 3H), 2.05 - 1.78 (m, 9H), 1.69 - 1.54 (m, 2H), 1.04 - 0.94 (m, 1H), 0.77 - 0.68 (m, 1H)
924	ácido ((R)-(2- (((3S,6S,10aS)-3- ((6R,7S)-7-ciano-6- fenil-4- azaespiro[2.4]heptano -4-carbonil)-5- oxodecahidropirrolo[1, 2-a]azocin-6- il)carbamoil)benzo[b]t iofen-5- il)fluorometil)fosfónico		679.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.10 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.96 - 7.88 (m, 1H), 7.62 - 7.56 (m, 1H), 7.54 - 7.26 (m, 5H), 5.86 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 0.5H), 5.75 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 0.5H), 5.10 - 4.95 (m, 1H), 4.64 - 4.54 (m, 1H), 4.47 - 4.35 (m, 1H), 4.22 - 4.07 (m, 2H), 3.85 - 3.65 (m, 2H), 2.43 - 2.29 (m, 2H), 2.28 - 2.15 (m, 1H), 2.12 - 1.89 (m, 6H), 1.87 - 1.74 (m, 3H), 1.72 - 1.55 (m, 2H), 1.05 - 0.91 (m, 1H), 0.76 - 0.61 (m, 1H).
925	ácido (fluoro(2- (((3S,6S,9aS)-3-(3-(2- fluoro-3-metoxipiridin- 4-il)azetidina-1- carbonil)-5- oxooctahidro-1H- pirrolo[1,2-a]azepin- 6- il)carbamoil)benzo[b]t		649.0	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.06 (d, <i>J</i> = 10.5 Hz, 1H), 7.88 - 7.85 (m, 1H), 7.70 - 7.61 (m, 1H), 7.44 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H),

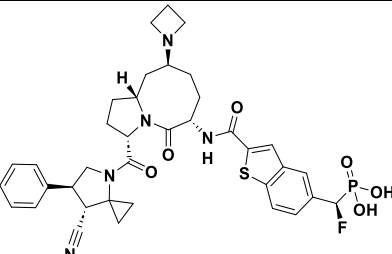
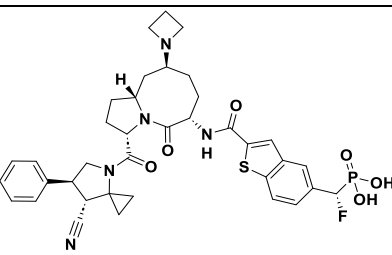
	iofen-5-il)metil)fosfónico			7.33 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 5.74 - 5.55 (m, 1H), 4.95 - 4.92 (m, 1H), 4.77 - 4.71 (m, 1H), 4.67 (s, 1H), 4.61 - 4.56 (m, 1H), 4.51 - 4.45 (m, 1H), 4.42 - 4.31 (m, 1H), 4.30 - 4.22 (m, 1H), 4.13 - 4.04 (m, 2H), 3.96 (d, J = 2.7 Hz, 3H), 2.36 - 2.26 (m, 1H), 2.18 - 1.79 (m, 9H)
926	ácido ((S)-fluoro(2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-((S)-2-(metoximetil)azetidina-1-il)piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		700.1	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.27 (s, 1H), 8.11 - 8.03 (m, 2H), 7.84 - 7.78 (m, 1H), 7.75 - 7.68 (m, 1H), 6.76 (dd, J = 5.7, 4.0 Hz, 1H), 5.68 - 5.54 (m, 1H), 4.76 - 4.71 (m, 1H), 4.67 - 4.55 (m, 2H), 4.52 - 4.44 (m, 2H), 4.34 - 4.13 (m, 3H), 4.10 - 4.02 (m, 2H), 3.74 - 3.66 (m, 1H), 3.59 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 3.36 - 3.33 (m, 3H), 2.42 - 2.16 (m, 4H), 2.16 - 1.76 (m, 9H)
927	ácido (fluoro(2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(2-hidroxipirimidin-4-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-		618.1	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.17 - 7.87 (m, 4H), 7.72 - 7.54 (m, 1H), 6.87 - 6.51 (m,

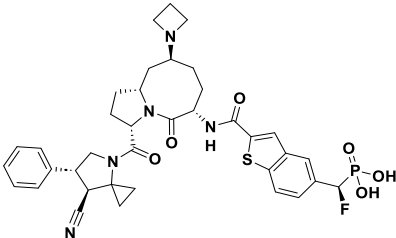
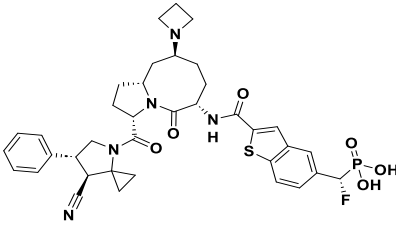
	pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico			1H), 5.87 - 5.61 (m, 1H), 4.70 - 4.61 (m, 0.5H), 4.60 - 4.51 (m, 1H), 4.50 - 4.30 (m, 1H), 4.27 - 4.19 (m, 0.5H), 4.17 - 4.04 (m, 1.5H), 3.77 - 3.64 (m, 0.5H), 3.24 - 3.11 (m, 1H), 2.77 - 2.65 (m, 1H), 2.40 - 2.26 (m, 1H), 2.21 - 2.05 (m, 1H), 2.04 - 1.91 (m, 1H), 1.88 - 1.78 (m, 2H), 1.62 - 1.41 (m, 1H), 1.41 - 1.34 (m, 4H), 1.32 - 1.17 (m, 2H)
928	ácido ((S)-(2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-etoxi-5-fluoropiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)fosfónico		663.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.68 - 8.53 (m, 1H), 8.17 - 8.04 (m, 3H), 7.89 - 7.82 (m, 1H), 7.64 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 5.75 - 5.54 (m, 1H), 4.77 - 4.72 (m, 1H), 4.66 - 4.45 (m, 3H), 4.42 - 4.21 (m, 1H), 4.13 - 3.84 (m, 5H), 2.35 - 2.25 (m, 1H), 2.13 - 1.80 (m, 9H), 1.45 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 1.25 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H)

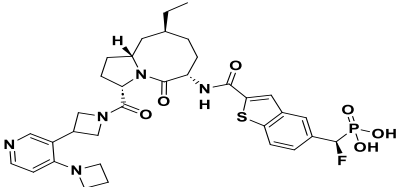
929	ácido ((2-(((3S,6S,10aS)-3-((6R,7S)-7-ciano-6-fenil-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		661.4 ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.03 (s, 1H), 7.89 - 7.76 (m, 2H), 7.53 - 7.25 (m, 6H), 5.05 - 4.95 (m, 1H), 4.62 - 4.54 (m, 1H), 4.45 - 4.34 (m, 1H), 4.21 - 4.04 (m, 2H), 3.82 - 3.72 (m, 1H), 3.71 - 3.64 (m, 1H), 3.28 - 3.18 (m, 2H), 2.44 - 2.29 (m, 2H), 2.27 - 2.14 (m, 1H), 2.11 - 1.88 (m, 6H), 1.87 - 1.73 (m, 3H), 1.70 - 1.55 (m, 2H), 1.02 - 0.92 (m, 1H), 0.75 - 0.61 (m, 1H)
930	ácido ((R)-(2-(((3S,6S,9R,10aR)-3-(3-(4-(azetidin-1-il)piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxo-9-propildecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)fosfónico		712.1 ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.14 - 7.48 (m, 6H), 6.34 - 6.05 (m, 1H), 5.78 - 5.52 (m, 1H), 5.04 - 5.03 (m, 1H), 4.79 - 4.41 (m, 3H), 4.38 - 4.14 (m, 5H), 4.11 - 3.96 (m, 2H), 2.49 - 2.30 (m, 2H), 2.28 - 2.15 (m, 2H), 2.09 - 1.79 (m, 6H), 1.70 - 1.38 (m, 5H), 1.34 - 1.27 (m, 3H), 0.98 - 0.89 (m, 3H)

931	ácido ((R)-(2-(((3S,6S,9R,10aR)-3-(3-(4-(azetidin-1-il)piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-9-etil-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)fosfónico		698.1 ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.10 - 7.39 (m, 6H), 6.26 - 6.01 (m, 1H), 5.76 - 5.54 (m, 1H), 5.07 - 4.96 (m, 1H), 4.77 - 4.42 (m, 3H), 4.34 - 4.13 (m, 5H), 4.11 - 3.98 (m, 2H), 2.47 - 2.16 (m, 4H), 2.10 - 1.79 (m, 6H), 1.67 - 1.49 (m, 3H), 1.45 - 1.37 (m, 2H), 1.34 - 1.28 (m, 1H), 0.99 - 0.94 (m, 3H)
932	ácido ((2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(2-ciano-3-metoxipiridin-4-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)fosfónico		656.1 ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.49 - 8.33 (m, 1H), 8.10 - 8.00 (m, 2H), 7.98 - 7.90 (m, 1H), 7.85 - 7.67 (m, 1H), 7.59 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.94 - 5.70 (m, 1H), 4.96 - 4.89 (m, 1H), 4.78 - 4.71 (m, 1H), 4.71 - 4.65 (m, 1H), 4.62 - 4.51 (m, 2H), 4.51 - 4.31 (m, 1H), 4.30 - 4.19 (m, 1H), 4.10 (d, J = 1.7 Hz, 3H), 4.08 - 4.03 (m, 1H), 2.38 - 2.25 (m, 1H), 2.20 - 2.05 (m, 2H), 2.04 - 1.75 (m, 7H)

933	ácido ((2-(((3S,6S,8R,9aR)-3-(3-(4-(3-metoxiazetidín-1-il)piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-8-metil-5-oxooctahidro-1H-pirrólo[1,2-a]azepín-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		682.4 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.93 - 7.83 (m, 1H), 7.81 - 7.67 (m, 3H), 7.53 - 7.39 (m, 2H), 6.33 - 6.14 (m, 1H), 4.80 - 4.67 (m, 2H), 4.63 - 4.44 (m, 3H), 4.43 - 4.25 (m, 2H), 4.22 - 4.15 (m, 1H), 4.14 - 4.01 (m, 3H), 3.54 - 3.41 (m, 1H), 3.39 - 3.34 (m, 2H), 3.16 - 3.02 (m, 2H), 2.40 - 2.24 (m, 1H), 2.17 - 2.00 (m, 3H), 1.99 - 1.88 (m, 2H), 1.84 - 1.72 (m, 1H), 1.70 - 1.45 (m, 2H), 1.38 - 1.25 (m, 2H), 1.05 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H)
934	ácido ((R)-(2-(((3S,6S,9S,10aR)-9-(azetidín-1-il)-3-((6S,7R)-7-ciano-6-fenil-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)-5-oxodecahidropirrólo[1,2-a]azocín-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)fosfónico		734.1 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.09 (s, 1H), 7.98 - 7.92 (m, 2H), 7.78 - 7.76 (m, 1H), 7.41 - 7.26 (m, 5H), 5.81 - 5.62 (m, 1H), 4.55 - 4.37 (m, 2H), 3.99 - 3.76 (m, 4H), 3.71 - 3.51 (m, 3H), 3.13 - 3.03 (m, 1H), 2.36 - 2.03 (m, 5H), 1.88 - 1.67 (m, 4H), 1.65 - 1.49 (m, 2H), 1.43 - 1.37 (m, 1H), 1.34 - 1.29 (m,

				2H), 1.00 - 0.87 (m, 1H), 0.73 - 0.51 (m, 2H), 0.36 - 0.22 (m, 1H)
935	ácido ((S)-(2-(((3S,6S,9S,10aR)-9-(azetidin-1-il)-3-((6S,7R)-7-ciano-6-fenil-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)fosfónico		734.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.19 - 8.10 (m, 2H), 7.92 - 7.90 (m, 1H), 7.52 - 7.50 (m, 1H), 7.41 - 7.26 (m, 5H), 5.79 - 5.60 (m, 1H), 4.64 - 4.47 (m, 1H), 4.44 - 4.26 (m, 1H), 4.05 - 3.78 (m, 4H), 3.72 - 3.53 (m, 3H), 3.15 - 3.08 (m, 1H), 2.36 - 2.20 (m, 4H), 2.13 - 2.00 (m, 1H), 1.85 - 1.68 (m, 4H), 1.67 - 1.49 (m, 3H), 1.35 - 1.21 (m, 2H), 0.95 - 0.90 (m, 1H), 0.73 - 0.64 (m, 1H), 0.52 - 0.48 (m, 1H), 0.40 - 0.28 (m, 1H)
936	ácido ((R)-(2-(((3S,6S,9S,10aR)-9-(azetidin-1-il)-3-((6R,7S)-7-ciano-6-fenil-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)fosfónico		734.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.19 - 8.10 (m, 1H), 8.00 - 7.94 (m, 2H), 7.80 - 7.74 (m, 1H), 7.44 - 7.24 (m, 5H), 5.80 - 5.61 (m, 1H), 4.47 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.11 - 3.96 (m, 3H), 3.88 - 3.78 (m, 1H), 3.76 - 3.60 (m, 4H), 3.18 - 3.12 (m, 1H),

				2.43 - 2.25 (m, 4H), 2.16 - 2.06 (m, 1H), 1.88 - 1.82 (m, 1H), 1.79 - 1.69 (m, 3H), 1.65 - 1.55 (m, 2H), 1.46 - 1.38 (m, 1H), 1.35 - 1.28 (m, 2H), 0.97 - 0.90 (m, 1H), 0.72 - 0.53 (m, 2H), 0.43 - 0.33 (m, 1H)
937	ácido ((S)-(2-(((3S,6S,9S,10aR)-9-(azetidin-1-il)-3-((6R,7S)-7-ciano-6-fenil-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)fosfónico		734.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.22 - 8.11 (m, 2H), 7.92 - 7.90 (m, 1H), 7.53 - 7.51 (m, 1H), 7.45 - 7.24 (m, 5H), 5.79 - 5.58 (m, 1H), 4.48 - 4.43 (m, 1H), 4.11 - 3.96 (m, 3H), 3.85 - 3.75 (m, 1H), 3.75 - 3.52 (m, 4H), 3.14 - 3.04 (m, 1H), 2.41 - 2.18 (m, 4H), 2.15 - 2.03 (m, 1H), 1.88 - 1.53 (m, 6H), 1.47 - 1.43 (m, 1H), 1.35 - 1.28 (m, 2H), 0.96 - 0.91 (m, 1H), 0.69 - 0.48 (m, 2H), 0.42 - 0.32 (m, 1H)
938	ácido ((R)-(2-(((3S,6S,9S,10aR)-3-(3-(4-(azetidin-1-il)piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-9-etil-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)fosfónico		698.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.55 - 8.23 (m, 1H), 8.10 - 7.98 (m, 3H), 7.83 - 7.68 (m, 2H), 6.41 - 6.35 (m, 1H), 5.71 - 5.50 (m,

	iofen-5-il)fluorometil)fosfónico			1H), 4.94 - 4.78 (m, 1H), 4.72 - 4.58 (m, 1H), 4.52 - 4.39 (m, 2H), 4.36 - 4.26 (m, 1H), 4.18 - 3.98 (m, 6H), 2.42 - 1.88 (m, 7H), 1.87 - 1.45 (m, 5H), 1.44 - 1.27 (m, 3H), 1.07 - 1.03 (m, 1H), 0.98 - 0.89 (m, 3H)
939	ácido (fluoro(2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-isopropilpiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		643.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.52 - 8.42 (m, 1H), 8.25 - 8.13 (m, 1H), 8.01 - 7.92 (m, 1H), 7.88 - 7.79 (m, 1H), 7.79 - 7.71 (m, 1H), 7.64 - 7.46 (m, 2H), 5.83 - 5.59 (m, 1H), 4.95 - 4.90 (m, 1H), 4.78 - 4.67 (m, 1H), 4.64 - 4.50 (m, 2H), 4.46 - 4.36 (m, 1H), 4.33 - 4.17 (m, 1H), 4.15 - 3.97 (m, 2H), 3.09 - 2.93 (m, 1H), 2.39 - 2.26 (m, 1H), 2.22 - 2.07 (m, 2H), 2.07 - 1.79 (m, 7H), 1.26 - 1.13 (m, 6H)

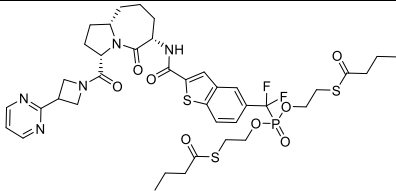
Compuestos preparados de conformidad con el Esquema General 2: Ésteres de Fosfanato

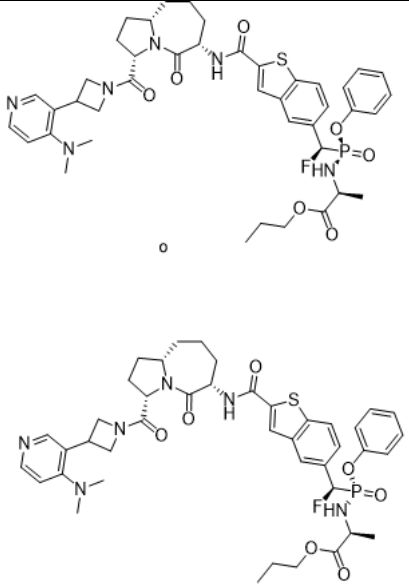
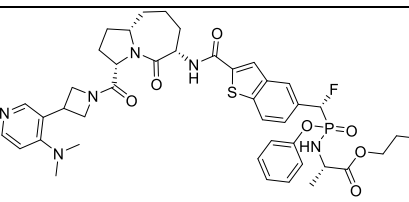
- Los siguientes compuestos en el Cuadro **110** se prepararon de conformidad con el procedimiento representativo descrito anteriormente para la síntesis de bis(3-hidroxi-2,2-dimetilpropanotioato) de trifluoroacetato de S,S'-((((2-(((3S,6S,10aS)-3-((3S,4R)-3-ciano-4-

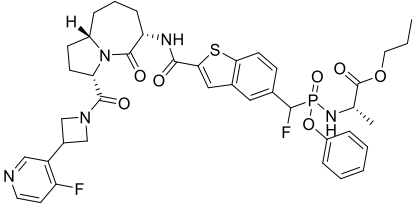
fenilpirrolidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosforil)bis(oxi))bis(etano-2,1-diilo)) (199) utilizando los materiales de partida y modificaciones apropiados.

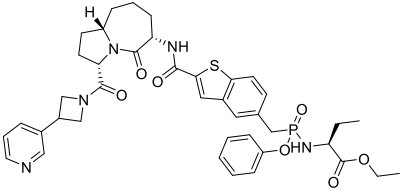
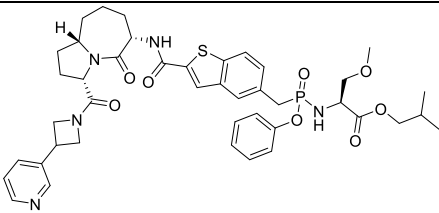
5

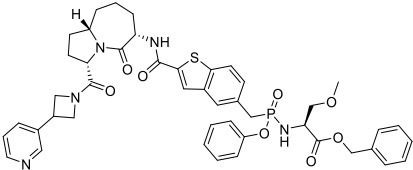
CUADRO 110

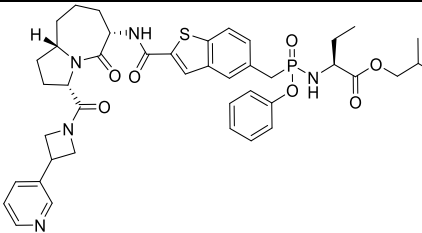
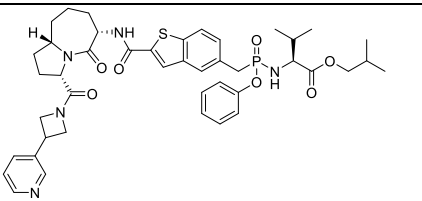
Compuesto	Nombre	Estructura	LCMS [M+H]] ⁺	NMR
940	dibutanotioato de S,S'-((((difluoro(2-(((3S,6S,9aS)-5-oxo-3-(3-(pirimidin-2-il)azetidina-1-carbonil)octahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosforil)bis(oxi))bis(etano-2,1-diilo))		880.4	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.85 - 8.73 (m, 2H), 8.18 - 8.09 (m, 1H), 8.03 - 7.95 (m, 1H), 7.92 - 7.84 (m, 1H), 7.79 - 7.68 (m, 2H), 7.28 - 7.22 (m, 1H), 4.97 - 4.84 (m, 1H), 4.73 - 4.55 (m, 4H), 4.32 - 4.18 (m, 6H), 3.98 - 3.91 (m, 1H), 3.19 - 3.02 (m, 4H), 2.36 - 2.28 (m, 5H), 2.23 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 2.06 (d, J = 4.0 Hz, 4H), 2.01 - 1.92 (m, 2H), 1.88 - 1.72 (m, 3H), 1.66 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 0.99 - 0.93 (m, 6H)

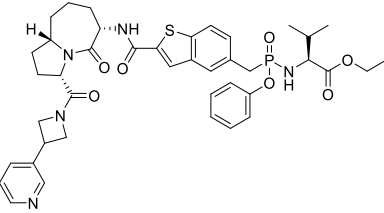
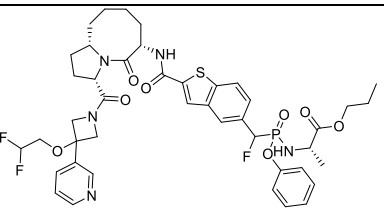
941	((R)-((R)-2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-(dimetilamino)piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo ((S)-((R)-2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-(dimetilamino)piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo	 Pico de HPLC 2 se usó para prueba biológica	833.5 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.84 - 8.53 (m, 1H), 8.27 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.12 - 7.79 (m, 3H), 7.68 - 7.32 (m, 2H), 7.30 - 7.27 (m, 1H), 7.27 - 7.15 (m, 2H), 7.14 - 7.04 (m, 2H), 6.92 - 6.79 (m, 1H), 6.08 - 5.85 (m, 1H), 5.09 - 4.89 (m, 1H), 4.85 - 4.59 (m, 2H), 4.57 - 4.32 (m, 2H), 4.20 - 4.10 (m, 1H), 4.09 - 3.91 (m, 5H), 3.60 (s, 1H), 3.16 - 2.98 (m, 6H), 2.27 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 2.19 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 2.12 - 1.95 (m, 5H), 1.89 - 1.82 (m, 2H), 1.72 - 1.68 (m, 1H), 1.65 - 1.55 (m, 2H), 1.33 - 1.25 (m, 2H), 1.19 - 1.10 (m, 1H), 0.90 (q, J = 8.0 Hz, 3H)
942	((R)-2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-(dimetilamino)piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo		833.3 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.85 - 8.54 (m, 1H), 8.40 - 8.22 (m, 2H), 8.13 - 7.78 (m, 3H), 7.65 - 7.51 (m, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.16 - 7.02 (m, 3H), 6.95 - 6.79 (m, 1H),

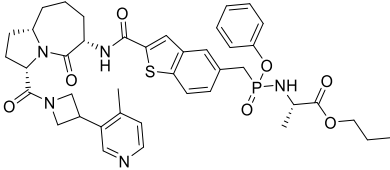
	osforil)-L-alaninato de propilo			6.07 - 5.88 (m, 1H), 5.09 - 4.95 (m, 1H), 4.85 - 4.61 (m, 2H), 4.55 - 4.32 (m, 2H), 4.20 - 4.11 (m, 1H), 4.09 - 3.92 (m, 5H), 3.71 - 3.53 (m, 1H), 3.13 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 2.31 - 2.27 (m, 1H), 2.23 - 2.13 (m, 2H), 2.10 - 2.02 (m, 3H), 2.00 - 1.91 (m, 2H), 1.88 - 1.82 (m, 2H), 1.65 - 1.56 (m, 2H), 1.29 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 0.90 (q, J = 7.2 Hz, 3H)
943	((fluoro(2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-fluoropiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo		808.7	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 0.80 - 0.94 (m, 3H) 1.03 - 1.10 (m, 1H) 1.16 - 1.27 (m, 3H) 1.46 - 1.60 (m, 2H) 1.78 - 1.92 (m, 4H) 1.93 - 2.00 (m, 2H) 2.06 - 2.19 (m, 2H) 2.26 - 2.36 (m, 1H) 3.72 - 3.94 (m, 2H) 3.95 - 3.99 (m, 1H) 4.03 - 4.25 (m, 4H) 4.38 - 4.52 (m, 2H) 4.55 - 4.60 (m, 1H) 4.69 - 4.80 (m, 3H) 5.98 - 6.21 (m, 1H) 7.12 - 7.39 (m, 6H) 7.55 - 7.69 (m, 1H) 7.94 -

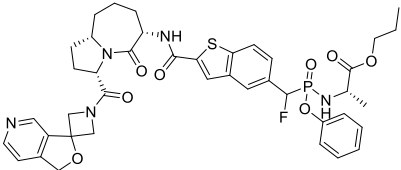
				8.03 (m, 1H) 8.07 - 8.13 (m, 2H) 8.44 - 8.56 (m, 1H) 8.58 - 8.79 (m, 1H)
944	(2S)-2-(((2-(((3S,6S,9aS)-5-oxo-3-(3-(piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)octahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)amino)butanoato de etilo		772.4	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.50-8.52 (m, 1 H) 8.48 (s, 1 H) 7.83 (d, J = 41 Hz, 1 H) 7.62-7.73 (m, 4 H) 7.31-7.35 (m, 1 H) 7.20 (s, 3 H) 7.02-7.17 (m, 3H) 4.91 (t, J = 8.8 Hz, 1 H) 4.52-4.60 (m, 4 H) 4.27 (t, J = 4.0 Hz, 1 H) 3.92-3.97 (m, 1 H) 3.79-3.85 (m, 5 H) 3.60-3.81 (m, 1 H) 3.31-3.39 (m, 2 H) 3.10-3.23 (m, 1 H) 2.10-2.17 (m, 3 H) 1.87-1.94 (m, 2H) 1.82-1.84 (m, 3 H) 1.16-1.44 (m, 3 H) 1.04-1.14 (m, 3 H) 0.64-0.66 (m, 1 H) 0.53-0.63 (m, 1 H)
945	O-metil-N-(((2-(((3S,6S,9aS)-5-oxo-3-(3-(piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)octahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-serinato de isobutilo		816.4	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.61 (s, 1 H) 8.55-8.56 (m, 1 H) 7.83-7.95 (m, 1 H) 7.79-7.82 (m, 2 H) 7.63-7.77 (m, 2 H) 7.43-7.61 (m, 2 H) 7.28-7.43 (m, 1 H) 7.10-7.17 (m, 3 H) 5.01-5.03 (m, 1 H) 4.64-4.69 (m, 1 H)

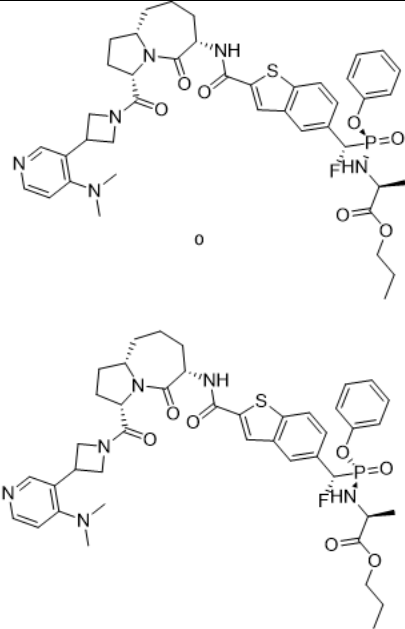
				4.55-4.63 (m, 1 H) 4.51-4.53 (m, 1 H) 4.49-4.50 (m, 1 H) 4.20-4.22(m, 1 H) 4.01-4.03 (m, 1 H) 3.95-3.97 (m, 3 H) 3.84-3.94 (m, 2H) 3.77-3.79 (m, 1 H) 3.48-3.54 (m, 3 H) 3.20-3.43 (m, 2 H) 3.07-3.20 (m, 1 H) 2.07-2.08 (m, 2 H) 2.05-2.07 (m, 4 H) 1.95-1.97 (m, 2 H) 1.92-1.94 (m, 1 H) 1.77-1.85 (m, 3 H) 0.89-0.91 (m, 3 H) 0.84-0.88 (m, 3 H)
946	O-metil-N-(((2-(((3S,6S,9aS)-5-oxo-3-(3-(piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)octahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-serinato de bencilo		850.4	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.7.4 (s, 1 H) 8.58-8.59 (m, 2 H) 8.04-8.05 (m, 1 H) 7.91-8.03 (m, 3 H) 7.47-7.49 (m, 1 H) 7.29-7.32 (m, 7 H) 7.14-7.28 (m, 3H) 4.89-5.04 (m, 3 H) 4.77-4.86 (m, 2 H) 4.73-4.76 (m, 2 H) 4.53-4.55 (m, 1 H) 4.05-4.09 (m, 5 H) 3.51-3.52 (m, 3 H) 3.30-3.31 (m, 1 H) 3.11-3.12 (m, 4 H) 2.01-2.14 (m, 1 H) 1.83-1.99 (m, 6 H)

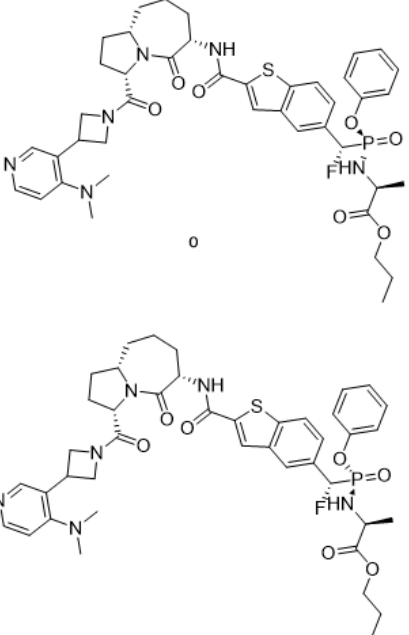
947	(2S)-2-(((2-(((3S,6S,9aS)-5-oxo-3-(3-(piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)octahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)amino)butanoato de isobutilo		800.4 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.55–8.57 (m, 1 H) 8.47–8.54 (m, 1 H) 8.07–8.09 (m, 1 H) 7.89–8.06 (m, 3 H) 7.49–7.51 (m, 2 H) 7.29–7.33 (m, 2 H) 7.15–7.19 (m, 3 H) 4.78–4.87 (m, 2 H) 4.60–4.76 (m, 2 H) 4.07–4.59 (m, 1 H) 4.03–4.07 (m, 3 H) 3.3.73–4.06 (m, 3 H) 3.51–3.72 (m, 2 H) 1.84–2.14 (m, 11 H) 1.46–1.48 (m, 2 H) 0.81–0.87 (m, 7 H) 0.68–0.69 (m, 3 H)
948	(((2-(((3S,6S,9aS)-5-oxo-3-(3-(piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)octahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-valinato de isobutilo		814.4 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.51–8.62 (m, 1 H) 8.47–8.49 (m, 1 H) 8.24 (d, J = 8.0 Hz, 1 H) 8.04–8.21 (m, 1 H) 7.87–7.89 (m, 2 H) 7.48–7.52 (m, 2 H) 7.27–7.48 (m, 2 H) 7.12–7.21 (m, 3 H) 4.77–4.83 (m, 3 H) 4.56–4.58 (m, 2 H) 4.46–4.49 (m, 1 H) 4.04–4.08 (m, 3 H) 3.58–3.69 (m, 2 H) 3.52–3.57 (m, 3 H) 2.14–2.32 (m, 1 H) 1.78–2.02 (m, 9 H) 0.86–0.87 (m, 3 H) 0.84–0.85 (m, 3 H)

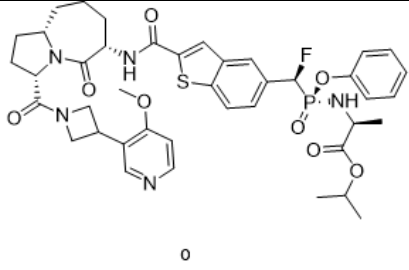
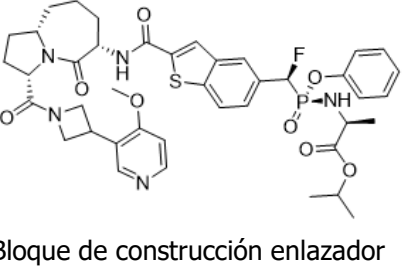
				0.67-0.80 (m, 6 H)
949	(((2-(((3S,6S,9aS)-5-oxo-3-(3-(piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)octahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-valinato de etilo		786.4	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.63 (d, J = 10.4 Hz, 1 H) 8.49-8.61 (m, 1 H) 8.05-8.26 (m, 1 H) 8.04-8.05 (m, 1 H) 7.88-7.90 (m, 2 H) 7.51-7.54 (m, 1 H) 7.49-7.56 (m, 1 H) 7.30-7.32 (m, 2 H) 7.13-7.19 (m, 3 H) 4.75-4.77 (m, 2 H) 4.56-4.59 (m, 2 H) 4.07-4.43 (m, 1 H) 4.02-4.05 (m, 3 H) 3.95-3.97 (m, 2 H) 3.58-3.95 (m, 1 H) 3.56-3.58 (m, 1 H) 3.53-3.56 (m, 1 H) 2.02-2.14 (m, 1 H) 1.82-2.01 (m, 10 H) 1.08-1.15 (m, 3 H) 0.66-0.73 (m, 6 H)
950	(((2-(((3S,6S,10aS)-3-(3-(2,2-difluoroetoxi)-3-(piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo		884.6	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.89 - 8.78 (m, 1H), 8.72 - 8.61 (m, 1H), 8.34 - 8.22 (m, 1H), 8.16 - 8.03 (m, 2H), 8.02 - 7.90 (m, 1H), 7.79 - 7.58 (m, 2H), 7.51 - 7.27 (m, 3H), 7.22 - 7.16 (m, 2H), 6.21 - 6.05 (m, 1H), 6.03 - 5.80 (m, 1H), 5.02 - 4.98 (m, 1H), 4.68 - 4.61 (m, 1H),

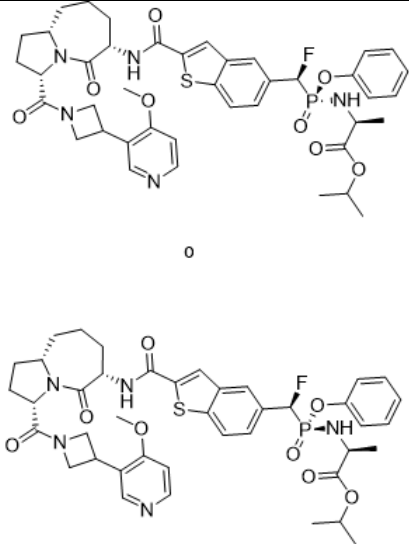
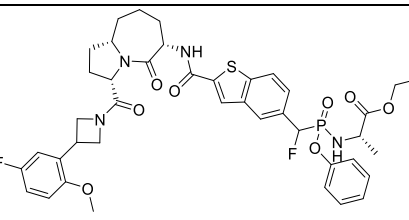
				4.58 - 4.17 (m, 5H), 4.00 - 3.87 (m, 2H), 3.87 - 3.75 (m, 1H), 3.67 - 3.55 (m, 2H), 2.35 - 2.19 (m, 2H), 2.15 - 2.05 (m, 1H), 2.05 - 1.87 (m, 6H), 1.81 - 1.72 (m, 1H), 1.73 - 1.61 (m, 2H), 1.59 - 1.47 (m, 2H), 1.33 - 1.17 (m, 2H), 1.07 - 1.05 (m, 1H), 0.92 - 0.80 (m, 3H)
951	(((2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-metilpiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo		786.2	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.24 - 8.89 (m, 1H), 8.71 - 8.56 (m, 1H), 8.16 - 7.92 (m, 1H), 7.86 - 7.77 (m, 2H), 7.65 - 7.53 (m, 1H), 7.48 - 7.35 (m, 1H), 7.34 - 7.27 (m, 2H), 7.18 - 7.08 (m, 3H), 5.13 - 5.01 (m, 1H), 4.84 - 4.77 (m, 1H), 4.75 - 4.69 (m, 2H), 4.50 - 4.39 (m, 2H), 4.29 - 4.06 (m, 2H), 4.05 - 3.90 (m, 5H), 3.51 - 3.41 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.35 - 2.24 (m, 1H), 2.24 - 2.14 (m, 1H), 2.11 - 1.98 (m, 4H), 1.95 - 1.75 (m, 4H), 1.62 - 1.50 (m, 2H),

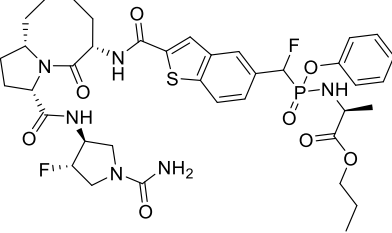
				1.21 - 1.12 (m, 3H), 0.91 - 0.83 (m, 3H)
952	((fluoro(2-(((3S,6S,9aS)-5-oxo-3-(1'H-espiro[azetidina-3,3'-furo[3,4-c]piridina]-1-carbonil)octahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo		818.0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.07 - 8.77 (m, 2H), 8.72 - 8.52 (m, 1H), 8.39 - 8.27 (m, 1H), 8.20 - 8.03 (m, 2H), 7.73 - 7.10 (m, 7H), 6.30 - 6.05 (m, 2H), 5.33 - 5.09 (m, 2H), 4.84 - 4.64 (m, 2H), 4.59 - 4.43 (m, 2H), 4.28 - 4.15 (m, 2H), 4.05 - 3.99 (m, 1H), 3.96 - 3.88 (m, 2H), 3.80 - 3.75 (m, 1H), 2.26 - 2.15 (m, 1H), 2.12 - 1.92 (m, 3H), 1.91 - 1.65 (m, 6H), 1.56 - 1.38 (m, 2H), 1.31 - 1.10 (m, 3H), 0.98 - 0.76 (m, 3H)

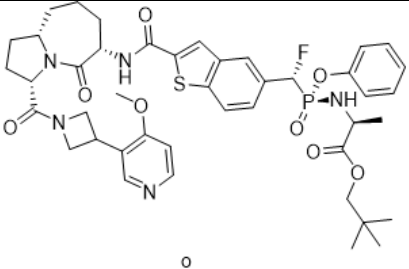
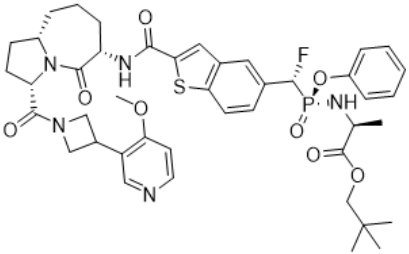
953	(((S)-(2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-(dimetilamino)piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo o (((S)-(2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-(dimetilamino)piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo	 CFTE-27A, Pico de SFC 1 se usó para síntesis y prueba biológica	833.7 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.40 - 8.33 (m, 1H), 8.17 - 8.04 (m, 3H), 8.00 - 7.93 (m, 1H), 7.63 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.40 - 7.30 (m, 2H), 7.24 - 7.15 (m, 3H), 7.14 - 7.08 (m, 1H), 6.20 - 6.03 (m, 1H), 4.77 - 4.69 (m, 2H), 4.58 - 4.50 (m, 2H), 4.49 - 4.40 (m, 1H), 4.37 - 4.30 (m, 1H), 4.13 - 4.02 (m, 2H), 4.02 - 3.83 (m, 3H), 3.16 (s, 6H), 2.35 - 2.28 (m, 1H), 2.19 - 2.06 (m, 2H), 2.06 - 1.98 (m, 2H), 1.98 - 1.90 (m, 2H), 1.88 (s, 1H), 1.87 - 1.79 (m, 2H), 1.59 - 1.50 (m, 2H), 1.23 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 0.92 - 0.83 (m, 3H)
-----	--	---	---

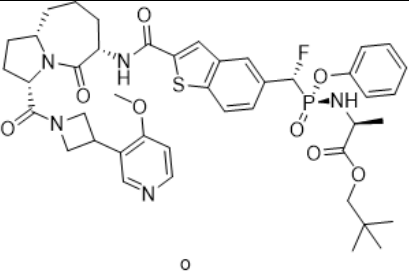
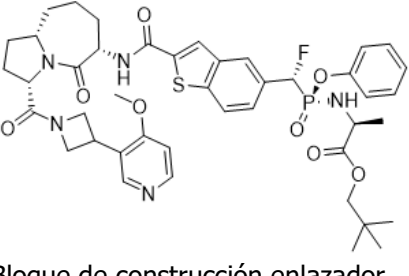
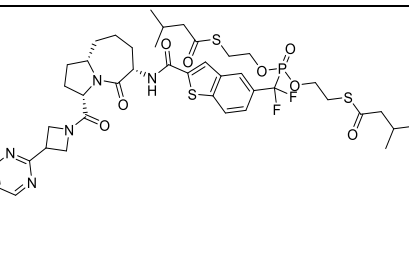
954	(((S)-2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-(dimetilamino)piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo o (((S)-2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-(dimetilamino)piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo	 CFTE-27B, Pico de SFC 2 se usó para síntesis y prueba biológica	833.7 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.42 – 8.31 (m, 1H), 8.18 – 8.05 (m, 3H), 8.03 – 7.95 (m, 1H), 7.69 – 7.60 (m, 1H), 7.41 – 7.30 (m, 2H), 7.25 – 7.15 (m, 3H), 7.14 – 7.08 (m, 1H), 6.20 – 5.99 (m, 1H), 4.78 – 4.68 (m, 2H), 4.59 – 4.50 (m, 2H), 4.49 – 4.40 (m, 1H), 4.36 – 4.29 (m, 1H), 4.14 – 4.02 (m, 2H), 3.99 – 3.95 (m, 2H), 3.86 – 3.76 (m, 1H), 3.16 (s, 6H), 2.35 – 2.28 (m, 1H), 2.08 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 2.03 – 1.98 (m, 2H), 1.98 – 1.90 (m, 2H), 1.88 (s, 1H), 1.86 – 1.79 (m, 2H), 1.63 – 1.50 (m, 2H), 1.14 – 1.02 (m, 3H), 0.90 – 0.84 (m, 3H)
-------------------	--	---	---

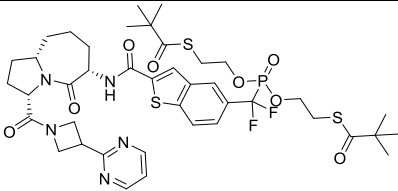
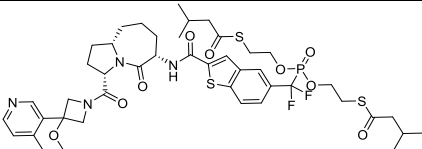
955	((S)-((S)-fluoro(2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-metoxipiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de isopropilo o ((R)-((S)-fluoro(2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-metoxipiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de isopropilo	  Bloque de construcción enlazador menos polar usado para síntesis y prueba biológica	820.2 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.74 (s, 2H), 8.13 - 8.02 (m, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.88 - 7.63 (m, 2H), 7.55 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.38 - 7.32 (m, 2H), 7.26 - 7.17 (m, 3H), 6.04 - 5.89 (m, 1H), 5.05 - 4.87 (m, 2H), 4.81 - 4.59 (m, 2H), 4.54 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.43 - 4.34 (m, 1H), 4.15 (s, 3H), 4.11 - 4.02 (m, 1H), 4.01 - 3.91 (m, 1H), 3.83 - 3.73 (m, 2H), 3.72 - 3.64 (m, 1H), 2.34 - 2.25 (m, 1H), 2.24 - 2.09 (m, 2H), 2.07 - 1.98 (m, 3H), 1.96 - 1.68 (m, 4H), 1.26 (dd, J = 3.2, 6.4 Hz, 3H), 1.17 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.11 (dd, J = 6.4, 9.6 Hz, 3H)
-------------------	--	--	---

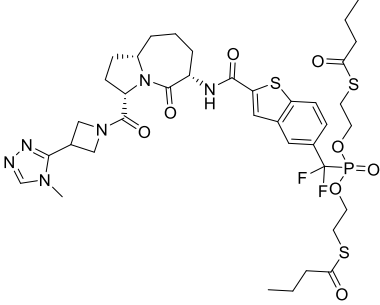
956	((S)-((S)-fluoro(2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-metoxipiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de isopropilo o ((R)-((S)-fluoro(2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-metoxipiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de isopropilo	 Bloque de construcción enlazador más polar usado para síntesis y prueba biológica	820.2 ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.97 - 8.70 (m, 2H), 8.09 - 7.94 (m, 2H), 7.90 - 7.79 (m, 1H), 7.70 - 7.54 (m, 1H), 7.27 - 7.16 (m, 3H), 7.14 - 7.05 (m, 3H), 6.04 - 5.89 (m, 1H), 5.03 - 4.97 (m, 1H), 4.91 (dd, J = 6.0, 8.8 Hz, 1H), 4.77 (dd, J = 7.6, 10.0 Hz, 1H), 4.73 - 4.58 (m, 2H), 4.53 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.41 - 4.34 (m, 1H), 4.21 - 4.13 (m, 1H), 4.12 - 4.08 (m, 3H), 4.08 - 4.02 (m, 1H), 4.00 - 3.91 (m, 1H), 3.84 - 3.65 (m, 1H), 2.33 - 2.24 (m, 1H), 2.12 (dd, J = 6.0, 13.2 Hz, 2H), 2.07 - 1.97 (m, 3H), 1.95 - 1.67 (m, 4H), 1.27 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.25 - 1.19 (m, 6H)
957	((fluoro(2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(5-fluoro-2-metoxifenil)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de isopropilo		837.4 ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.97 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.74 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.61 - 7.53 (m, 1H), 7.38 - 7.28 (m, 1H),

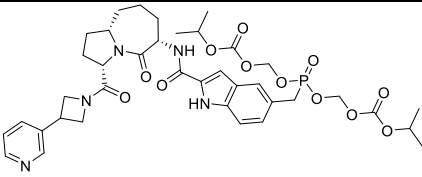
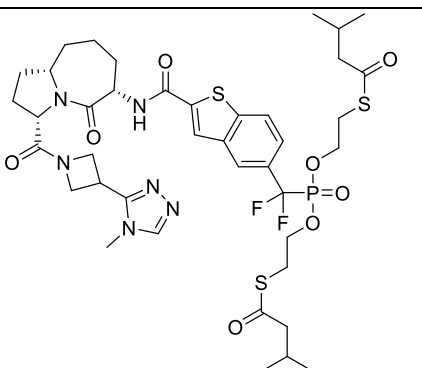
	l)-L-alaninato de propilo			7.24 (s, 1H), 7.22 - 7.16 (m, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.09 - 7.06 (m, 1H), 6.98 - 6.93 (m, 1H), 6.82 - 6.78 (m, 1H), 6.13 - 5.83 (m, 1H), 4.93 - 4.81 (m, 1H), 4.69 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 4.50 - 4.32 (m, 1H), 4.27 - 4.18 (m, 1H), 4.18 - 4.09 (m, 2H), 4.08 - 3.90 (m, 3H), 3.82 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 3.77 - 3.60 (m, 1H), 2.34 - 2.13 (m, 2H), 2.11 - 2.02 (m, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.85 - 1.68 (m, 2H), 1.67 - 1.48 (m, 2H), 1.33 - 1.09 (m, 3H), 0.97 - 0.80 (m, 3H)
958	(((2-(((3S,6S,10aS)-3-(((3S,4S)-1-carbamoil-4-fluoropirrolidin-3-il)carbamoil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo		817.3	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.13 - 8.05 (m, 2H), 8.02 - 7.93 (m, 1H), 7.68 - 7.61 (m, 1H), 7.38 - 7.28 (m, 2H), 7.24 - 7.11 (m, 3H), 6.18 - 5.98 (m, 1H), 5.08 - 5.01 (m, 1H), 4.94 (s, 1H), 4.47 - 4.33 (m, 3H), 4.00 - 3.94 (m, 1H), 3.94 - 3.87 (m, 1H),

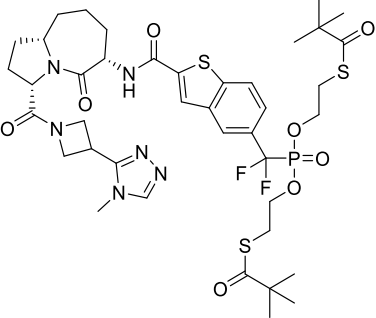
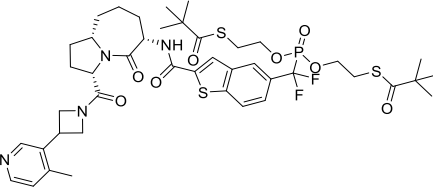
				3.84 – 3.81 (m, 1H), 3.74 - 3.64 (m, 2H), 3.61 - 3.55 (m, 1H), 3.47 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 2.25 - 2.15 (m, 2H), 2.07 - 1.91 (m, 6H), 1.82 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 1.72 - 1.60 (m, 2H), 1.60 - 1.47 (m, 2H), 1.24 - 1.18 (m, 2H), 1.06 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 0.91 - 0.82 (m, 3H)
959	((R)-((R)-fluoro(2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-metoxipiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de neopentilo o ((S)-((R)-fluoro(2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-metoxipiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de neopentilo	  Bloque de construcción enlazador menos polar usado para síntesis y prueba biológica	848.2	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.94 - 8.67 (m, 2H), 8.06 - 7.94 (m, 2H), 7.91 - 7.79 (m, 1H), 7.68 - 7.51 (m, 1H), 7.41 - 7.31 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.23 - 7.14 (m, 2H), 6.03 - 5.85 (m, 1H), 5.04 - 4.85 (m, 1H), 4.80 - 4.52 (m, 3H), 4.42 - 4.32 (m, 1H), 4.23 - 4.02 (m, 6H), 3.95 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.88 - 3.72 (m, 3H), 2.34 - 2.24 (m, 1H), 2.23 - 1.98 (m, 5H), 1.95 - 1.69 (m, 4H), 1.16 (dd, J = 7.2, 10.8 Hz, 3H), 0.90 (s, 9H)

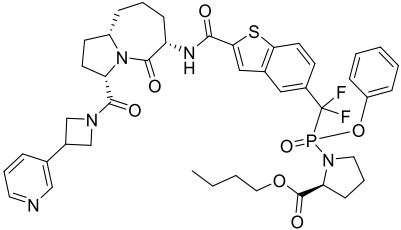
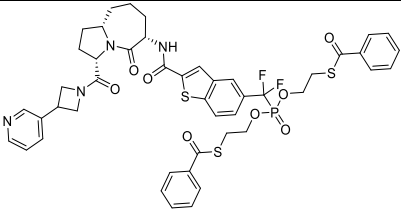
960	((R)-((R)-fluoro(2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-metoxipiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de neopentilo o ((S)-((R)-fluoro(2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-metoxipiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de neopentilo	  Bloque de construcción enlazador más polar usado para síntesis y prueba biológica	848.2 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.94 - 8.66 (m, 2H), 8.07 - 7.94 (m, 2H), 7.91 - 7.81 (m, 1H), 7.70 - 7.56 (m, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.25 (s, 2H), 7.17 - 7.06 (m, 3H), 6.09 - 5.91 (m, 1H), 5.05 - 4.88 (m, 1H), 4.80 - 4.51 (m, 3H), 4.43 - 4.33 (m, 1H), 4.21 - 4.04 (m, 5H), 4.00 - 3.92 (m, 1H), 3.90 - 3.57 (m, 4H), 2.34 - 2.25 (m, 1H), 2.22 - 1.97 (m, 5H), 1.96 - 1.68 (m, 4H), 1.31 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.95 - 0.87 (m, 9H)
961	bis(3-metilbutanotioato) de S,S'-((((difluoro(2-(((3S,6S,9aS)-5-oxo-3-(3-(pirimidin-2-il)azetidina-1-carbonil)octahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosforil)bis(oxi))bis(etano-2,1-diilo))		908.1 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.80 - 8.73 (m, 2H), 8.15 - 8.07 (m, 1H), 8.00 - 7.93 (m, 1H), 7.89 - 7.83 (m, 1H), 7.75 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.71 - 7.66 (m, 1H), 7.26 - 7.22 (m, 1H), 4.93 - 4.85 (m, 1H), 4.71 - 4.64 (m, 1H), 4.63 - 4.56 (m, 2H), 4.55 - 4.39 (m, 1H), 4.31 - 4.14 (m, 6H), 3.97 - 3.88 (m, 1H), 3.18 - 2.97 (m,

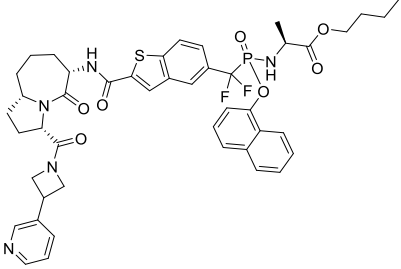
				4H), 2.36 - 2.21 (m, 2H), 2.19 (d, J = 7.0 Hz, 4H), 2.14 - 2.01 (m, 6H), 2.00 - 1.90 (m, 2H), 1.85 - 1.74 (m, 2H), 0.95 (d, J = 6.6 Hz, 12H)
962	bis(2,2-dimetilpropanotioato) de S,S'-((((difluoro(2-(((3S,6S,9aS)-5-oxo-3-(3-(pirimidin-2-il)azetidina-1-carbonil)octahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosforil)bis(oxi))bis(etano-2,1-diilo))		908.3	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.80 - 8.74 (m, 2H), 8.12 - 8.06 (m, 1H), 7.99 - 7.92 (m, 1H), 7.91 - 7.81 (m, 1H), 7.75 - 7.63 (m, 2H), 7.26 - 7.21 (m, 1H), 4.96 - 4.83 (m, 1H), 4.73 - 4.52 (m, 4H), 4.33 - 4.09 (m, 6H), 4.02 - 3.86 (m, 1H), 3.19 - 3.08 (m, 4H), 2.34 - 2.18 (m, 2H), 2.09 - 2.01 (m, 4H), 2.00 - 1.91 (m, 2H), 1.84 - 1.76 (m, 2H), 1.23 (s, 18H)
963	bis(3-metilbutanotioato) de S,S'-((((difluoro(2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-metoxi-3-(4-metilpiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosforil)bis(oxi))bis(etano-2,1-diilo))		951.3	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.55 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.21 - 8.12 (m, 1H), 8.01 - 7.85 (m, 2H), 7.72 - 7.65 (m, 1H), 7.41 - 7.33 (m, 1H), 7.32 - 7.28 (m, 1H), 5.39 - 5.17 (m, 1H), 4.73 - 4.66 (m, 1H), 4.64 - 4.55 (m, 1H), 4.53 - 4.43 (m,

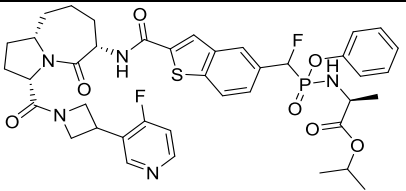
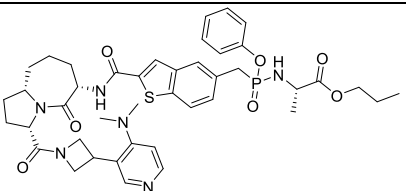
				2H), 4.27 - 4.17 (m, 4H), 4.16 - 4.10 (m, 1H), 3.98 - 3.91 (m, 1H), 3.73 - 3.64 (m, 1H), 3.15 - 3.10 (m, 2H), 3.06 - 3.03 (m, 3H), 2.47 - 2.39 (m, 3H), 2.19 (d, J = 7.2 Hz, 6H), 2.04 - 2.01 (m, 2H), 1.87 - 1.83 (m, 2H), 1.55 - 1.49 (m, 4H), 1.45 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 0.95 (d, J = 6.4 Hz, 12H)
964	dibutanotioato de S,S'-((((difluoro(2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosforil)bis(oxi))bis(etano-2,1-diilo))		883.5	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.30 - 8.17 (m, 1H), 8.17 - 8.10 (m, 1H), 8.10 (m, 1H), 8.00 - 7.92 (m, 1H), 7.89 - 7.75 (m, 1H), 7.73 - 7.65 (m, 2H), 5.01 - 4.92 (m, 1H), 4.89 - 4.83 (m, 1H), 4.72 - 4.53 (m, 3H), 4.28 - 4.16 (m, 5H), 4.08 - 3.88 (m, 2H), 3.74 - 3.60 (m, 3H), 3.18 - 2.98 (m, 4H), 2.29 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 2.21 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.92 (m, 2H), 1.84 (m, 5H), 1.68 - 1.59 (m, 4H), 0.94 (t, J = 7.2 Hz, 6H)

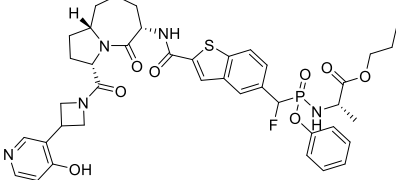
965	((((2-(((3S,6S,9aS)-5-oxo-3-(3-(piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)octahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)-1H-indol-5-il)metil)fosforil)bis(oxi))bis(metileno))bis(carbonato) de diisopropilo		798.3 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.21 - 8.80 (m, 1H), 8.64 - 8.57 (m, 1H), 8.04 - 7.83 (m, 1H), 7.76 - 7.62 (m, 1H), 7.61 - 7.55 (m, 1H), 7.53 - 7.49 (m, 1H), 7.43 - 7.33 (m, 1H), 7.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.05 - 6.89 (m, 1H), 5.66 - 5.54 (m, 4H), 4.91 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 4.81 - 4.57 (m, 3H), 4.55 - 4.41 (m, 1H), 4.27 - 3.83 (m, 4H), 3.42 - 3.33 (m, 2H), 2.31 - 2.14 (m, 2H), 2.11 - 2.01 (m, 4H), 1.99 - 1.91 (m, 2H), 1.87 - 1.78 (m, 2H), 1.31 (d, J = 6.0 Hz, 12H)
966	bis(3-metilbutanotioato) de S,S'-((((difluoro(2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosforil)bis(oxi))bis(etano-2,1-diilo))		911.2 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.29 (s, 1H), 8.18 - 8.10 (m, 1H), 7.97 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.89 - 7.80 (m, 1H), 7.75 - 7.63 (m, 2H), 5.09 - 4.95 (m, 1H), 4.94 - 4.82 (m, 1H), 4.71 - 4.64 (m, 1H), 4.62 - 4.51 (m, 2H), 4.29 - 4.17 (m, 5H), 4.09 - 3.86 (m, 2H), 3.75 - 3.63 (m, 3H),

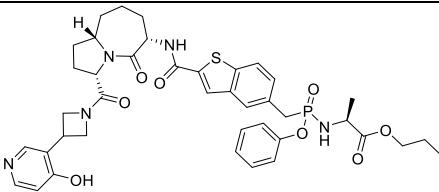
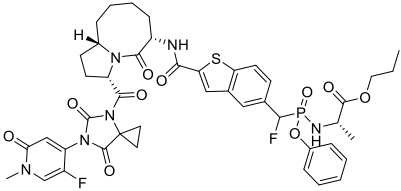
				3.17 - 2.99 (m, 4H), 2.29 - 2.22 (m, 1H), 2.19 (d, J = 7.2 Hz, 4H), 2.13 - 2.08 (m, 2H), 2.06 - 2.01 (m, 5H), 1.96 - 1.89 (m, 2H), 1.87 - 1.80 (m, 1H), 1.76 - 1.66 (m, 1H), 0.95 (d, J = 6.4 Hz, 12H)
967	bis(2,2-dimetilpropanotioato) de S,S'-((((difluoro(2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosforil)bis(oxi))bis(etano-2,1-diilo))		911.2	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.34 - 8.09 (m, 2H), 8.01 - 7.93 (m, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.80 - 7.67 (m, 2H), 5.10 - 4.77 (m, 2H), 4.72 - 4.52 (m, 3H), 4.28 - 4.12 (m, 5H), 4.05 - 3.88 (m, 2H), 3.74 - 3.62 (m, 3H), 3.20 - 2.97 (m, 4H), 2.31 - 2.15 (m, 2H), 2.11 - 2.05 (m, 2H), 2.00 - 1.89 (m, 4H), 1.87 - 1.62 (m, 2H), 1.19 (s, 18H)
968	bis(2,2-dimetilpropanotioato) de S,S'-((((difluoro(2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-metilpiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosforil)bis(oxi))bis(etano-2,1-diilo))		921.2	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.58 - 9.02 (m, 1H) 8.44 (m, 1H) 8.20 (s, 1H) 7.95 (s, 1H) 7.69 (m, 1H) 7.29 - 7.34 (m, 1H) 7.17 (d, J = 4.0 Hz, 1H) 5.00 (s, 1H) 4.61 - 4.80 (m, 2H) 4.53 - 4.60 (m, 1H)

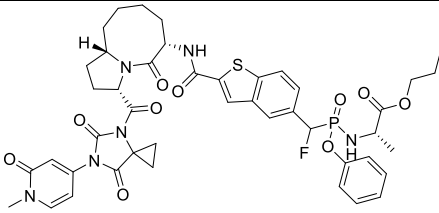
				4.29 - 4.47 (m, 1H), 4.12 - 4.24 (m, 6H) 3.94 (s, 1H) 2.99 - 3.15 (m, 4H), 2.30 (s, 3H) 2.12 - 2.21 (m, 2H) 2.00 (s, 5H) 1.82 - 1.91 (m, 3H) 1.17 - 1.19 (m, 18H)
969	((difluoro(2-(((3S,6S,9aS)-5-oxo-3-(3-(piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)octahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-prolinato de butilo		848.4	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.70 - 8.54 (m, 2H), 8.16 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.67 (s, 5H), 7.46 - 7.34 (m, 1H), 7.24 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 7.09 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.73 - 4.41 (m, 5H), 4.21 (dd, J = 6.4, 8.8 Hz, 1H), 4.13 - 4.05 (m, 1H), 4.02 - 3.87 (m, 4H), 3.52 - 3.28 (m, 2H), 2.31 - 2.11 (m, 3H), 2.10 - 2.00 (m, 5H), 2.00 - 1.91 (m, 3H), 1.83 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 1.76 (s, 1H), 1.57 - 1.46 (m, 2H), 1.37 - 1.24 (m, 3H), 0.88 (t, J = 7.6 Hz, 3H)
970	dibenzotioato de S,S'-(((difluoro(2-(((3S,6S,9aS)-5-oxo-3-(3-(piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)octahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-		947.1	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.15 - 8.85 (m, 1H), 8.83 - 8.69 (m, 1H), 8.46 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.02 (m, 4H), 7.99 - 7.90 (m,

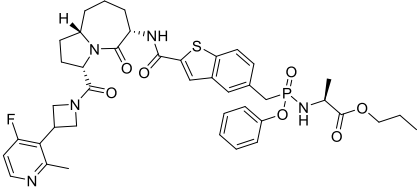
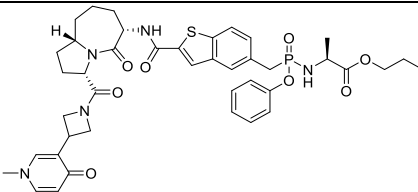
	il)metil)fosforil)bis(oxi))bis(etano-2,1-diilo))			3H), 7.88 - 7.83 (m, 1H), 7.74 - 7.68 (m, 1H), 7.60 - 7.54 (m, 2H), 7.44 (t, J = 7.6 Hz, 4H), 4.88 - 4.67 (m, 3H), 4.55 - 4.41 (m, 6H), 4.20 - 4.14 (m, 1H), 4.04 - 3.92 (m, 2H), 3.28 - 3.20 (m, 4H), 2.34 - 2.26 (m, 1H), 2.23 - 2.12 (m, 2H), 2.09 - 2.03 (m, 3H), 1.98 - 1.81 (m, 4H)
971	((difluoro(2-(((3S,6S,9aS)-5-oxo-3-(3-(piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)octahidro-1H-pirrollo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(naftalen-1-iloxi)fosforil)-L-alaninato de butilo		872.3	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.04 - 8.85 (m, 1H), 8.76 - 8.45 (m, 2H), 8.23 - 8.18 (m, 1H), 7.95 - 7.90 (m, 2H), 7.87 - 7.75 (m, 4H), 7.66 - 7.60 (m, 1H), 7.53 - 7.39 (m, 3H), 7.36 - 7.29 (m, 1H), 4.86 - 4.66 (m, 3H), 4.56 - 4.45 (m, 1H), 4.30 - 4.12 (m, 2H), 4.11 - 4.01 (m, 3H), 4.00 - 3.89 (m, 3H), 2.35 - 2.25 (m, 1H), 2.20 - 2.03 (m, 5H), 1.95 - 1.67 (m, 4H), 1.56 - 1.43 (m, 2H), 1.34 - 1.25 (m, 5H), 0.93 - 0.85 (m, 3H)

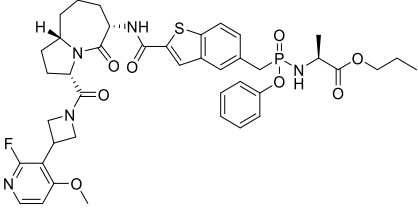
972	((fluoro(2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-fluoropiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de isopropilo		808.4 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.81 - 8.51 (m, 2H), 8.03 - 7.93 (m, 1H), 7.91 - 7.79 (m, 2H), 7.73 - 7.64 (m, 1H), 7.63 - 7.51 (m, 1H), 7.40 - 7.28 (m, 1H), 7.26 - 7.22 (m, 1H), 7.22 - 7.04 (m, 3H), 6.08 - 5.84 (m, 1H), 5.06 - 4.73 (m, 2H), 4.72 - 4.53 (m, 3H), 4.47 - 4.18 (m, 2H), 4.17 - 4.07 (m, 1H), 3.93 (s, 1H), 3.67 - 3.51 (m, 1H), 2.33 - 2.15 (m, 2H), 2.12 - 2.00 (m, 4H), 1.95 (t, J = 9.2 Hz, 2H), 1.86 - 1.79 (m, 1H), 1.76 - 1.69 (m, 1H), 1.32 - 1.24 (m, 3H), 1.24 - 1.15 (m, 5H), 1.12 - 1.07 (m, 1H)
973	((((2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-(dimetilamino)piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo		815.3 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.48 - 8.33 (m, 1H), 8.22 - 8.12 (m, 1H), 8.06 - 7.98 (m, 1H), 7.94 - 7.82 (m, 2H), 7.53 - 7.44 (m, 1H), 7.34 - 7.29 (m, 2H), 7.19 - 7.14 (m, 3H), 7.03 - 6.92 (m, 1H), 4.94 (s, 1H), 4.76 - 4.70 (m,

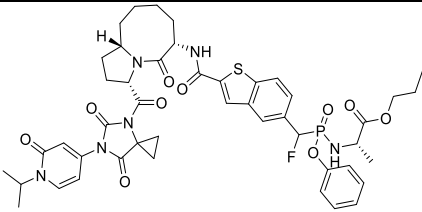
				1H), 4.62 - 4.50 (m, 2H), 4.47 - 4.31 (m, 1H), 4.30 - 4.21 (m, 1H), 4.07 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 3.96 - 3.80 (m, 3H), 3.60 - 3.45 (m, 2H), 2.95 - 2.85 (m, 6H), 2.38 - 2.24 (m, 1H), 2.19 - 2.03 (m, 3H), 2.02 - 1.87 (m, 3H), 1.84 (d, J = 12.8 Hz, 3H), 1.59 - 1.48 (m, 2H), 1.19 - 1.05 (m, 3H), 0.94 - 0.82 (m, 3H)
974	((fluoro(2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-hidroxipiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo		806.4	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.34 - 8.18 (m, 1H), 8.09 - 7.88 (m, 1H), 7.86 - 7.54 (m, 4H), 7.53 - 7.32 (m, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.26 - 7.22 (m, 1H), 7.20 - 7.01 (m, 3H), 6.19 - 5.89 (m, 1H), 4.91 - 4.67 (m, 2H), 4.66 - 4.48 (m, 2H), 4.46 - 4.30 (m, 2H), 4.30 - 4.23 (m, 1H), 4.14 - 3.97 (m, 4H), 3.96 - 3.88 (m, 1H), 2.27 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 2.15 - 1.96 (m, 5H), 1.95 - 1.83 (m, 2H), 1.66 (s, 2H), 1.65 - 1.51 (m, 2H), 1.38 -

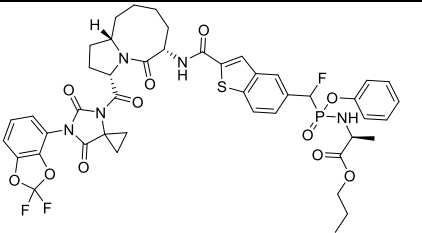
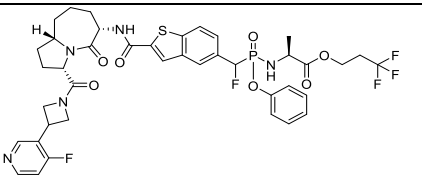
				1.19 (m, 3H), 0.99 - 0.82 (m, 3H)
975	((((2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-hidroxipiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoksi)fosforil)-L-alaninato de propilo		788.3	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.39 - 8.31 (m, 1H), 7.77 - 7.63 (m, 1H), 7.62 - 7.39 (m, 3H), 7.39 - 7.27 (m, 3H), 7.26 - 7.17 (m, 2H), 7.17 - 7.04 (m, 2H), 4.76 - 4.66 (m, 2H), 4.56 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.42 - 4.32 (m, 2H), 4.32 - 4.24 (m, 1H), 4.19 - 4.00 (m, 3H), 3.99 - 3.87 (m, 3H), 3.65 - 3.37 (m, 2H), 2.33 - 2.21 (m, 1H), 2.19 - 1.95 (m, 6H), 1.92 - 1.76 (m, 2H), 1.74 - 1.61 (m, 2H), 1.61 - 1.50 (m, 1H), 1.29 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 1.21 - 1.13 (m, 2H), 0.97 - 0.83 (m, 3H)
976	((fluoro(2-(((3S,6S,10aS)-3-(6-(5-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-5,7-dioxo-4,6-diazaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)-5-oxodecahidropirrolo[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoksi)fosforil)-L-alaninato de propilo		921.5	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.98 - 7.91 (m, 1H), 7.89 - 7.83 (m, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.64 - 7.51 (m, 1H), 7.44 - 7.32 (m, 2H), 7.23 - 7.17 (m, 3H), 7.15 - 7.02 (m, 2H), 6.78 - 6.63 (m, 1H), 6.06 - 5.83 (m, 1H), 5.52 - 5.42 (m,

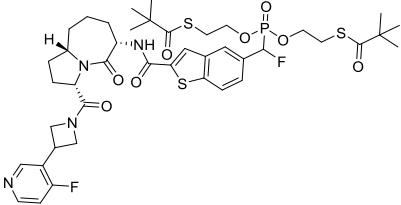
				1H), 5.17 - 5.07 (m, 1H), 4.40 - 4.30 (m, 1H), 4.16 - 3.93 (m, 3H), 3.57 (s, 3H), 2.65 - 2.53 (m, 1H), 2.52 - 2.39 (m, 2H), 2.30 - 2.16 (m, 2H), 2.04 - 1.83 (m, 6H), 1.63 - 1.57 (m, 4H), 1.35 - 1.24 (m, 5H), 0.96 - 0.81 (m, 4H)
977	((fluoro(2-(((3S,6S,10aS)-3-(6-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-5,7-dioxo-4,6-diazaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo		903.2	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.94 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 7.90 - 7.83 (m, 1H), 7.80 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.63 - 7.51 (m, 1H), 7.45 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.40 - 7.30 (m, 2H), 7.27 - 7.22 (m, 2H), 7.20 - 6.98 (m, 3H), 6.60 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 6.13 - 5.83 (m, 1H), 5.47 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 5.14 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.44 - 4.30 (m, 1H), 4.18 - 3.84 (m, 3H), 3.79 - 3.66 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 2.66 - 2.57 (m, 1H), 2.53 - 2.35 (m, 2H), 2.33 - 2.12 (m, 2H), 2.07 - 1.91 (m, 3H), 1.90 - 1.67 (m, 6H), 1.65 - 1.58 (m, 2H), 1.57 -

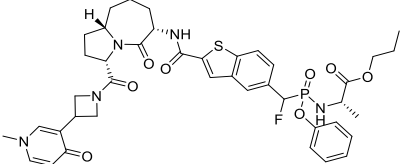
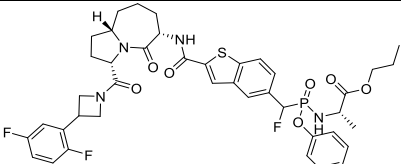
				1.48 (m, 2H), 1.36 - 1.11 (m, 3H), 0.97 - 0.81 (m, 3H)
978	(((2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-fluoro-2-metilpiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo		804.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.80 - 8.68 (m, 1H), 8.40 - 8.27 (m, 1H), 8.19 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.98 - 7.86 (m, 2H), 7.44 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.35 - 7.29 (m, 2H), 7.20 - 7.10 (m, 4H), 5.75 - 5.55 (m, 1H), 4.77 - 4.54 (m, 2H), 4.48 - 4.43 (m, 1H), 4.46 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 4.50 - 4.14 (m, 2H), 4.07 - 3.95 (m, 2H), 3.90 - 3.73 (m, 3H), 3.49 - 3.39 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.05 - 1.94 (m, 2H), 1.89 - 1.64 (m, 8H), 1.52 - 1.44 (m, 2H), 1.08 - 0.95 (m, 3H), 0.83 - 0.78 (m, 3H)
979	(((2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(1-metil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo		802.2	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.90 - 7.81 (m, 1H), 7.81 - 7.70 (m, 4H), 7.66 (s, 1H), 7.46 - 7.35 (m, 1H), 7.31 - 7.28 (m, 1H), 7.18 - 7.08 (m, 4H), 4.75 - 4.57 (m, 3H), 4.52 - 4.41 (m, 2H), 4.40 - 4.29 (m, 1H),

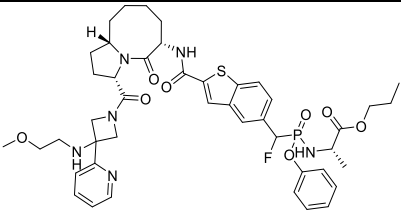
				4.11 - 4.02 (m, 2H), 4.01 - 3.94 (m, 4H), 3.89 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.51 - 3.40 (m, 2H), 2.25 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 2.14 - 1.96 (m, 5H), 1.91 (t, J = 9.2 Hz, 2H), 1.79 (s, 2H), 1.62 - 1.51 (m, 2H), 1.47 - 1.37 (m, 1H), 1.22 - 1.14 (m, 3H), 0.91 - 0.83 (m, 3H)
980	(((2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(2-fluoro-4-metoxipiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo		819.9	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.09 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.90 - 7.76 (m, 3H), 7.74 - 7.65 (m, 1H), 7.45 - 7.41 (m, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.22 - 7.10 (m, 3H), 6.86 - 6.76 (m, 1H), 4.87 - 4.76 (m, 1H), 4.74 - 4.66 (m, 1H), 4.62 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.55 - 4.43 (m, 2H), 4.37 - 4.18 (m, 2H), 4.11 - 3.90 (m, 7H), 3.53 - 3.42 (m, 2H), 2.34 - 2.19 (m, 3H), 1.94 (d, J = 1.2 Hz, 5H), 1.87 - 1.71 (m, 2H), 1.59 (d, J = 7.3, 14.4 Hz, 2H), 1.17 (dd, J = 7.2, 10.9 Hz, 3H), 0.96 - 0.83 (m, 3H)

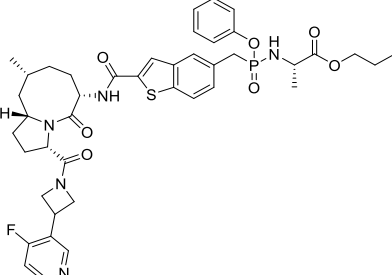
981	((fluoro(2-(((3S,6S,10aS)-3-(6-(1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-5,7-dioxo-4,6-diazaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)-5-oxodecahidropirrolo[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo		931.3 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.98 - 7.90 (m, 1H), 7.89 - 7.82 (m, 1H), 7.81 - 7.77 (m, 1H), 7.61 - 7.52 (m, 1H), 7.50 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.39 - 7.29 (m, 2H), 7.26 - 7.17 (m, 2H), 7.13 - 7.03 (m, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.65 - 6.59 (m, 1H), 6.08 - 5.87 (m, 1H), 5.51 - 5.44 (m, 1H), 5.33 - 5.24 (m, 1H), 5.19 - 5.10 (m, 1H), 4.41 - 4.33 (m, 1H), 4.16 - 4.06 (m, 1H), 4.06 - 3.95 (m, 2H), 2.66 - 2.57 (m, 1H), 2.51 - 2.44 (m, 1H), 2.42 - 2.35 (m, 1H), 2.33 - 2.13 (m, 2H), 2.03 - 1.90 (m, 3H), 1.90 - 1.81 (m, 2H), 1.81 - 1.73 (m, 2H), 1.72 - 1.60 (m, 3H), 1.60 - 1.48 (m, 3H), 1.40 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.32 - 1.25 (m, 2H), 1.12 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 1.01 - 0.77 (m, 3H)
-----	--	--	--

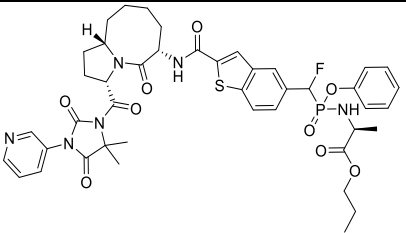
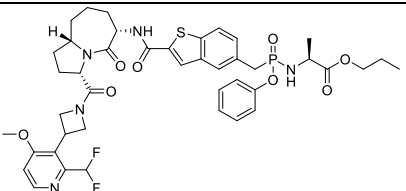
982	(((2-(((3S,6S,10aS)-3-(6-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-4-yl)-5,7-dioxo-4,6-diazaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)-5-oxodecahidropirrolo[1,2-a]azocin-6-yl)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-yl)fluorometil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo		952.3 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.72 (s, 1H), 8.59 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.90 - 7.74 (m, 3H), 7.70 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.55 - 7.41 (m, 2H), 7.30 - 7.24 (m, 1H), 7.15 - 7.06 (m, 2H), 7.06 - 6.94 (m, 2H), 6.00 - 5.76 (m, 1H), 5.46 - 5.35 (m, 1H), 5.34 - 5.19 (m, 1H), 5.14 - 5.01 (m, 1H), 4.37 - 4.23 (m, 1H), 4.01 - 3.87 (m, 2H), 3.59 - 3.40 (m, 1H), 3.23 - 3.08 (m, 2H), 2.66 - 2.48 (m, 3H), 2.28 - 2.09 (m, 5H), 1.83 - 1.73 (m, 3H), 1.22 - 1.18 (m, 8H), 0.86 - 0.76 (m, 6H)
983	((fluoro(2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-fluoropiridin-3-yl)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-yl)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-yl)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de 3,3,3-trifluoropropilo		862.4 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.79 - 8.52 (m, 2H), 8.03 - 7.94 (m, 1H), 7.92 - 7.79 (m, 2H), 7.68 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.63 - 7.52 (m, 1H), 7.40 - 7.32 (m, 1H), 7.25 - 7.19 (m, 1H), 7.16 - 7.00 (m, 3H), 6.08 - 5.85 (m, 1H), 5.04 - 4.73 (m, 1H), 4.71 - 4.53 (m, 3H),

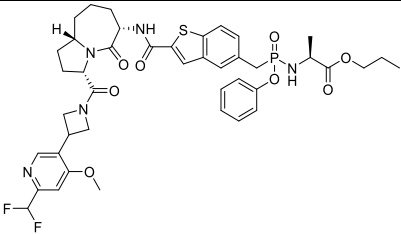
				4.39 - 4.28 (m, 2H), 4.26 - 4.07 (m, 3H), 4.00 - 3.86 (m, 1H), 3.58 - 3.42 (m, 1H), 2.50 - 2.35 (m, 2H), 2.32 - 2.16 (m, 2H), 2.08 - 2.03 (m, 3H), 2.00 - 1.91 (m, 2H), 1.82 (dd, J = 3.6, 5.6 Hz, 1H), 1.73 (dt, J = 2.4, 5.2 Hz, 1H), 1.44 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 1.29 (dd, J = 7.2, 12.4 Hz, 3H)
984	bis(2,2-dimetilpropanotioato) de S,S'-((((fluoro(2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-fluoropiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosforil)bis(oxi))bis(etano-2,1-diilo))		907.3	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.79 - 8.58 (m, 1H), 8.58 - 8.52 (m, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.69 (dd, J = 6.0, 11.2 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 5.6, 10.0 Hz, 1H), 5.93 - 5.76 (m, 1H), 5.04 - 4.72 (m, 1H), 4.71 - 4.54 (m, 3H), 4.46 - 4.19 (m, 2H), 4.18 - 4.11 (m, 3H), 4.10 - 4.03 (m, 2H), 3.93 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 3.16 - 3.01 (m, 4H), 2.32 - 2.15 (m, 2H), 2.11 - 2.06 (m, 1H), 2.00 (s, 2H), 1.99 -

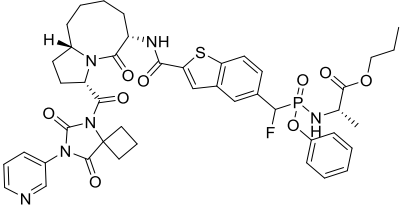
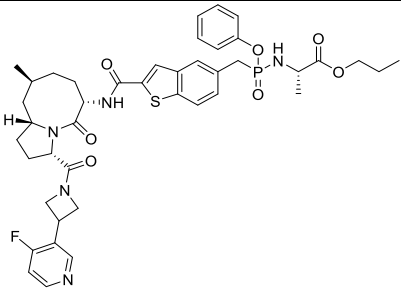
				1.86 (m, 3H), 1.82 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 1.72 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 1.28 - 1.19 (m, 18H)
985	((fluoro(2- (((3S,6S,9aS)-3-(3- (1-metil-4-oxo-1,4- dihidropiridin-3- il)azetidina-1- carbonil)-5- oxooctahidro-1H- pirrolo[1,2-a]azepin- 6- il)carbamoil)benzo[b] tiofen-5- il)metil)(fenoxi)fosfori l)-L-alaninato de propilo		820.2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.71 (s, 1H), 8.41 - 8.21 (m, 1H), 8.15 - 8.05 (m, 2H), 8.05 - 7.94 (m, 1H), 7.71 - 7.59 (m, 1H), 7.41 - 7.30 (m, 2H), 7.24 - 7.15 (m, 3H), 7.15 - 7.04 (m, 1H), 6.20 - 6.01 (m, 1H), 4.78 - 4.66 (m, 2H), 4.65 - 4.51 (m, 2H), 4.46 - 4.37 (m, 1H), 4.23 - 4.03 (m, 5H), 4.02 - 3.95 (m, 3H), 3.94 - 3.79 (m, 2H), 2.37 - 2.27 (m, 1H), 2.18 - 2.06 (m, 2H), 2.04 - 1.94 (m, 3H), 1.93 - 1.78 (m, 4H), 1.61 - 1.48 (m, 2H), 1.26 - 1.20 (m, 2H), 1.13 - 1.05 (m, 1H), 0.93 - 0.80 (m, 3H)
986	((((2-(((3S,6S,9aS)-3- (3-(2,5- difluorofenil)azetidina -1-carbonil)-5- oxooctahidro-1H- pirrolo[1,2-a]azepin- 6- il)carbamoil)benzo[b] tiofen-5- il)fluorometil)(fenoxi)f		825.2	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.98 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.93 - 7.85 (m, 1H), 7.85 - 7.81 (m, 1H), 7.79 - 7.66 (m, 1H), 7.65 - 7.55 (m, 1H),

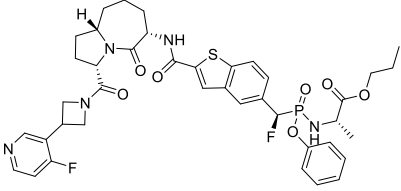
	osforil)-L-alaninato de propilo			7.54 - 7.41 (m, 1H), 7.40 - 7.32 (m, 1H), 7.16 - 6.95 (m, 5H), 6.09 - 5.87 (m, 1H), 4.77 - 4.65 (m, 2H), 4.64 - 4.55 (m, 2H), 4.31 - 3.90 (m, 8H), 3.72 - 3.54 (m, 1H), 2.32 - 2.18 (m, 3H), 1.96 (t, J = 10.2 Hz, 2H), 1.83 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 1.78 - 1.70 (m, 1H), 1.70 - 1.60 (m, 2H), 1.59 - 1.49 (m, 1H), 1.33 - 1.25 (m, 3H), 1.14 - 1.11 (m, 1H), 0.97 - 0.89 (m, 3H), 0.89 - 0.82 (m, 1H)
987	((fluoro(2-(((3S,6S,10aS)-3-(3-(2-metoxietil)amino)-3-(piridin-2-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrolo[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo		877.8	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.72 - 8.62 (m, 1H), 8.16 - 8.06 (m, 2H), 8.06 - 7.81 (m, 3H), 7.69 - 7.61 (m, 1H), 7.54 - 7.41 (m, 1H), 7.38 - 7.30 (m, 2H), 7.24 - 7.14 (m, 3H), 6.19 - 6.00 (m, 1H), 5.12 - 4.96 (m, 2H), 4.82 - 4.75 (m, 1H), 4.59 - 4.39 (m, 4H), 3.98 (t, J = 3.8, 6.6 Hz, 1H), 3.94 - 3.76 (m, 2H), 3.68 - 3.63 (m, 1H), 3.61 - 3.56 (m, 1H),

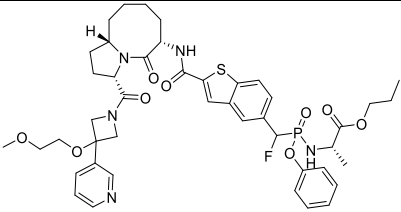
				3.44 - 3.33 (m, 3H), 3.19 - 3.04 (m, 2H), 2.35 - 2.21 (m, 2H), 2.16 - 1.78 (m, 8H), 1.77 - 1.61 (m, 2H), 1.60 - 1.47 (m, 2H), 1.26 - 1.19 (m, 2H), 1.07 (d, J = 2.6, 7.1 Hz, 1H), 0.92 - 0.82 (m, 3H)
988	(((2-(((3S,6S,9R,10aR)-3-(3-(4-fluoropiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-9-metil-5-oxodecahidropirrollo[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo		818.7	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.70 - 9.66 (m, 1H), 8.82 - 8.58 (m, 1H), 8.05 - 7.70 (m, 4H), 7.49 - 7.30 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.27 - 7.20 (m, 1H), 7.19 - 7.07 (m, 3H), 5.29 - 5.16 (m, 1H), 5.10 - 4.96 (m, 1H), 4.74 - 4.61 (m, 1H), 4.51 - 4.30 (m, 3H), 4.25 - 4.11 (m, 2H), 4.05 - 3.91 (m, 3H), 3.50 - 3.40 (m, 2H), 2.26 - 2.12 (m, 3H), 2.07 - 2.02 (m, 1H), 2.01 - 1.91 (m, 2H), 1.90 - 1.70 (m, 3H), 1.65 - 1.42 (m, 4H), 1.23 - 1.11 (m, 3H), 1.04 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.93 - 0.82 (m, 3H)

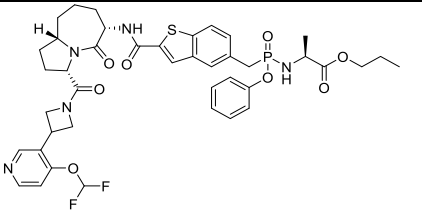
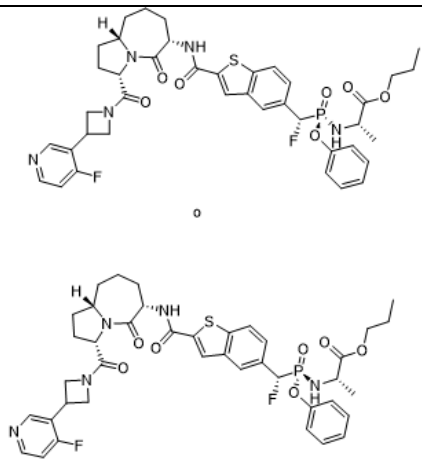
989	(((2-(((3S,6S,10aS)-3-(5,5-dimetil-2,4-dioxo-3-(piridin-3-il)imidazolidine-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrolo[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo		875.4 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.85 - 8.60 (m, 2H), 7.99 - 7.91 (m, 1H), 7.88 - 7.81 (m, 2H), 7.79 - 7.75 (m, 1H), 7.63 - 7.51 (m, 1H), 7.47 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.38 - 7.31 (m, 1H), 7.26 - 7.15 (m, 3H), 7.14 - 7.00 (m, 2H), 6.06 - 5.85 (m, 1H), 5.56 - 5.45 (m, 1H), 5.20 - 5.07 (m, 1H), 4.42 - 4.32 (m, 1H), 4.21 - 3.76 (m, 3H), 3.65 - 3.47 (m, 1H), 2.60 - 2.55 (m, 1H), 2.32 - 2.17 (m, 2H), 2.08 - 1.91 (m, 4H), 1.86 (d, J = 5.4 Hz, 7H), 1.83 - 1.67 (m, 5H), 1.56 - 1.48 (m, 1H), 1.34 - 1.21 (m, 3H), 0.96 - 0.81 (m, 3H)
990	(((2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(2-(difluorometil)-4-metoxipiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo		851.9 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.49 - 8.47 (m, 1H), 7.81 - 7.74 (m, 3H), 7.70 - 7.65 (m, 1H), 7.45 - 7.38 (m, 1H), 7.31 - 7.27 (m, 2H), 7.15 - 7.09 (m, 4H), 6.78-6.65 (m, 1H), 4.85 - 4.77 (m, 1H), 4.66 - 4.58 (m, 2H), 4.52 -

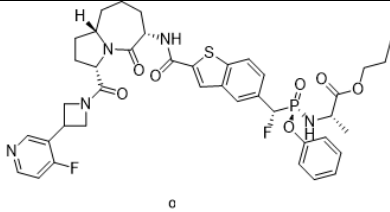
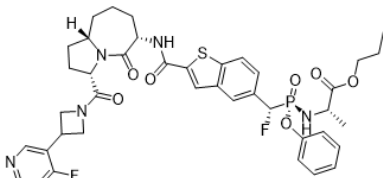
				4.51 (m, 2H), 4.46 - 4.41 (m, 1H), 4.25 - 4.18 (m, 3H), 4.00 (s, 1H), 3.97 - 3.92 (m, 3H), 3.50 - 3.42 (m, 4H), 2.29 - 2.20 (m, 2H), 2.07 - 1.95 (m, 6H), 1.84 - 1.70 (m, 2H), 1.56 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 1.17 - 1.13 (m, 3H), 0.89 - 0.84 (m, 3H)
991	(((2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(6-(difluorometil)-4-metoxipiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo		851.9	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.53 - 8.43 (m, 1H), 7.81 - 7.76 (m, 3H), 7.73 - 7.66 (m, 1H), 7.46 - 7.39 (m, 1H), 7.30 - 7.28 (m, 1H), 7.26 - 7.25 (m, 1H), 7.19 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.15 - 7.11 (m, 3H), 4.92 - 4.68 (m, 2H), 4.57 - 4.55 (m, 2H), 4.34 - 4.29 (m, 1H), 4.26 - 4.11 (m, 1H), 4.01 (d, J = 23.2 Hz, 3H), 3.95 - 3.92 (m, 3H), 3.48 - 3.41 (m, 3H), 3.21 - 3.07 (m, 2H), 2.26 - 2.16 (m, 2H), 2.03 - 2.00 (m, 4H), 1.92 - 1.89 (m, 2H), 1.82 - 1.69 (m, 2H), 1.57 - 1.55 (m, 2H), 1.17 - 1.12 (m, 3H),

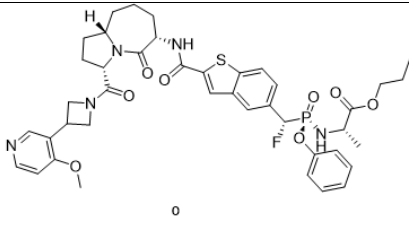
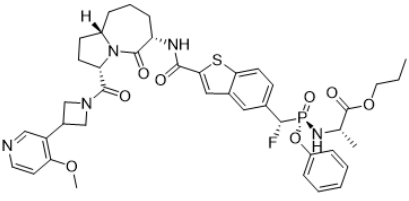
				0.88 - 0.85 (m, 3H)
992	(((2-(((3S,6S,10aS)-3-(6,8-dioxo-7-(piridin-3-il)-5,7-diazaespiro[3.4]octano-5-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo		887.4	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.72 (s, 1H), 8.59 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.90 - 7.74 (m, 3H), 7.70 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.55 - 7.41 (m, 2H), 7.30 - 7.24 (m, 1H), 7.15 - 7.06 (m, 2H), 7.06 - 6.94 (m, 2H), 6.00 - 5.76 (m, 1H), 5.46 - 5.35 (m, 1H), 5.34 - 5.19 (m, 1H), 5.14 - 5.01 (m, 1H), 4.37 - 4.23 (m, 1H), 4.01 - 3.87 (m, 2H), 3.59 - 3.40 (m, 1H), 3.23 - 3.08 (m, 2H), 2.66 - 2.48 (m, 3H), 2.28 - 2.09 (m, 5H), 1.83 - 1.73 (m, 3H), 1.22 - 1.18 (m, 8H), 0.86 - 0.76 (m, 6H)
993	(((2-(((3S,6S,9S,10aR)-3-(4-fluoropiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-9-metil-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo		818.3	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.75 - 8.59 (m, 1H), 7.92 - 7.71 (m, 4H), 7.56 - 7.37 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.24 - 7.19 (m, 1H), 7.17 - 7.10 (m, 3H), 4.98 - 4.83 (m, 2H), 4.73 - 4.66 (m, 1H), 4.49 - 4.42 (m, 1H), 4.39 - 4.32 (m, 2H), 4.26 -

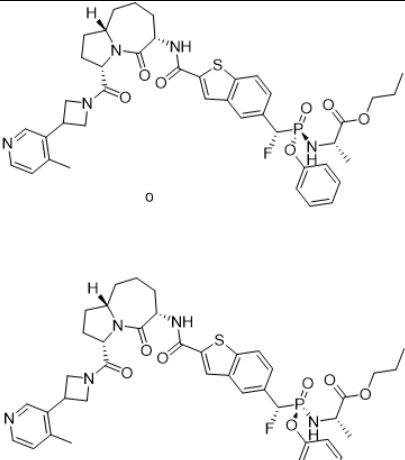
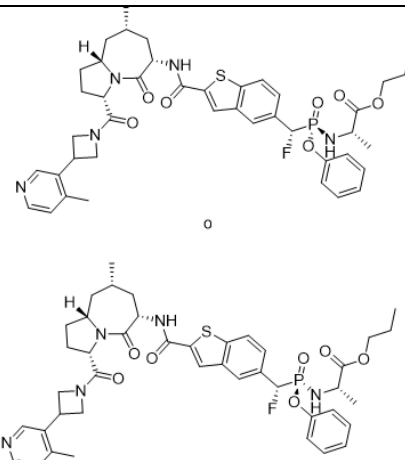
				4.14 (m, 2H), 4.00 - 3.91 (m, 3H), 3.41 (s, 2H), 2.26 - 2.14 (m, 3H), 2.08 - 1.92 (m, 3H), 1.89 - 1.80 (m, 2H), 1.76 - 1.62 (m, 3H), 1.61 - 1.52 (m, 2H), 1.34 - 1.28 (m, 1H), 1.20 - 1.13 (m, 3H), 1.04 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.92 - 0.83 (m, 3H)
994	(((R)-fluoro(2- (((3S,6S,9aS)-3-(3- (4-fluoropiridin-3- il)azetidina-1- carbonil)-5- oxooctahidro-1H- pirrolo[1,2-a]azepin- 6- il)carbamoil)benzo[b] tiofen-5- il)metil)(fenoxi)fosfori l)-L-alaninato de propilo		808.2	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.15 - 8.76 (m, 1H), 8.75 - 8.63 (m, 1H), 8.02 - 7.94 (m, 1H), 7.93 - 7.88 (m, 1H), 7.88 - 7.81 (m, 1H), 7.70 - 7.60 (m, 1H), 7.59 - 7.50 (m, 1H), 7.39 - 7.28 (m, 2H), 7.27 - 7.17 (m, 2H), 7.15 - 7.04 (m, 2H), 6.08 - 5.87 (m, 1H), 4.90 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.79 - 4.76 (m, 1H), 4.70 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.58 - 4.43 (m, 2H), 4.29 - 4.11 (m, 2H), 4.10 - 4.02 (m, 2H), 4.01 - 3.92 (m, 2H), 3.84 - 3.58 (m, 1H), 2.34 - 2.24 (m, 1H), 2.23 - 2.08 (m, 2H), 2.07 - 2.00 (m, 3H),

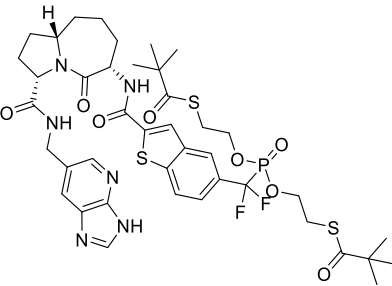
				1.97 - 1.80 (m, 3H), 1.79 - 1.68 (m, 1H), 1.66 - 1.57 (m, 2H), 1.30 (dd, J = 3.6, 7.2 Hz, 2H), 1.14 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 0.94 - 0.87 (m, 3H)
995	((fluoro(2-(((3S,6S,10aS)-3-(3-(2-metoxietoxi)-3-(piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrolo[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo		878.3	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 9.01 - 8.92 (m, 1H), 8.79 - 8.68 (m, 1H), 8.66 - 8.48 (m, 1H), 8.16 - 8.03 (m, 2H), 8.02 - 7.79 (m, 2H), 7.70 - 7.57 (m, 1H), 7.41 - 7.27 (m, 2H), 7.25 - 7.12 (m, 3H), 6.19 - 5.95 (m, 1H), 5.07 - 4.95 (m, 1H), 4.73 - 4.64 (m, 1H), 4.62 - 4.40 (m, 3H), 4.39 - 4.17 (m, 2H), 4.03 - 3.78 (m, 3H), 3.63 - 3.46 (m, 4H), 3.41 - 3.32 (m, 3H), 2.36 - 2.18 (m, 2H), 2.13 - 1.92 (m, 6H), 1.90 - 1.75 (m, 2H), 1.83 - 1.62 (m, 2H), 1.60 - 1.47 (m, 2H), 1.25 - 1.15 (m, 2H), 1.10 - 1.02 (m, 1H), 0.92 - 0.76 (m, 3H)

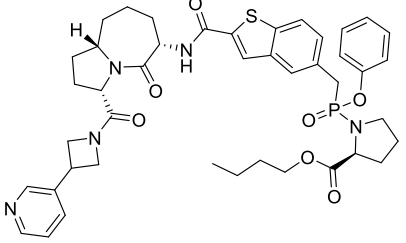
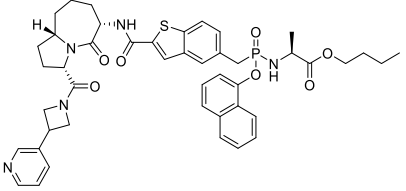
996	(((2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-(difluorometoxi)piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo		837.9 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.68 - 8.52 (m, 1H), 8.51 - 8.41 (m, 1H), 8.03 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 7.96 - 7.80 (m, 2H), 7.55 - 7.44 (m, 1H), 7.40 - 7.28 (m, 2H), 7.27 - 7.17 (m, 3H), 7.16 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 4.77 - 4.72 (m, 1H), 4.71 - 4.66 (m, 1H), 4.62 - 4.54 (m, 1H), 4.51 - 4.30 (m, 2H), 4.27 - 4.13 (m, 2H), 4.06 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 3.98 - 3.75 (m, 3H), 3.59 - 3.44 (m, 2H), 2.38 - 2.24 (m, 1H), 2.17 - 2.04 (m, 2H), 2.03 - 1.93 (m, 3H), 1.93 - 1.77 (m, 4H), 1.60 - 1.46 (m, 2H), 1.17 - 1.01 (m, 3H), 0.96 - 0.78 (m, 3H)
997	((R)-((S)-fluoro(2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-fluoropiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo		808.3 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.12 - 8.53 (m, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.95 - 7.77 (m, 3H), 7.58 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.26 - 7.19 (m, 2H), 7.14 - 7.06 (m, 3H), 6.04 - 5.88 (m, 1H), 5.10 - 4.83 (m, 1H), 4.79 - 4.61 (m,

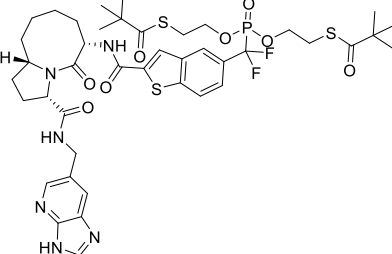
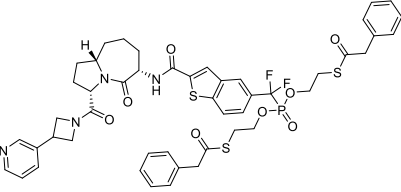
	((S)-((S)-fluoro(2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-fluoropiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo	CFTE-27A, Pico de SFC 1 se usó para síntesis y prueba biológica		2H), 4.60 - 4.51 (m, 1H), 4.49 - 4.22 (m, 2H), 4.22 - 4.01 (m, 4H), 4.00 - 3.91 (m, 1H), 3.74 - 3.59 (m, 1H), 2.11 - 1.99 (m, 5H), 1.98 - 1.72 (m, 5H), 1.68 - 1.58 (m, 2H), 1.31 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.94 - 0.89 (m, 3H)
998	((R)-((S)-fluoro(2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-fluoropiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo o ((S)-((S)-fluoro(2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-fluoropiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo	  CFTE-27B, Pico de SFC 2 se usó para síntesis y prueba biológica	808.3	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.17 - 8.61 (m, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.92 - 7.81 (m, 2H), 7.58 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.33 - 7.29 (m, 1H), 7.27 - 7.22 (m, 2H), 7.12 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 6.08 - 5.84 (m, 1H), 5.10 - 4.86 (m, 1H), 4.80 - 4.60 (m, 2H), 4.59 - 4.50 (m, 1H), 4.49 - 4.35 (m, 1H), 4.30 - 4.11 (m, 3H), 4.07 - 4.03 (m, 2H), 3.97 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 3.79 - 3.63 (m, 1H), 2.34 - 2.08 (m, 3H), 2.08 - 1.99 (m, 3H), 1.98 - 1.70 (m, 4H), 1.68 - 1.56 (m, 2H), 1.30 (d, J = 7.2 Hz, 3H),

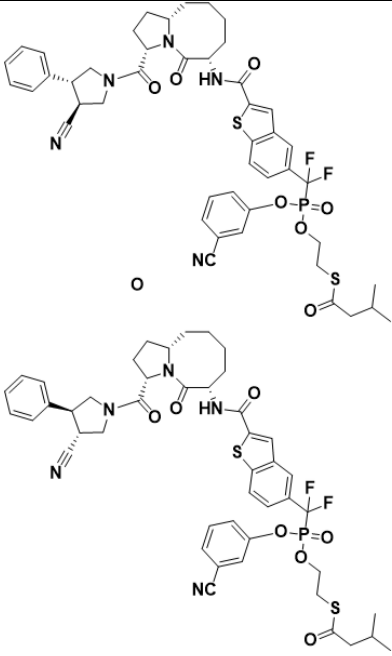
				0.94 – 0.89 (m, 3H)
999	((R)-((S)-fluoro(2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-metoxipiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo o ((S)-((S)-fluoro(2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-metoxipiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo	 o  CFTE-27B, Pico de SFC 2 se usó para síntesis y prueba biológica	820.2	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) 8.95 - 8.66 (m, 2H), 8.08 - 7.92 (m, 2H), 7.92 - 7.62 (m, 2H), 7.61 - 7.54 (m, 1H), 7.26 - 7.18 (m, 2H), 7.17 - 7.06 (m, 3H), 6.05 - 5.88 (m, 1H), 4.94 - 4.84 (m, 1H), 4.80 - 4.67 (m, 1H), 4.66 - 4.57 (m, 1H), 4.56 - 4.49 (m, 1H), 4.42 - 4.33 (m, 1H), 4.21 - 4.11 (m, 2H), 4.09 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 3H), 4.06 - 4.02 (m, 2H), 4.01 - 3.91 (m, 1H), 3.91 - 3.68 (m, 1H), 2.34 - 2.23 (m, 1H), 2.22 - 2.08 (m, 2H), 2.03 - 1.99 (m, 3H), 1.95 - 1.69 (m, 4H), 1.68 - 1.56 (m, 2H), 1.28 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 0.97 - 0.87 (m, 3H)

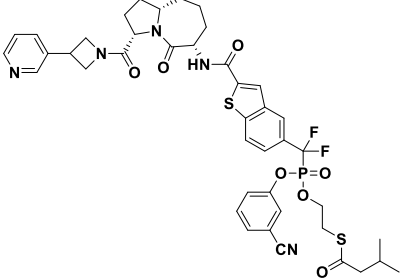
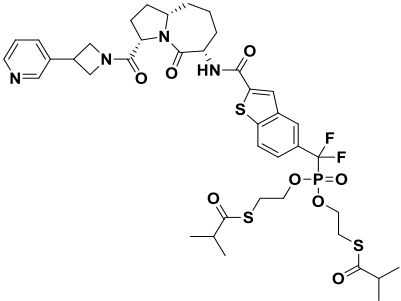
1000	((S)-((S)-fluoro(2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-metilpiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo o ((R)-((S)-fluoro(2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-metilpiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo	 CFTE-27B, Pico de SFC 2 se usó para síntesis y prueba biológica	804.3 ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.34 - 8.86 (m, 1H), 8.74 - 8.55 (m, 1H), 8.28 - 8.02 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.91 - 7.79 (m, 1H), 7.62 - 7.50 (m, 2H), 7.27 - 7.20 (m, 2H), 7.17 - 7.04 (m, 3H), 6.07 - 5.84 (m, 1H), 5.13 - 5.04 (m, 1H), 4.83 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.76 - 4.70 (m, 1H), 4.56 - 4.42 (m, 2H), 4.24 - 4.07 (m, 2H), 4.05 - 3.93 (m, 3H), 3.87 - 3.58 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.36 - 2.15 (m, 2H), 2.14 - 1.96 (m, 4H), 1.85 (d, J = 3.6 Hz, 3H), 1.65 - 1.59 (m, 2H), 1.46 - 1.39 (m, 1H), 1.33 - 1.25 (m, 3H), 0.97 - 0.86 (m, 3H)
1001	((S)-((S)-fluoro(2-(((3S,6S,8R,9aR)-8-metil-3-(3-(4-metilpiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo o		818.2 ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.31 - 8.88 (m, 1H), 8.76 - 8.56 (m, 1H), 8.24 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.89 - 7.81 (m, 1H), 7.66 - 7.54 (m, 2H), 7.27 - 7.21 (m, 2H), 7.15 - 7.04 (m, 3H),

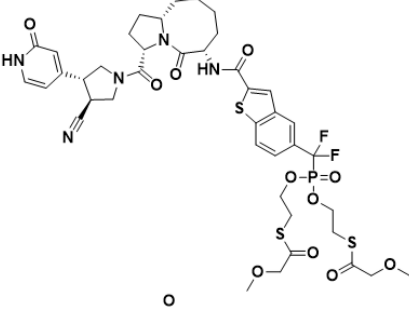
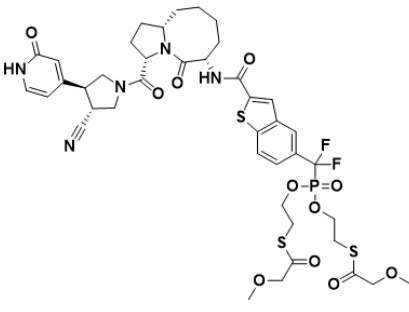
	((R)-((S)-fluoro(2-(((3S,6S,8R,9aR)-8-metil-3-(3-(4-metilpiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo	CFTE-27B, Pico de SFC 2 se usó para síntesis y prueba biológica		6.03 - 5.90 (m, 1H), 5.15 - 5.05 (m, 1H), 4.88 - 4.67 (m, 2H), 4.54 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 4.50 - 4.40 (m, 1H), 4.24 - 3.96 (m, 6H), 3.82 - 3.65 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.35 - 2.18 (m, 2H), 2.14 - 1.98 (m, 4H), 1.81 (t, J = 12.8 Hz, 1H), 1.70 - 1.58 (m, 3H), 1.57 - 1.42 (m, 1H), 1.34 - 1.26 (m, 3H), 1.07 - 0.99 (m, 3H), 0.96 - 0.86 (m, 3H)
1002	bis(2,2-dimetilpropanotioato) de S,S'-((((2-(((3S,6S,9aS)-3-(((3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)metil)carbamoil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)difluorometil)fosforil)bis(oxi))bis(etano-2,1-diilo))		921.5	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.32 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.18 - 8.09 (m, 1H), 8.02 - 7.92 (m, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.68 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.82 - 4.64 (m, 3H), 4.49 - 4.44 (m, 1H), 4.29 - 4.15 (m, 4H), 3.95 - 3.85 (m, 1H), 3.20 - 2.99 (m, 4H), 2.40 - 2.15 (m, 4H), 2.05 - 1.97 (m, 2H), 1.91 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 1.61 - 1.47 (m, 2H), 1.19 (d, J = 2.4 Hz, 18H)

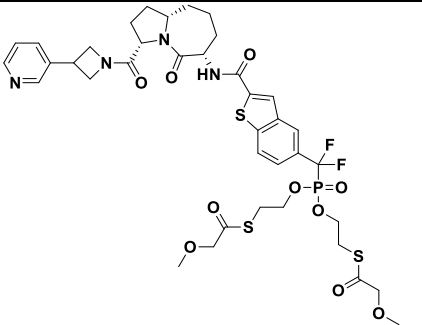
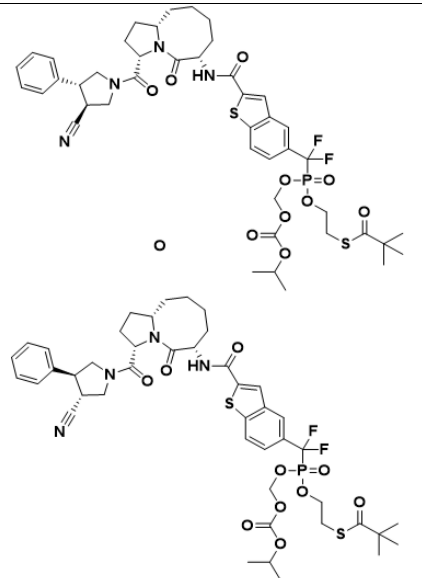
1003	(((2-(((3S,6S,9aS)-5-oxo-3-(3-(piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)octahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-prolinato de butilo		812.0 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.64 - 8.55 (m, 2H), 7.98 - 7.70 (m, 4H), 7.69 - 7.28 (m, 5H), 7.24 (s, 1H), 7.19 - 7.07 (m, 2H), 4.73 - 4.61 (m, 2H), 4.59 - 4.47 (m, 1H), 4.25 - 4.18 (m, 1H), 4.17 - 4.03 (m, 3H), 4.01 - 3.89 (m, 2H), 3.67 - 3.41 (m, 2H), 3.38 - 2.74 (m, 2H), 2.30 - 2.19 (m, 2H), 1.96 (t, J = 10.4 Hz, 2H), 1.91 - 1.79 (m, 4H), 1.76 - 1.68 (m, 2H), 1.66 - 1.49 (m, 6H), 1.47 - 1.23 (m, 4H), 0.93 (m, 3H)
1004	((naftalen-1-iloxi)((2-(((3S,6S,9aS)-5-oxo-3-(3-(piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)octahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosforil)-L-alaninato de butilo		836.1 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.92 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.48 - 8.09 (m, 1H), 7.95 - 7.68 (m, 6H), 7.64 - 7.58 (m, 1H), 7.54 - 7.40 (m, 3H), 7.39 - 7.28 (m, 2H), 4.81 - 4.66 (m, 3H), 4.56 - 4.45 (m, 2H), 4.26 - 4.11 (m, 2H), 3.97 - 3.89 (m, 3H), 3.67 - 3.53 (m, 3H), 2.34 - 2.14 (m, 2H), 2.13 - 2.00 (m, 4H), 1.99 - 1.72 (m,

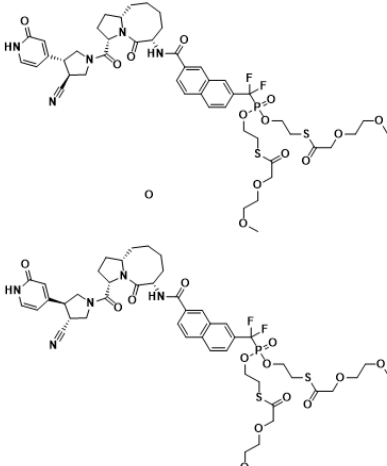
				4H), 1.54 - 1.40 (m, 2H), 1.34 - 1.21 (m, 2H), 1.20 - 1.14 (m, 2H), 1.07 - 0.99 (m, 1H), 0.92 - 0.83 (m, 3H)
1005	bis(2,2-dimetilpropanotioato) de S,S'-((((2-(((3S,6S,10aS)-3-(((3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)metil)carbamoil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)difluorometil)fosforil)bis(oxi))bis(etano-2,1-diilo))		935.5	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.34 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.24 - 5.11 (m, 1H), 4.82 - 4.80 (m, 1H), 4.58 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.41 - 4.33 (m, 1H), 4.30 - 4.08 (m, 5H), 3.18 - 3.04 (m, 4H), 2.42 - 2.30 (m, 1H), 2.28 - 2.14 (m, 2H), 2.12 - 1.98 (m, 2H), 1.98 - 1.90 (m, 2H), 1.75 - 1.49 (m, 5H), 1.20 (d, J = 11.6 Hz, 18H)
1006	bis(2-feniletanotioato) de S,S'-((((difluoro(2-(((3S,6S,9aS)-5-oxo-3-(3-(piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)octahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosforil)bis(oxi))bis(etano-2,1-diilo))		975.1	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.50 - 8.71 (m, 2H) 8.11 (d, J=8.00 Hz, 1H) 7.82 - 7.94 (m, 2H) 7.62 - 7.73 (m, 2H) 7.24 - 7.38 (m, 11H) 4.52 - 5.04 (m, 4H) 4.14 - 4.46 (m, 6H) 3.89 - 4.08 (m, 2H) 3.58 -

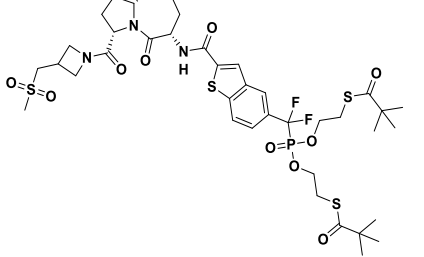
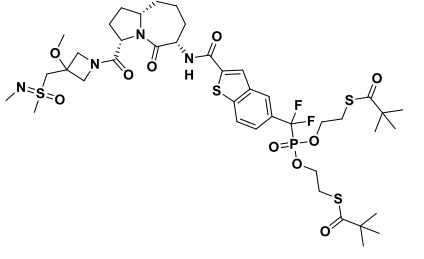
				3.69 (m, 4H) 2.89 - 3.18 (m, 4H) 2.15 - 2.31 (m, 2H) 1.90 - 2.12 (m, 6H) 1.71 - 1.84 (m, 2H)
1007	3-metilbutanotioato de S-(2-(((2-(((3S,6S,10aS)-3-((3R,4S)-3-ciano-4-fenilpirrolidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)difluorometil)(3-cianofenoxi)fosforil)oxi)etilo) O 3-metilbutanotioato de S-(2-(((2-(((3S,6S,10aS)-3-((3S,4R)-3-ciano-4-fenilpirrolidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)difluorometil)(3-cianofenoxi)fosforil)oxi)etilo)	 Pico de SFC 2 de bloque de construcción de pirrolidina se usó para síntesis y prueba biológica	916.1	¹ H NMR (400 MHz, ACETONITRIL O- <i>d</i> ₃) δ 8.19 - 8.12 (m, 1H), 8.08 - 7.95 (m, 2H), 7.82 - 7.75 (m, 0.6H), 7.73 - 7.67 (m, 0.4H), 7.67 - 7.61 (m, 1H), 7.60 - 7.55 (m, 1H), 7.54 - 7.43 (m, 3H), 7.43 - 7.28 (m, 5H), 5.09 - 4.99 (m, 1H), 4.64 - 4.55 (m, 1H), 4.41 - 4.21 (m, 4H), 4.10 - 4.02 (m, 0.6H), 4.02 - 3.94 (m, 0.4H), 3.82 - 3.75 (m, 0.4H), 3.74 - 3.32 (m, 3.6H), 3.17 - 3.09 (m, 2H), 2.42 - 2.36 (m, 2H), 2.35 - 2.17 (m, 2H), 2.12 - 1.97 (m, 5H), 1.90 - 1.52 (m, 6H), 0.88 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 6H).

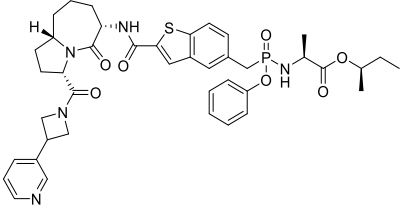
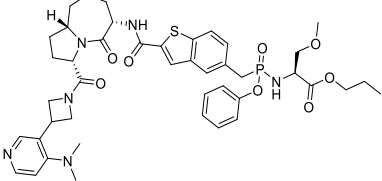
1008	3-metilbutanotioato de S-(2-(((3-cianofenoxi)(difluoro(2-(((3S,6S,9aS)-5-oxo-3-(3-(piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)octahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosforil)oxi)etilo)		864.1 ¹ H NMR (400 MHz, ACETONITRIL O- <i>d</i> ₃) δ 8.61 - 8.54 (m, 1H), 8.50 - 8.45 (m, 1H), 8.24 - 8.17 (m, 1H), 8.11 - 8.05 (m, 1H), 8.04 - 7.99 (m, 1H), 7.92 - 7.87 (m, 0.5H), 7.86 - 7.76 (m, 1.5H), 7.70 - 7.64 (m, 1H), 7.61 - 7.55 (m, 1H), 7.55 - 7.44 (m, 3H), 7.40 - 7.33 (m, 1H), 4.83 - 4.75 (m, 0.5H), 4.68 - 4.58 (m, 1.5H), 4.58 - 4.49 (m, 1H), 4.49 - 4.43 (m, 0.5H), 4.40 - 4.24 (m, 3H), 4.23 - 4.16 (m, 0.5H), 4.02 - 3.87 (m, 3H), 3.16 - 3.09 (m, 2H), 2.41 - 2.35 (m, 2H), 2.10 - 1.99 (m, 5H), 1.91 - 1.74 (m, 5H), 1.69 - 1.54 (m, 1H), 0.91 - 0.85 (m, 6H).
1009	bis(2-metilpropanotioato de S,S'-((((difluoro(2-(((3S,6S,9aS)-5-oxo-3-(3-(piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)octahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-		879.1 ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.62 - 8.53 (m, 1H), 8.45 (dd, <i>J</i> = 11.7, 4.4 Hz, 1H), 8.21 - 8.19 (m, 2H), 8.14 - 7.94 (m, 2H), 7.69 - 7.63 (m, 1H), 7.52 - 7.39 (m, 1H),

	il)metil)fosforil)bis(oxi))bis(etano-2,1-diilo))			4.99 - 4.88 (m, 1H), 4.80 - 4.68 (m, 1H), 4.63 - 4.47 (m, 2H), 4.45 - 4.15 (m, 5H), 4.13 - 3.96 (m, 3H), 3.22 - 3.10 (m, 4H), 2.80 - 2.65 (m, 2H), 2.38 - 2.25 (m, 1H), 2.21 - 1.79 (m, 9H), 1.18 - 1.11 (m, 12H).
1010	bis(2-metoxietanotioato) de S,S'-((((2-(((3S,6S,10aS)-3-(((3R,4S)-3-ciano-4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)pirrolidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrolo[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)difluorometil)fosforil)bis(oxi))bis(etano-2,1-diilo)) O bis(2-metoxietanotioato) de S,S'-((((2-(((3S,6S,10aS)-3-(((3S,4R)-3-ciano-4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)pirrolidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrolo[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)difluorometil)fosforil)bis(oxi))bis(etano-2,1-diilo))	  Pico de SFC 2 de bloque de construcción de pirrolidina se usó para síntesis y prueba biológica	952.0	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.23 - 8.18 (m, 1H), 8.18 - 8.13 (m, 1H), 8.12 - 8.05 (m, 1H), 7.69 - 7.61 (m, 1H), 7.45 (dd, J = 18.3, 6.8 Hz, 1H), 6.65 - 6.56 (m, 1H), 6.53 - 6.43 (m, 1H), 5.09 - 4.99 (m, 1H), 4.67 - 4.58 (m, 1H), 4.49 - 4.39 (m, 1H), 4.35 - 4.13 (m, 5H), 4.13 - 4.05 (m, 5H), 3.96 - 3.86 (m, 1H), 3.79 - 3.48 (m, 3H), 3.47 - 3.35 (m, 6H), 3.26 - 3.12 (m, 4H), 2.41 - 2.18 (m, 2H), 2.13 - 1.92 (m, 6H), 1.92 - 1.75 (m, 2H), 1.75 - 1.58 (m, 2H).

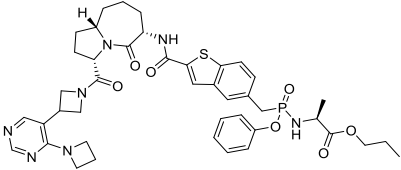
1011	bis(2-metoxietanotioato) de S,S'-((((difluoro(2-(((3S,6S,9aS)-5-oxo-3-(3-(piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)octahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosforil)bis(oxi))bis(etano-2,1-diilo))		883.0 ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.60 - 8.52 (m, 1H), 8.49 - 8.41 (m, 1H), 8.23 - 8.16 (m, 2H), 8.13 - 7.92 (m, 2H), 7.70 - 7.61 (m, 1H), 7.52 - 7.39 (m, 1H), 5.00 - 4.91 y 4.74 - 4.67 (m, 1H), 4.81 - 4.75 (m, 1H), 4.64 - 4.50 (m, 2H), 4.45 - 4.17 (m, 5H), 4.13 - 3.99 (m, 7H), 3.50 - 3.38 (m, 6H), 3.27 - 3.12 (m, 4H), 2.39 - 2.25 (m, 1H), 2.22 - 1.78 (m, 9H).
1012	2,2-dimetilpropanotioato de S-(2-((((2-(((3S,6S,10aS)-3-(((3R,4S)-3-ciano-4-fenilpirrolidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)difluorometil)(((isopropoxycarbonil)oxi)metoxi)fosforil)oxi)etilo) O 2,2-dimetilpropanotioato de S-(2-((((2-(((3S,6S,10aS)-3-(((3S,4R)-3-ciano-4-fenilpirrolidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)difluorometil)(((isop	 Pico de SFC 2 de bloque de construcción de pirrolidina se usó para síntesis y prueba biológica	931.1 ¹ H NMR (400 MHz, ACETONITRIL O- <i>d</i> ₃) δ 8.17 - 8.09 (m, 1H), 8.08 - 8.01 (m, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.74 - 7.55 (m, 2H), 7.45 - 7.21 (m, 5H), 5.72 - 5.49 (m, 2H), 5.11 - 4.96 (m, 1H), 4.94 - 4.77 (m, 1H), 4.59 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.44 - 4.23 (m, 2H), 4.22 - 3.92 (m, 3H), 3.85 - 3.30 (m, 4H), 3.07 (t, <i>J</i> = 6.5 Hz, 2H), 2.38 - 2.19 (m, 1H), 2.13 - 1.95 (m, 5H), 1.92 - 1.85 (m,

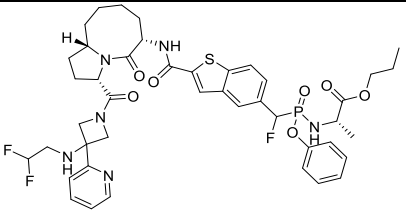
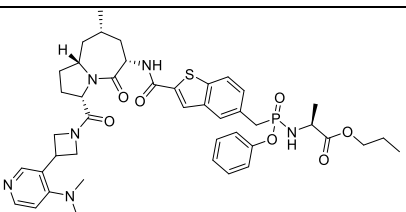
	ropoxicarbonil)oxi)metoxi)fosforil)oxi)etilo)			1H), 1.83 - 1.56 (m, 5H), 1.27 (d, $J = 6.1$ Hz, 6H), 1.16 (s, 9H).
1013	bis(2-(2-metoxietoxi)etanotioa to) de S,S'-((((7-(((3S,6S,10aS)-3-((3R,4S)-3-ciano-4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)pirrolidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrolo[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)naftalen-2-il)difluorometil)fosforil)bis(oxi))bis(etano-2,1-diilo)) O bis(2-(2-metoxietoxi)etanotioa to) de S,S'-((((7-(((3S,6S,10aS)-3-((3S,4R)-3-ciano-4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)pirrolidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrolo[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)naftalen-2-il)difluorometil)fosforil)bis(oxi))bis(etano-2,1-diilo))	 Pico de SFC 2 de bloque de construcción de pirrolidina se usó para síntesis y prueba biológica	1034.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.59 (s, 1H), 8.29 (br. s., 1H), 8.10 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J = 2.4$ Hz, 2H), 7.77 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.46 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.58 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 6.51 - 6.43 (m, 1H), 5.14 - 5.06 (m, 1H), 4.73 - 4.65 (m, 1H), 4.57 - 4.51 (m, 0.5H), 4.51 - 4.45 (m, 1H), 4.35 - 4.21 (m, 4H), 4.19 (s, 4H), 4.08 - 4.02 (m, 0.5H), 3.97 - 3.91 (m, 0.5H), 3.89 - 3.82 (m, 0.5H), 3.75 - 3.63 (m, 6H), 3.62 - 3.51 (m, 6H), 3.35 (s, 6H), 3.26 - 3.13 (m, 4H), 2.41 - 2.19 (m, 2H), 2.13 - 1.94 (m, 6H), 1.93 - 1.76 (m, 2H), 1.76 - 1.60 (m, 2H).

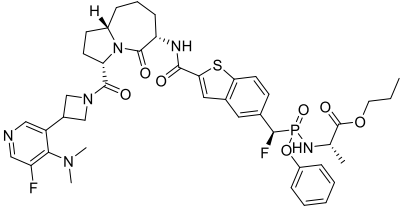
1014	bis(2,2-dimetilpropanotioato de S,S'-((((difluoro(2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-((metilsulfonil)metil)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosforil)bis(oxi)))bis(etano-2,1-diilo))		922.08 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.08 (s, 1H), 7.92 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.63 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 4.63 (s, 1H), 4.43 (d, <i>J</i> = 9.4 Hz, 2H), 4.17 (dt, <i>J</i> = 19.8, 6.9 Hz, 4H), 4.02 – 3.78 (m, 2H), 3.50 – 3.26 (m, 3H), 3.08 (q, <i>J</i> = 6.2 Hz, 3H), 2.95 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H), 2.28 – 2.13 (m, 2H), 1.94 (d, <i>J</i> = 33.2 Hz, 5H), 1.78 (s, 1H), 1.64 (d, <i>J</i> = 12.4 Hz, 6H), 1.20 (s, 18H).
1015	bis(2,2-dimetilpropanotioato de S,S'-((((2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-((N,S-dimetilsulfonimidoil)metil)-3-metoxiazetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)difluorometil)fosforil)bis(oxi)))bis(etano-2,1-diilo))		965.15 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.08 (s, 1H), 7.92 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.89 – 7.78 (m, 1H), 7.68 – 7.52 (m, 2H), 4.93 – 4.57 (m, 2H), 4.44 (t, <i>J</i> = 19.6 Hz, 2H), 4.16 (d, <i>J</i> = 24.1 Hz, 4H), 4.06 – 3.79 (m, 2H), 3.58 – 3.46 (m, 3H), 3.09 (s, 7H), 2.95 – 2.76 (m, 3H), 2.28 – 2.12 (m, 2H), 2.01 (s, 4H), 1.90 (s, 2H), 1.77 (s, 5H), 1.20 (s, 5H).

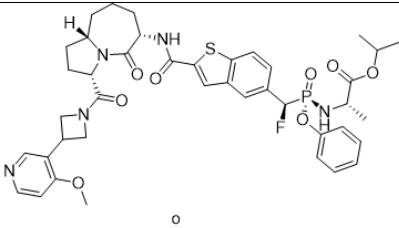
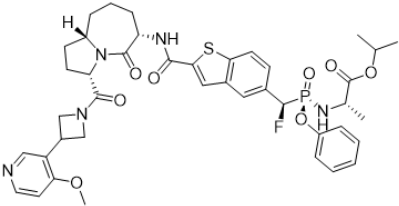
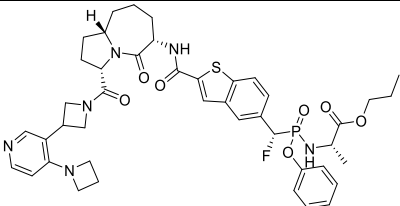
				(q, $J = 3.5$ Hz, 18H).
1016	(((2-(((3S,6S,9aS)-5-oxo-3-(3-(piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)octahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de (R)-sec-butilo		786.3	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.01 - 8.80 (m, 1H), 8.78 - 8.66 (m, 1H), 8.49 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.89 - 7.76 (m, 4H), 7.75 - 7.61 (m, 1H), 7.49 - 7.38 (m, 1H), 7.32 - 7.28 (m, 1H), 7.17 - 7.09 (m, 3H), 4.74 (s, 3H), 4.57 - 4.44 (m, 2H), 4.28 - 4.14 (m, 1H), 3.97 (m, 3H), 3.57 - 3.17 (m, 3H), 2.36 - 2.23 (m, 1H), 2.23 - 2.14 (m, 1H), 2.12 - 1.99 (m, 4H), 1.97 - 1.86 (m, 2H), 1.86 - 1.66 (m, 2H), 1.57 - 1.43 (m, 2H), 1.22 - 1.16 (m, 2H), 1.16 - 1.06 (m, 4H), 0.88 - 0.79 (m, 3H)
1017	N-(((2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-(dimetilamino)piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-O-metil-L-serinato de propilo		845.3	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.40 - 8.33 (m, 1H), 8.16 - 8.06 (m, 1H), 8.05 - 7.98 (m, 1H), 7.94 - 7.84 (m, 2H), 7.53 - 7.46 (m, 1H), 7.36 - 7.28 (m, 2H), 7.21 - 7.14 (m, 3H), 7.10 (dd, $J = 7.2, 18.4$ Hz, 1H), 4.78 - 4.67 (m, 2H),

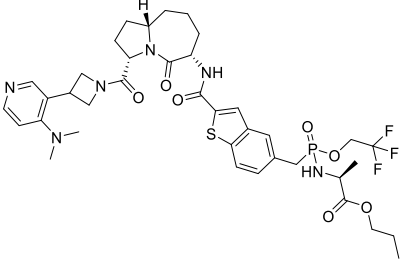
				4.58 - 4.49 (m, 2H), 4.49 - 4.40 (m, 1H), 4.37 - 4.29 (m, 1H), 4.12 - 4.04 (m, 2H), 4.02 - 3.89 (m, 3H), 3.61 (s, 1H), 3.58 - 3.49 (m, 2H), 3.39 - 3.33 (m, 1H), 3.17 - 3.14 (m, 9H), 2.37 - 2.26 (m, 1H), 2.20 - 2.06 (m, 2H), 2.04 - 1.90 (m, 4H), 1.89 - 1.78 (m, 3H), 1.62 - 1.48 (m, 2H), 0.92 - 0.80 (m, 3H)
1018	(((S)-fluoro(2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-((S)-2-(metoximetil)azetidina-1-il)pirimidin-5-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo		890.3	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.64 - 8.51 (m, 1H), 8.46 - 8.30 (m, 1H), 8.10 - 7.78 (m, 3H), 7.65 - 7.52 (m, 1H), 7.39 - 7.29 (m, 1H), 7.27 - 7.03 (m, 4H), 6.03-5.89 (m, 1H), 5.08 - 4.63 (m, 4H), 4.60 - 4.42 (m, 3H), 4.35 - 4.20 (m, 2H), 4.15 - 4.10 (m, 1H), 4.03 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 3.98 - 3.90 (m, 2H), 3.88 - 3.77 (m, 1H), 3.76 - 3.65 (m, 1H), 3.49 (t, J = 10.8 Hz, 1H), 3.45 - 3.27 (m, 3H), 2.65 - 2.42 (m, 2H), 2.31 - 2.12 (m, 2H),

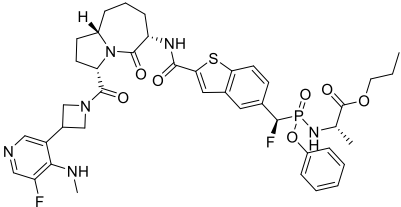
				2.04 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 1.99 - 1.87 (m, 2H), 1.82 (s, 2H), 1.66 - 1.58 (m, 1H), 1.57 - 1.46 (m, 1H), 1.43 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 1.38 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 1.30 - 1.25 (m, 2H), 1.02 - 0.72 (m, 3H)
1019	(((2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-(azetidin-1-il)pirimidin-5-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo		828.6	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.52 (dd, J = 0.8, 20.0 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.04 - 8.01 (m, 1H), 7.93 - 7.86 (m, 2H), 7.52 - 7.44 (m, 1H), 7.35 - 7.29 (m, 2H), 7.20 - 7.12 (m, 3H), 4.81 (s, 1H), 4.74 (dd, J = 3.2, 10.8 Hz, 1H), 4.61 - 4.51 (m, 5H), 4.41 - 4.27 (m, 2H), 4.11 - 4.04 (m, 3H), 3.97 - 3.90 (m, 2H), 3.89 - 3.82 (m, 1H), 3.58 - 3.47 (m, 2H), 2.54 - 2.45 (m, 2H), 2.35 - 2.27 (m, 1H), 2.18 - 2.07 (m, 2H), 2.05 - 1.83 (m, 7H), 1.58 - 1.50 (m, 2H), 1.15 - 1.07 (m, 3H), 0.90 - 0.83 (m, 3H)

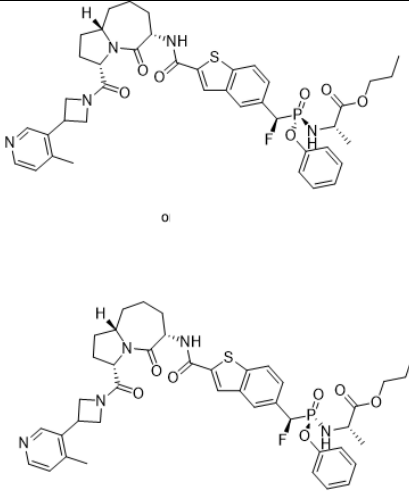
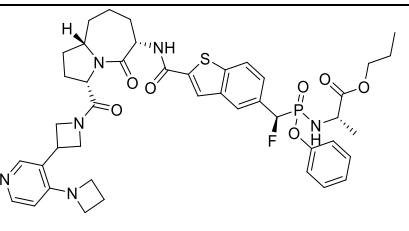
1020	(((2-(((3S,6S,10aS)-3-(3-((2,2-difluoroetil)amino)-3-(piridin-2-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrolo[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo		883.3 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.68 - 8.57 (m, 1H), 8.18 - 7.91 (m, 4H), 7.80 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.71 - 7.59 (m, 1H), 7.52 - 7.41 (m, 1H), 7.40 - 7.29 (m, 2H), 7.27 - 7.13 (m, 3H), 6.20 - 5.75 (m, 2H), 5.06 - 4.94 (m, 2H), 4.73 (s, 1H), 4.50 - 4.14 (m, 4H), 4.01 - 3.76 (m, 3H), 3.05 - 2.86 (m, 2H), 2.35 - 2.18 (m, 2H), 2.11 - 1.78 (m, 8H), 1.72 - 1.47 (m, 4H), 1.29 - 1.18 (m, 2H), 1.06 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 0.95 - 0.81 (m, 3H)
1021	(((2-(((3S,6S,8R,9aR)-3-(3-(4-(dimetilamino)piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-8-metil-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo		829.5 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.68 - 8.28 (m, 2H), 7.96 - 7.63 (m, 4H), 7.51 - 7.37 (m, 1H), 7.33 - 7.27 (m, 2H), 7.20 - 7.08 (m, 3H), 6.89 - 6.82 (m, 1H), 5.05 - 4.79 (m, 1H), 4.77 - 4.54 (m, 3H), 4.48 - 4.26 (m, 1H), 4.24 - 4.08 (m, 2H), 4.02 - 3.90 (m, 4H), 3.50 - 3.38 (m, 2H), 3.35 - 3.08 (m, 1H), 2.93 -

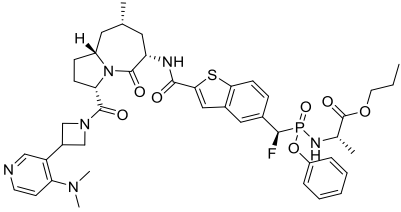
				2.83 (m, 6H), 2.33 - 2.25 (m, 1H), 2.18 - 1.99 (m, 5H), 1.82 - 1.65 (m, 2H), 1.63 - 1.47 (m, 3H), 1.20 - 1.12 (m, 3H), 1.05 - 0.99 (m, 3H), 0.95 - 0.85 (m, 3H)
1022	(((R)-2- (((3S,6S,9aS)-3-(3- (4-(dimetilamino)-5- fluoropiridin-3- il)azetidina-1- carbonil)-5- oxooctahidro-1H- pirrolo[1,2-a]azepin- 6- il)carbamoil)benzo[b] tiofen-5- il)fluorometil)(fenoxi)f osforil)-L-alaninato de propilo		851.5	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.83 - 8.50 (m, 1H), 8.47 - 8.33 (m, 1H), 8.04 - 7.79 (m, 3H), 7.67 - 7.59 (m, 1H), 7.59 - 7.46 (m, 1H), 7.39 - 7.29 (m, 1H), 7.25 - 7.17 (m, 1H), 7.15 - 7.04 (m, 2H), 6.08 - 5.85 (m, 1H), 5.11 - 4.92 (m, 1H), 4.86 - 4.63 (m, 2H), 4.53 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.48 - 4.28 (m, 1H), 4.21 - 4.09 (m, 1H), 4.08 - 4.03 (m, 2H), 4.02 - 3.97 (m, 2H), 3.65 - 3.53 (m, 2H), 3.12 - 3.05 (m, 6H), 2.35 - 2.25 (m, 1H), 2.24 - 2.15 (m, 1H), 2.13 - 1.97 (m, 4H), 1.96 - 1.90 (m, 1H), 1.85 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 1.81 - 1.66 (m, 1H), 1.66 - 1.55 (m, 2H), 1.31 - 1.12 (m,

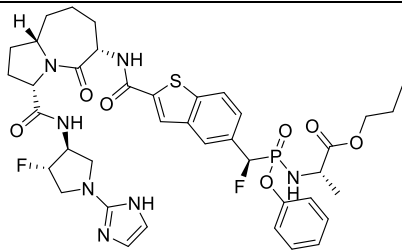
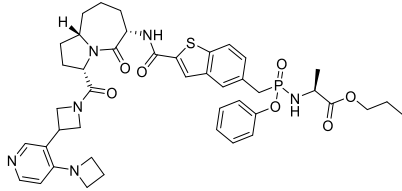
				3H), 0.95 - 0.87 (m, 3H)
1023	((S)-((R)-fluoro(2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-metoxipiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de isopropilo o ((R)-((R)-fluoro(2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-metoxipiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de isopropilo	  Bloque de construcción enlazador menos polar se usó en síntesis y prueba biológica	820.2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.61 (m, 2H), 8.12 - 8.04 (m, 2H), 7.97 (m, 1H), 7.67 - 7.54 (m, 2H), 7.33 (m, 2H), 7.24 - 7.15 (m, 3H), 6.19 - 5.96 (m, 1H), 4.95 - 4.90 (m, 1H), 4.78 - 4.71 (m, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.56 (m, 1H), 4.46 - 4.34 (m, 1H), 4.22 - 4.14 (m, 5H), 4.13 - 4.05 (m, 2H), 3.88 - 3.79 (m, 1H), 2.38 - 2.23 (m, 1H), 2.08 (m, 2H), 2.06 - 2.02 (m, 1H), 2.00 - 1.97 (m, 1H), 1.90 (s, 2H), 1.88 - 1.79 (m, 3H), 1.24 - 1.21 (m, 3H), 1.17 (t, J = 8.00 Hz, 6H)
1024	(((S)-2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-(azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo		845.4	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.32 - 8.21 (m, 1H), 8.15 - 8.06 (m, 2H), 8.04 - 7.93 (m, 2H), 7.65 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.40 - 7.29 (m, 2H), 7.26 - 7.13 (m, 3H), 6.57 - 6.46 (m, 1H), 6.19 - 5.97 (m, 1H), 4.78 - 4.72 (m, 1H), 4.66 - 4.52 (m, 3H),

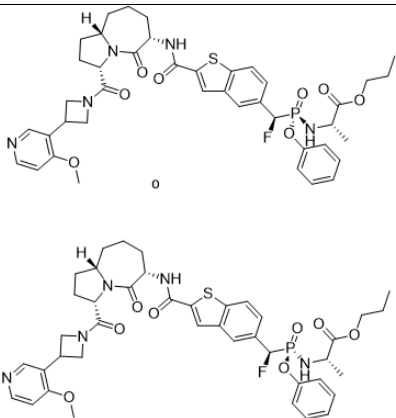
			4.51 - 4.41 (m, 3H), 4.41 - 4.29 (m, 2H), 4.23 - 4.14 (m, 1H), 4.13 - 4.04 (m, 2H), 3.97 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.87 - 3.74 (m, 1H), 2.58 - 2.43 (m, 2H), 2.38 - 2.26 (m, 1H), 2.20 - 2.07 (m, 2H), 2.06 - 1.97 (m, 2H), 1.97 - 1.94 (m, 2H), 1.90 - 1.78 (m, 3H), 1.61 - 1.52 (m, 2H), 1.09 - 1.07 (m, 3H), 0.88 (t, J = 7.2 Hz, 3H)
1025	(((2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-(dimetilamino)piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(2,2,2-trifluoroetoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo		821.3 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.76 - 8.49 (m, 1H), 8.31 - 8.22 (m, 1H), 7.92 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.76 - 7.61 (m, 1H), 7.41 - 7.29 (m, 1H), 6.94 - 6.84 (m, 1H), 4.92 - 4.79 (m, 1H), 4.77 - 4.60 (m, 2H), 4.52 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.47 - 4.33 (m, 2H), 4.29 - 4.24 (m, 1H), 4.22 (s, 1H), 4.11 - 4.05 (m, 1H), 4.04 - 3.87 (m, 4H), 3.54 - 3.42 (m, 1H), 3.40 - 3.24 (m, 2H), 3.14 (s, 3H),

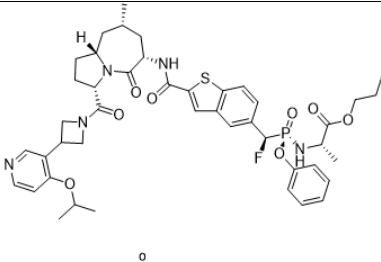
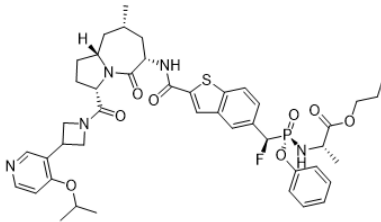
				3.09 (s, 3H), 2.35 - 2.24 (m, 1H), 2.22 - 2.14 (m, 1H), 2.13 - 2.05 (m, 2H), 2.04 - 1.98 (m, 2H), 1.95 - 1.74 (m, 4H), 1.67 - 1.58 (m, 2H), 1.37 - 1.24 (m, 3H), 0.91 (m, 3H)
1026	(((R)-fluoro(2- (((3S,6S,9aS)-3-(3- (5-fluoro-4- (metilamino)piridin-3- il)azetidina-1- carbonil)-5- oxooctahidro-1H- pirrolo[1,2-a]azepin- 6- il)carbamoil)benzo[b] tiofen-5- il)metil)(fenoxi)fosfori l)-L-alaninato de propilo		837.2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.41 - 8.28 (m, 1H), 8.18 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.12 - 8.04 (m, 2H), 8.02 - 7.95 (m, 1H), 7.71 - 7.61 (m, 1H), 7.39 - 7.29 (m, 2H), 7.23 - 7.13 (m, 3H), 6.19 - 6.01 (m, 1H), 5.00 - 4.90 (m, 1H), 4.80 - 4.67 (m, 2H), 4.63 - 4.48 (m, 2H), 4.46 - 4.28 (m, 1H), 4.13 - 4.00 (m, 2H), 3.98 - 3.86 (m, 2H), 3.85 - 3.79 (m, 1H), 3.29 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 2.38 - 2.25 (m, 1H), 2.18 - 2.05 (m, 2H), 2.03 - 1.75 (m, 7H), 1.62 - 1.45 (m, 2H), 1.29 - 1.18 (m, 3H), 0.97 - 0.80 (m, 3H)

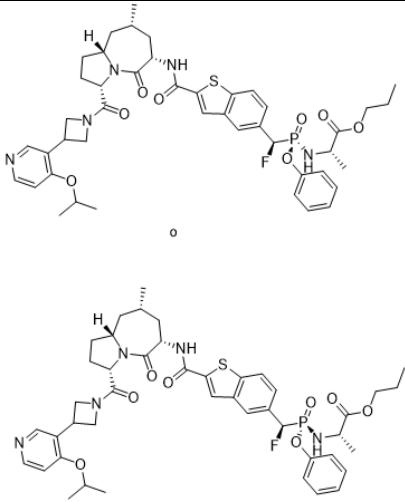
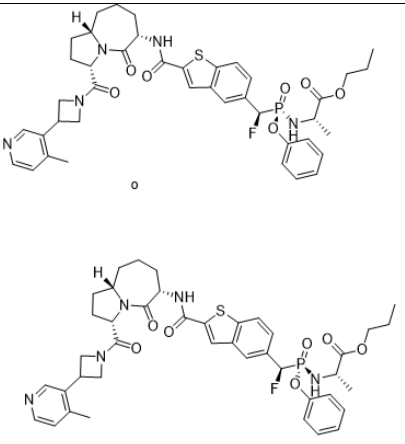
1027	((S)-((R)-fluoro(2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-metilpiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo o ((R)-((R)-fluoro(2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-metilpiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo	 CFTE-28A, Pico de SFC 2 se usó en síntesis y prueba biológica	804.3 ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.86 - 8.80 (m, 1H), 8.62 - 8.52 (m, 1H), 8.15 - 8.05 (m, 2H), 8.00 (d, J = 4.4, 8.3 Hz, 1H), 7.89 - 7.79 (m, 1H), 7.67 - 7.61 (m, 1H), 7.40 - 7.30 (m, 2H), 7.26 - 7.16 (m, 3H), 6.10 (s, 1H), 4.79 - 4.72 (m, 2H), 4.71 - 4.63 (m, 1H), 4.61 - 4.48 (m, 2H), 4.47 - 4.31 (m, 2H), 4.21 - 4.07 (m, 2H), 4.00 - 3.96 (m, 1H), 3.92 - 3.82 (m, 1H), 2.59 - 2.51 (m, 3H), 2.38 - 2.26 (m, 1H), 2.22 - 2.09 (m, 2H), 2.08 - 2.00 (m, 2H), 2.00 - 1.93 (m, 2H), 1.92 - 1.85 (m, 2H), 1.85 - 1.79 (m, 1H), 1.63 - 1.53 (m, 2H), 1.28 - 1.20 (m, 3H), 0.95 - 0.85 (m, 3H)
1028	((((R)-2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-(azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)(fenoxi)f		845.2 ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.68 - 8.39 (m, 1H), 7.89 - 7.80 (m, 2H), 8.15 - 7.78 (m, 2H), 7.67 - 7.56 (m, 1H), 7.26 (s, 2H), 7.17 - 7.01 (m, 3H), 6.32 - 6.10 (m, 1H),

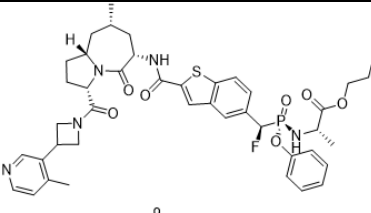
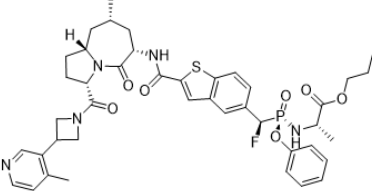
	osforil)-L-alaninato de propilo			6.08 - 5.90 (m, 1H), 5.05 - 4.86 (m, 1H), 4.83 - 4.65 (m, 1H), 4.59 - 4.46 (m, 2H), 4.45 - 4.19 (m, 5H), 4.11 - 4.00 (m, 3H), 4.00 - 3.92 (m, 2H), 3.84 (s, 1H), 2.54 (td, $J = 8.1, 16.7$ Hz, 2H), 2.33 - 2.14 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 2.00 - 1.88 (m, 2H), 1.87 - 1.66 (m, 3H), 1.63 - 1.55 (m, 2H), 1.33 - 1.29 (m, 3H), 0.95 - 0.84 (m, 3H)
1029	(((R)-2-(((3S,6S,8R,9aR)-3-(3-(4-(dimetilamino)piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-8-metil-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo		847.3	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.77 - 8.56 (m, 1H), 8.30 - 7.98 (m, 3H), 7.88 - 7.58 (m, 3H), 7.23 (s, 1H), 7.10 - 7.05 (m, 3H), 6.90 - 6.82 (m, 1H), 6.05 - 5.91 (m, 1H), 5.03 - 4.94 (m, 1H), 4.83 - 4.68 (m, 2H), 4.52 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H), 4.43 - 4.34 (m, 1H), 4.04 - 3.95 (m, 6H), 3.69 - 3.57 (m, 1H), 3.12 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 2.30 - 2.28 (m, 1H), 2.10 - 2.01 (m, 5H), 1.63 - 1.57 (m, 5H), 1.28 (t, $J =$

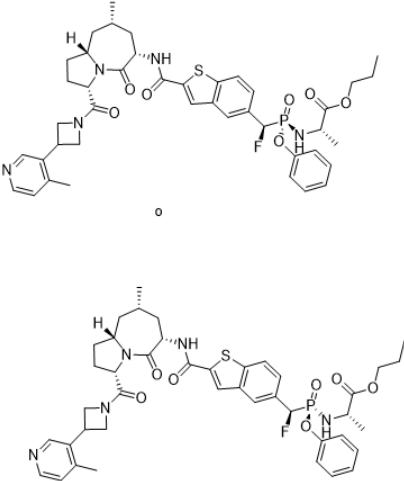
				7.2 Hz, 3H), 1.01 (d, J = 3.6 Hz, 3H), 0.90 (q, J = 6.8 Hz, 3H)
1030	((((R)-fluoro(2-(((3S,6S,9aS)-3-(((3S,4S)-4-fluoro-1-(1H-imidazol-2-il)pirrolidin-3-il)carbamoil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoksi)fosforil)-L-alaninato de propilo		826.3	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.09 - 8.05 (m, 2H), 8.01 - 7.96 (m, 1H), 7.67 - 7.62 (m, 1H), 7.36 - 7.31 (m, 2H), 7.22 - 7.15 (m, 3H), 6.95 (s, 2H), 6.19 - 5.99 (m, 1H), 5.33 - 5.14 (m, 1H), 4.72 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.63 - 4.59 (m, 1H), 4.45 - 4.42 (m, 1H), 4.11 - 4.04 (m, 1H), 3.99 - 3.73 (m, 6H), 3.64 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 2.34 - 2.23 (m, 1H), 2.15 - 1.82 (m, 9H), 1.60 - 1.48 (m, 2H), 1.25 - 1.19 (m, 3H), 0.91 - 0.83 (m, 3H)
1031	((((2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-(azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoksi)fosforil)-L-alaninato de propilo		827.3	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.26 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.04 - 8.00 (m, 1H), 7.96 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.92 - 7.84 (m, 2H), 7.53 - 7.46 (m, 1H), 7.35 - 7.28 (m, 2H), 7.20 - 7.13 (m, 3H), 6.51 (dd, J = 7.2, 10.8 Hz, 1H), 4.95 - 4.91 (m, 1H),

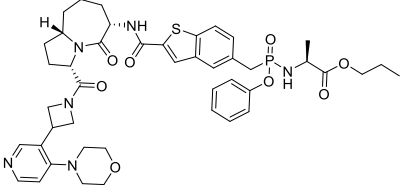
			4.74 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 4.62 - 4.52 (m, 3H), 4.49 - 4.37 (m, 3H), 4.35 - 4.30 (m, 1H), 4.21 - 4.14 (m, 1H), 4.10 - 4.05 (m, 2H), 3.95 - 3.90 (m, 2H), 3.89 - 3.81 (m, 1H), 3.57 - 3.46 (m, 2H), 2.56 - 2.46 (m, 2H), 2.34 - 2.27 (m, 1H), 2.15 - 2.06 (m, 2H), 2.01 - 1.82 (m, 7H), 1.58 - 1.50 (m, 2H), 1.14 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.09 (dd, $J = 4.8, 7.2$ Hz, 1H), 0.89 - 0.84 (m, 3H)
1032	((S)-((R)-fluoro(2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-metoxipiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo o ((R)-((R)-fluoro(2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-metoxipiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo	 CFTE-28B, Pico de SFC 1 se usó para síntesis y prueba biológica	820.2 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.72 - 8.60 (m, 2H), 8.13 - 8.03 (m, 2H), 8.01 - 7.95 (m, 1H), 7.69 - 7.55 (m, 2H), 7.39 - 7.30 (m, 2H), 7.22 - 7.13 (m, 3H), 6.19 - 6.02 (m, 1H), 4.78 - 4.71 (m, 1H), 4.66 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.60 - 4.51 (m, 1H), 4.49 - 4.41 (m, 1H), 4.40 - 4.32 (m, 1H), 4.23 - 4.14 (m, 5H), 4.09 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 3.97 - 3.88 (m, 1H), 3.86 -

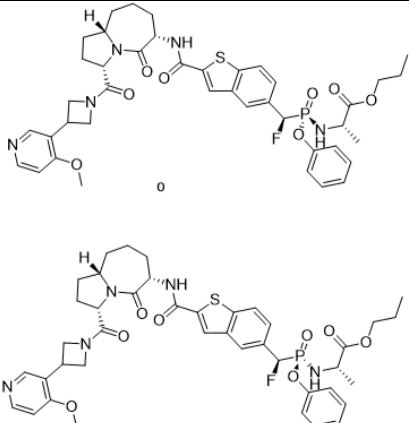
	l)-L-alaninato de propilo			3.77 (m, 2H), 2.38 - 2.26 (m, 1H), 2.20 - 2.06 (m, 2H), 2.05 - 1.96 (m, 2H), 1.95 - 1.89 (m, 2H), 1.88 - 1.77 (m, 3H), 1.57 - 1.45 (m, 2H), 1.21 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 0.90 - 0.80 (m, 3H)
1033	((R)-((R)-fluoro(2-(((3S,6S,8R,9aR)-3-(3-(4-isopropoxipiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-8-metil-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo o ((S)-((R)-fluoro(2-(((3S,6S,8R,9aR)-3-(3-(4-isopropoxipiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-8-metil-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo	  CFTE-28B, Pico de SFC 1 se usó para síntesis y prueba biológica	862.2	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.88 - 8.63 (m, 2H), 8.05 - 7.77 (m, 4H), 7.73 - 7.51 (m, 2H), 7.26 - 7.24 (m, 1H), 7.19 - 7.05 (m, 4H), 6.07 - 5.92 (m, 1H), 5.01 - 4.81 (m, 2H), 4.79 - 4.68 (m, 1H), 4.67 - 4.50 (m, 2H), 4.45 - 4.35 (m, 1H), 4.19 - 3.93 (m, 6H), 3.75 - 3.56 (m, 1H), 2.35 - 2.23 (m, 1H), 2.17 - 1.97 (m, 5H), 1.83 - 1.73 (m, 1H), 1.71 - 1.56 (m, 3H), 1.54 - 1.43 (m, 7H), 1.33 - 1.26 (m, 3H), 1.02 (t, J = 6.0 Hz, 3H), 0.95 - 0.86 (m, 3H)

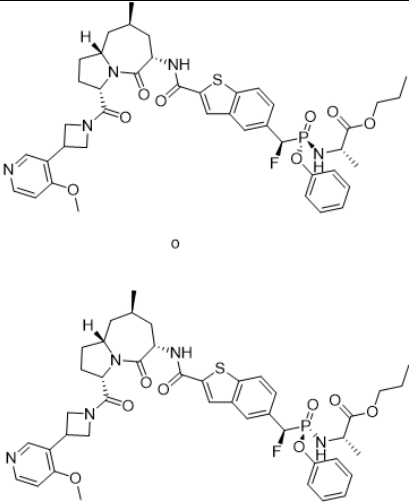
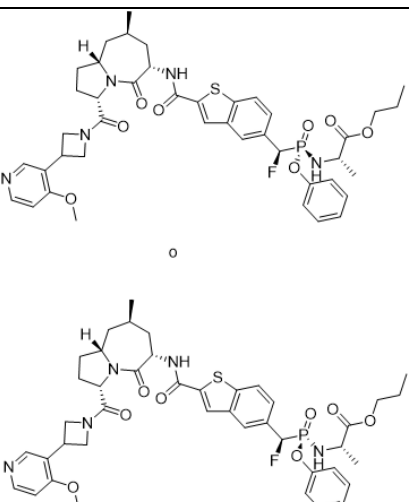
1034	((R)-((R)-fluoro(2-(((3S,6S,8R,9aR)-3-(3-(4-isopropoxipiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-8-metil-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo o ((S)-((R)-fluoro(2-(((3S,6S,8R,9aR)-3-(3-(4-isopropoxipiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-8-metil-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo	 CFTE-28A, Pico de SFC 2 se usó para síntesis y prueba biológica	862.3 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.92 - 8.57 (m, 2H), 8.09 - 7.77 (m, 4H), 7.70 - 7.46 (m, 2H), 7.39 - 7.31 (m, 2H), 7.23 - 7.08 (m, 2H), 6.04 - 5.84 (m, 1H), 5.01 - 4.82 (m, 2H), 4.79 - 4.69 (m, 1H), 4.66 - 4.52 (m, 2H), 4.44 - 4.34 (m, 1H), 4.16 - 3.95 (m, 6H), 3.80 - 3.65 (m, 1H), 2.35 - 2.24 (m, 1H), 2.17 - 1.97 (m, 5H), 1.82 - 1.73 (m, 1H), 1.71 - 1.57 (m, 3H), 1.48 (s, 6H), 1.45 - 1.38 (m, 1H), 1.13 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 1.02 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 3H), 0.95 - 0.83 (m, 3H)
1035	((R)-((R)-fluoro(2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-metilpiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo o ((S)-((R)-fluoro(2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-metilpiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-	 CFTE-28B, Pico de SFC 1 se usó para síntesis y prueba biológica	804.2 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.87 - 8.80 (m, 1H), 8.64 - 8.53 (m, 1H), 8.14 - 8.04 (m, 2H), 7.98 (d, <i>J</i> = 5.2, 8.3 Hz, 1H), 7.90 - 7.82 (m, 1H), 7.70 - 7.62 (m, 1H), 7.40 - 7.13 (m, 5H), 6.21 - 6.02 (m, 1H), 5.01 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.79 - 4.71 (m, 2H), 4.70 - 4.62 (m,

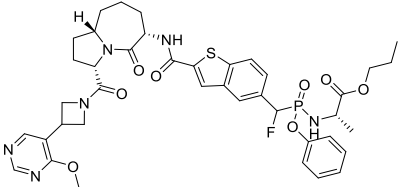
	oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo			¹ H), 4.61 - 4.52 (m, 2H), 4.50 - 4.41 (m, 1H), 4.40 - 4.31 (m, 1H), 4.17 (d, J = 6.8, 9.8 Hz, 1H), 4.14 - 4.06 (m, 1H), 3.88 - 3.79 (m, 2H), 2.60 - 2.52 (m, 3H), 2.37 - 2.28 (m, 1H), 2.22 - 2.14 (m, 1H), 2.14 - 2.06 (m, 2H), 2.02 (td, J = 5.8, 11.9 Hz, 2H), 1.97 - 1.91 (m, 2H), 1.90 - 1.85 (m, 2H), 1.84 - 1.79 (m, 2H), 1.57 - 1.46 (m, 2H), 1.21 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 0.95 - 0.81 (m, 3H)
1036	((S)-((R)-fluoro(2-(((3S,6S,8R,9aR)-8-metil-3-(3-(4-metilpiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo o ((R)-((R)-fluoro(2-(((3S,6S,8R,9aR)-8-metil-3-(3-(4-metilpiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]	 CFTE-28B, Pico de SFC 1 se usó para síntesis y prueba biológica 	818.4	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.24 - 8.91 (m, 1H), 8.69 - 8.57 (m, 1H), 8.19 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.90 - 7.81 (m, 1H), 7.65 - 7.54 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.17 - 7.03 (m, 3H), 6.12 - 5.88 (m, 1H), 5.08 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.82 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.75 - 4.70 (m, 1H), 4.54 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.47 (d, J =

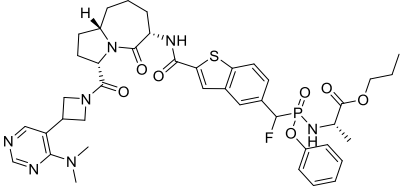
	tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo		8.8 Hz, 1H), 4.26 - 3.96 (m, 6H), 3.71 - 3.56 (m, 1H), 2.51 (d, J = 2.9 Hz, 3H), 2.36 - 2.26 (m, 1H), 2.22 - 1.98 (m, 5H), 1.85 - 1.76 (m, 1H), 1.71 - 1.45 (m, 4H), 1.32 - 1.26 (m, 3H), 1.02 (t, J = 5.6 Hz, 3H), 0.95 - 0.87 (m, 3H)
1037	((S)-((R)-fluoro(2-(((3S,6S,8R,9aR)-8-metil-3-(3-(4-metilpiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo o ((R)-((R)-fluoro(2-(((3S,6S,8R,9aR)-8-metil-3-(3-(4-metilpiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo	 CFTE-28A, Pico de SFC 2 se usó para síntesis y prueba biológica	818.2 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.20 - 8.91 (m, 1H), 8.70 - 8.58 (m, 1H), 8.19 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.06 - 7.92 (m, 2H), 7.89 - 7.82 (m, 1H), 7.67 - 7.48 (m, 3H), 7.38 - 7.31 (m, 2H), 7.25 - 7.16 (m, 2H), 6.02 - 5.86 (m, 1H), 5.12 - 5.04 (m, 1H), 4.82 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.75 - 4.71 (m, 1H), 4.56 - 4.53 (m, 1H), 4.47 - 4.43 (m, 1H), 4.29 - 4.20 (m, 1H), 4.09 - 3.98 (m, 5H), 3.81 - 3.67 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.35 - 2.26 (m, 1H), 2.22 - 2.11 (m, 1H), 2.09 - 1.96 (m, 4H), 1.84 - 1.76 (m, 1H), 1.73 - 1.58 (m,

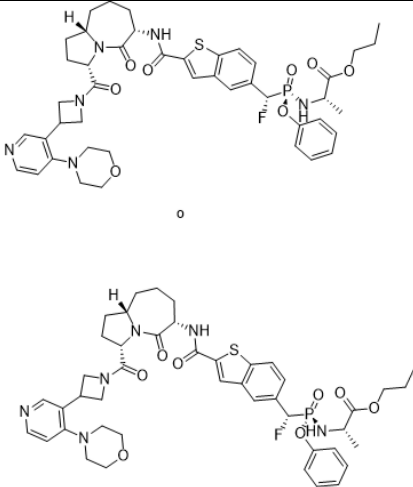
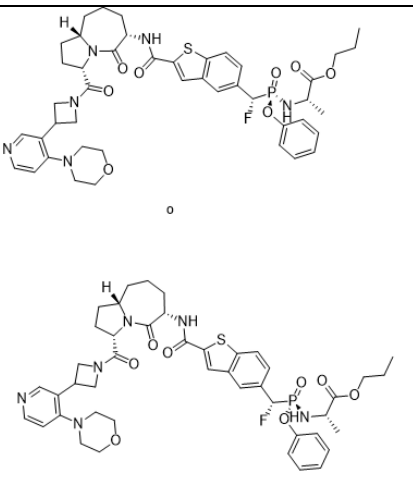
				3H), 1.56 - 1.42 (m, 1H), 1.17 - 1.11 (m, 3H), 1.05 - 0.99 (m, 3H), 0.93 - 0.87 (m, 3H)
1038	(((2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-morfolinopiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo		857.3	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.56 - 8.47 (m, 1H), 8.36 - 8.23 (m, 1H), 8.07 - 7.96 (m, 1H), 7.95 - 7.82 (m, 2H), 7.53 - 7.44 (m, 1H), 7.39 - 7.27 (m, 3H), 7.18 - 7.14 (m, 3H), 4.78 - 4.70 (m, 2H), 4.61 - 4.51 (m, 2H), 4.49 - 4.34 (m, 1H), 4.27 - 4.18 (m, 1H), 4.15 - 4.04 (m, 2H), 3.96 - 3.89 (m, 2H), 3.88 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 3.84 (d, J = 4.4 Hz, 4H), 3.59 - 3.45 (m, 2H), 3.41 (d, J = 4.8 Hz, 4H), 2.38 - 2.25 (m, 1H), 2.20 - 2.05 (m, 2H), 2.04 - 1.91 (m, 4H), 1.89 - 1.78 (m, 3H), 1.57 - 1.50 (m, 2H), 1.16 - 1.06 (m, 3H), 0.90 - 0.83 (m, 3H)

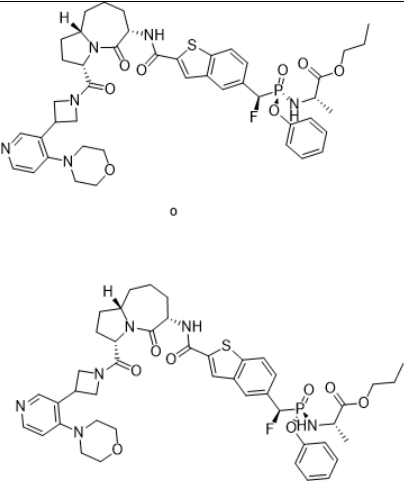
1039	((S)-((R)-fluoro(2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-metoxipiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo o ((R)-((R)-fluoro(2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-metoxipiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo	 CFTE-28A, Pico de SFC 2 se usó síntesis y prueba biológica	820.2 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.83 - 8.70 (m, 1H), 8.70 - 8.64 (m, 1H), 8.10 - 7.98 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.92 - 7.82 (m, 1H), 7.82 - 7.69 (m, 1H), 7.56 - 7.47 (m, 1H), 7.39 - 7.31 (m, 2H), 7.26 - 7.08 (m, 3H), 6.05 - 5.85 (m, 1H), 5.02 - 4.94 (m, 1H), 4.86 - 4.78 (m, 1H), 4.77 - 4.72 (m, 1H), 4.71 - 4.62 (m, 1H), 4.61 - 4.56 (m, 1H), 4.55 - 4.48 (m, 1H), 4.41 - 4.30 (m, 1H), 4.22 - 4.13 (m, 1H), 4.09 (d, J = 18.1 Hz, 3H), 4.05 - 3.99 (m, 4H), 3.99 - 3.90 (m, 1H), 2.34 - 2.22 (m, 1H), 2.21 - 2.09 (m, 1H), 2.09 - 1.97 (m, 4H), 1.94 - 1.78 (m, 3H), 1.77 - 1.67 (m, 1H), 1.66 - 1.56 (m, 2H), 1.22 - 1.07 (m, 3H), 0.99 - 0.81 (m, 3H)
--------------------	--	--	---

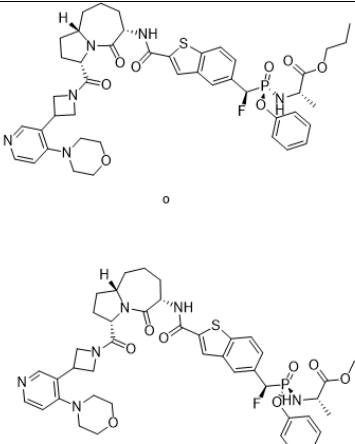
1040	((S)-((R)-fluoro(2-(((3S,6S,8S,9aR)-3-(3-(4-metoxipiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-8-metil-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo o ((R)-((R)-fluoro(2-(((3S,6S,8S,9aR)-3-(3-(4-metoxipiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-8-metil-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo	 CFTE-28B, Pico de SFC 1 se usó para síntesis y prueba biológica	834.2 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.85 - 8.59 (m, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.89 - 7.78 (m, 2H), 7.62 - 7.56 (m, 1H), 7.28 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 7.24 - 7.23 (m, 2H), 7.13 - 7.04 (m, 3H), 6.05 - 5.91 (m, 1H), 4.98 - 4.85 (m, 3H), 4.61 - 4.59 (m, 1H), 4.49 - 4.45 (m, 1H), 4.38 - 4.36 (m, 1H), 4.15 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 4.10 (s, 1H), 4.05 - 4.00 (m, 5H), 3.80 - 3.62 (m, 1H), 2.28 - 2.23 (m, 2H), 2.03 - 1.92 (m, 6H), 1.61 - 1.58 (m, 3H), 1.30 - 1.23 (m, 6H), 0.89 (t, <i>J</i> = 3.2 Hz, 3H)
1041	((S)-((R)-fluoro(2-(((3S,6S,8S,9aR)-3-(3-(4-metoxipiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-8-metil-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo o ((R)-((R)-fluoro(2-(((3S,6S,8S,9aR)-3-(3-(4-metoxipiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-8-metil-5-oxooctahidro-1H-	 CFTE-28A, Pico de SFC 2 se usó para síntesis y prueba biológica	834.3 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.84 - 8.64 (m, 2H), 7.99 - 7.90 (m, 2H), 7.80 - 7.78 (m, 1H), 7.64 - 7.51 (m, 1H), 7.35 - 7.31 (m, 2H), 7.24 - 7.23 (m, 2H), 7.19 - 7.18 (m, 2H), 5.99 - 5.85 (m, 1H), 4.97 - 4.85 (m, 2H), 4.60 - 4.58 (m, 1H), 4.49 - 4.45 (m, 1H), 4.34 (t, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H),

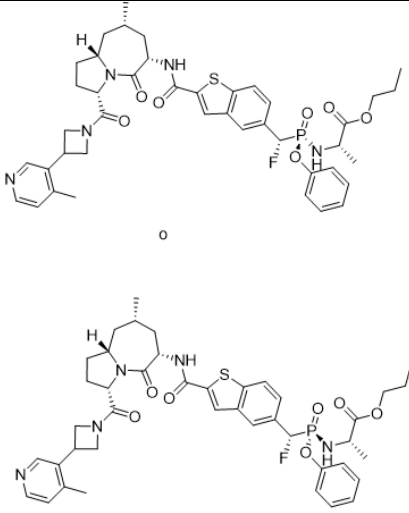
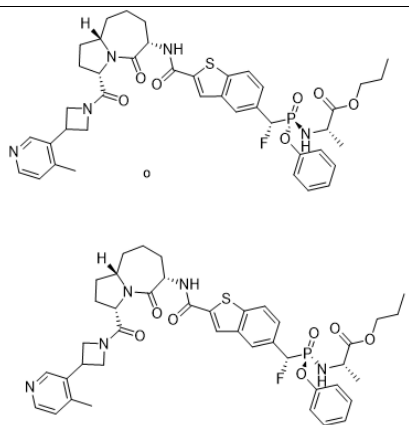
	pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo			4.16 - 4.14 (m, 2H), 4.08 - 4.02 (m, 7H), 3.93 - 3.73 (m, 1H), 2.30 - 2.24 (m, 2H), 2.06 - 2.01 (m, 6H), 1.61 - 1.58 (m, 3H), 1.30 - 1.23 (m, 3H), 1.14 (d, $J = 7.6$ Hz, 3H), 0.89 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)
1042	((fluoro(2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-metoxipirimidin-5-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo		821.2	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.83 - 8.75 (m, 1H), 8.73 - 8.65 (m, 1H), 8.52 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 8.32 - 8.19 (m, 1H), 8.14 - 7.99 (m, 2H), 7.65 - 7.56 (m, 1H), 7.42 - 7.29 (m, 2H), 7.27 - 7.07 (m, 3H), 6.27 - 6.17 (m, 1H), 6.15 - 6.05 (m, 1H), 4.56 - 4.50 (m, 2H), 4.67 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 4.48 - 4.29 (m, 1H), 4.07 - 3.97 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.93 - 3.86 (m, 2H), 3.72 - 3.70 (m, 1H), 3.86 - 3.58 (m, 1H), 2.23 - 2.14 (m, 1H), 2.05 - 1.93 (m, 2H), 1.87 - 1.66 (m, 7H), 1.52 - 1.37 (m, 2H), 1.18 - 1.11 (m, 2H), 0.98 - 0.90 (m,

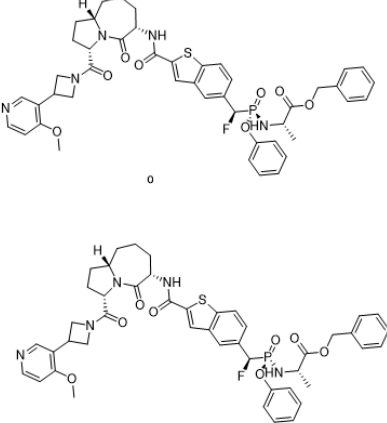
				1H), 0.86 - 0.74 (m, 3H)
1043	(((2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-(dimetilamino)pirimidin-5-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrololo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo		834.4	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) 8.63 - 8.49 (m, 1H), 8.40 - 8.28 (m, 1H), 8.17 - 8.04 (m, 2H), 8.04 - 7.93 (m, 1H), 7.66 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.40 - 7.28 (m, 2H), 7.26 - 7.11 (m, 3H), 6.20 - 5.98 (m, 1H), 4.74 (d, <i>J</i> = 10.8 Hz, 1H), 4.67 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.59 - 4.49 (m, 2H), 4.48 - 4.36 (m, 1H), 4.35 - 4.26 (m, 1H), 4.13 - 4.02 (m, 2H), 4.01 - 3.95 (m, 1H), 3.93 - 3.76 (m, 2H), 3.32 (s, 6H), 2.36 - 2.25 (m, 1H), 2.17 - 2.06 (m, 2H), 2.05 - 1.97 (m, 2H), 1.97 - 1.90 (m, 2H), 1.89 - 1.79 (m, 3H), 1.62 - 1.47 (m, 2H), 1.27 - 1.19 (m, 2H), 1.09 - 1.06 (m, 1H), 0.93 - 0.82 (m, 3H)

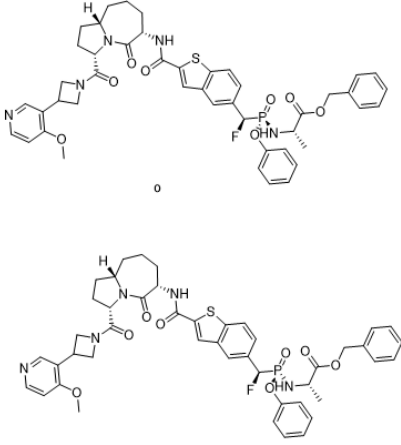
1044	((R)-((S)-fluoro(2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-morfolinopiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo o ((S)-((S)-fluoro(2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-morfolinopiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo	 CFTE-27B, Pico de SFC 2 se usó síntesis y prueba biológica	875.2 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.56 - 8.48 (m, 1H), 8.36 - 8.24 (m, 1H), 8.14 - 8.05 (m, 2H), 8.03 - 7.96 (m, 1H), 7.70 - 7.61 (m, 1H), 7.39 - 7.28 (m, 3H), 7.25 - 7.15 (m, 3H), 6.17 - 5.97 (m, 1H), 4.79 - 4.71 (m, 2H), 4.61 - 4.50 (m, 2H), 4.49 - 4.34 (m, 1H), 4.29 - 4.16 (m, 1H), 4.15 - 4.05 (m, 2H), 4.01 - 3.93 (m, 2H), 3.84 (d, J = 4.8 Hz, 4H), 3.82 - 3.76 (m, 1H), 3.41 (s, 4H), 2.39 - 2.26 (m, 1H), 2.20 - 2.06 (m, 2H), 2.05 - 1.90 (m, 4H), 1.90 - 1.78 (m, 3H), 1.61 - 1.52 (m, 2H), 1.09 - 1.07 (m, 3H), 0.91 - 0.86 (m, 3H)
1045	((R)-((S)-fluoro(2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-morfolinopiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo o		875.2 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.56 - 8.48 (m, 1H), 8.36 - 8.23 (m, 1H), 8.14 - 8.03 (m, 2H), 8.01 - 7.92 (m, 1H), 7.68 - 7.60 (m, 1H), 7.42 - 7.28 (m, 3H), 7.25 - 7.14 (m, 3H), 6.20 - 6.01 (m, 1H), 4.78 - 4.70 (m,

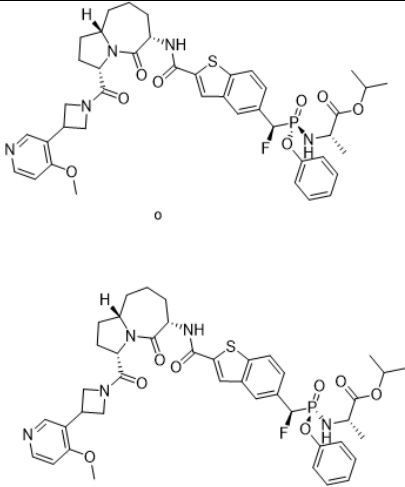
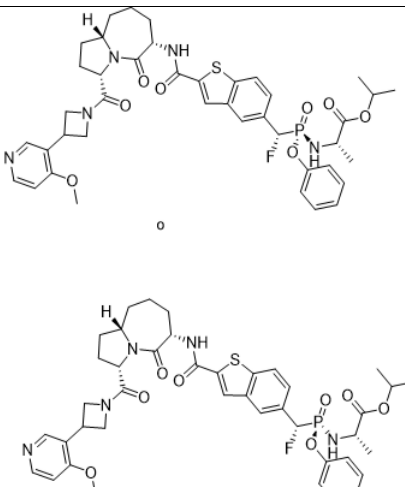
	((S)-((S)-fluoro(2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-morfolinopiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo	CFTE-27A, Pico de SFC 1 se usó síntesis y prueba biológica		2H), 4.60 - 4.50 (m, 2H), 4.49 - 4.34 (m, 1H), 4.30 - 4.17 (m, 1H), 4.15 - 4.05 (m, 2H), 4.01 - 3.87 (m, 3H), 3.87 - 3.78 (m, 4H), 3.41 (s, 4H), 2.39 - 2.26 (m, 1H), 2.19 - 2.07 (m, 2H), 2.04 - 1.90 (m, 4H), 1.90 - 1.78 (m, 3H), 1.62 - 1.48 (m, 2H), 1.23 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 0.93 - 0.82 (m, 3H)
1046	((R)-((R)-fluoro(2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-morfolinopiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo o ((S)-((R)-fluoro(2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-morfolinopiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo	 CFTE-28B, Pico de SFC 1 se usó para síntesis y prueba biológica	875.5	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.03 - 8.70 (m, 1H), 8.49 - 8.30 (m, 1H), 8.07 - 7.79 (m, 3H), 7.64 - 7.55 (m, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.15 - 7.06 (m, 3H), 7.02 - 6.95 (m, 1H), 6.07 - 5.90 (m, 1H), 5.12 - 4.95 (m, 1H), 4.86 - 4.61 (m, 2H), 4.55 - 4.48 (m, 1H), 4.46 - 4.34 (m, 1H), 4.18 - 4.06 (m, 2H), 4.05 - 3.93 (m, 4H), 3.92 - 3.82 (m, 4H), 3.66 - 3.57 (m, 1H), 3.30 - 3.24 (m, 1H), 3.20 - 3.15 (m, 2H), 2.34 - 2.26 (m, 1H),

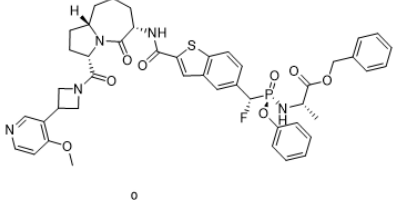
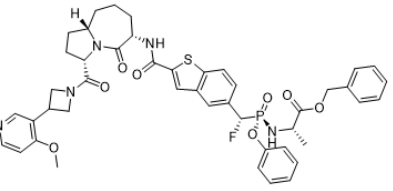
				2.25 - 2.16 (m, 1H), 2.12 - 1.97 (m, 4H), 1.95 - 1.71 (m, 4H), 1.65 - 1.55 (m, 2H), 1.33 - 1.25 (m, 3H), 0.90 (q, J = 7.2 Hz, 3H)
1047	((R)-((R)-fluoro(2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-morfolinopiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo o ((S)-((R)-fluoro(2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-morfolinopiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo	 CFTE-28A, Pico de SFC 2 se usó para síntesis y prueba biológica	875.4	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.00 - 8.68 (m, 1H), 8.53 - 8.27 (m, 1H), 8.06 - 7.78 (m, 3H), 7.67 - 7.49 (m, 1H), 7.40 - 7.31 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.19 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 7.10 - 7.01 (m, 1H), 6.03 - 5.85 (m, 1H), 5.11 - 4.93 (m, 1H), 4.84 - 4.64 (m, 2H), 4.55 - 4.49 (m, 1H), 4.42 - 4.34 (m, 1H), 4.16 - 4.10 (m, 1H), 4.09 - 4.02 (m, 3H), 4.01 - 3.95 (m, 1H), 3.92 - 3.85 (m, 4H), 3.77 - 3.77 (m, 1H), 3.33 - 3.06 (m, 4H), 2.34 - 2.24 (m, 1H), 2.23 - 2.13 (m, 1H), 2.12 - 1.96 (m, 4H), 1.94 - 1.69 (m, 4H), 1.68 - 1.55 (m, 2H), 1.15 (dd, J = 7.2, 14.8 Hz, 3H), 0.90 (dt, J = 4.0, 7.2 Hz, 3H)

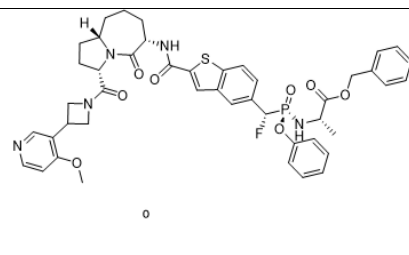
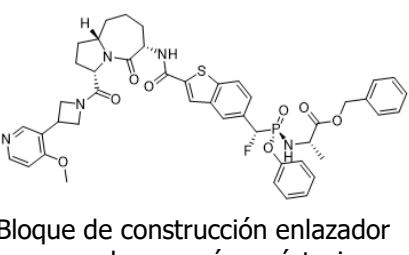
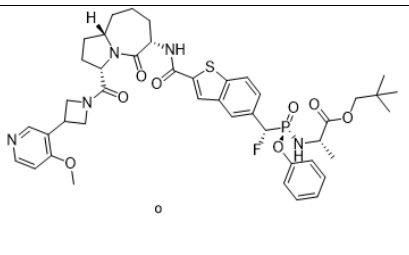
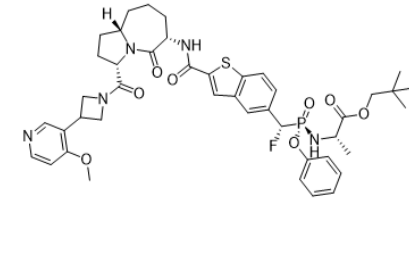
1048	((R)-((S)-fluoro(2-(((3S,6S,8R,9aR)-8-metil-3-(3-(4-metilpiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo o ((S)-((S)-fluoro(2-(((3S,6S,8R,9aR)-8-metil-3-(3-(4-metilpiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo	 CFTE-27A, Pico de SFC 1 se usó para síntesis y prueba biológica	818.4 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.26 - 8.91 (m, 1H), 8.71 - 8.59 (m, 1H), 8.22 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.87 - 7.80 (m, 1H), 7.67 - 7.51 (m, 3H), 7.39 - 7.30 (m, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.22 - 7.16 (m, 1H), 6.05 - 5.88 (m, 1H), 5.11 - 5.08 (m, 1H), 4.85 - 4.71 (m, 2H), 4.56 - 4.42 (m, 2H), 4.27 - 4.02 (m, 2H), 4.00 - 3.87 (m, 3H), 3.85 - 3.64 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.36 - 2.17 (m, 2H), 2.14 - 1.99 (m, 4H), 1.80 (t, <i>J</i> = 12.4 Hz, 1H), 1.73 - 1.60 (m, 1H), 1.58 - 1.45 (m, 3H), 1.27 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 1.05 - 0.99 (m, 3H), 0.86 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H)
1049	((S)-((S)-fluoro(2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-metilpiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo		804.2 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.28 - 8.86 (m, 1H), 8.74 - 8.54 (m, 1H), 8.27 - 8.01 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.88 - 7.79 (m, 1H), 7.67 - 7.52 (m, 2H), 7.40 - 7.29 (m, 2H), 7.27 - 7.12 (m,

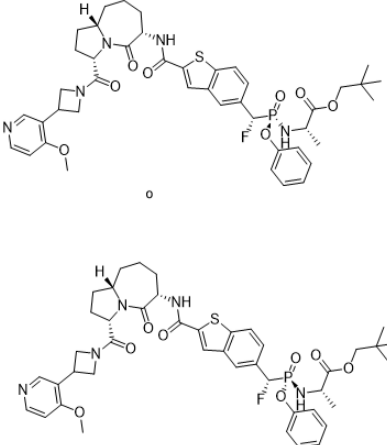
	o ((R)-((S)-fluoro(2- (((3S,6S,9aS)-3-(3- (4-metilpiridin-3- il)azetidina-1- carbonil)-5- oxooctahidro-1H- pirrolo[1,2-a]azepin- 6- il)carbamoil)benzo[b] tiofen-5- il)metil)(fenoxi)fosfori l)-L-alaninato de propilo	CFTE-27A, Pico de SFC 1 se usó para síntesis y prueba biológica		3H), 6.04 - 5.89 (m, 1H), 5.15 - 5.04 (m, 1H), 4.85 - 4.66 (m, 2H), 4.57 - 4.51 (m, 1H), 4.50 - 4.39 (m, 1H), 4.12 - 3.83 (m, 5H), 3.79 - 3.63 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.36 - 2.15 (m, 2H), 2.12 - 1.70 (m, 8H), 1.53 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.33 - 1.22 (m, 3H), 0.92 - 0.79 (m, 3H)
1050	(((S)-((R)-fluoro(2- (((3S,6S,9aS)-3-(3- (4-metoxipiridin-3- il)azetidina-1- carbonil)-5- oxooctahidro-1H- pirrolo[1,2-a]azepin- 6- il)carbamoil)benzo[b] tiofen-5- il)metil)(fenoxi)fosfori l)-L-alaninato de bencilo o ((R)-((R)-fluoro(2- (((3S,6S,9aS)-3-(3- (4-metoxipiridin-3- il)azetidina-1- carbonil)-5- oxooctahidro-1H- pirrolo[1,2-a]azepin- 6- il)carbamoil)benzo[b] tiofen-5- il)metil)(fenoxi)fosfori l)-L-alaninato de bencilo	 Bloque de construcción enlazador más polar se usó síntesis y prueba biológica	868.3	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.72 - 8.57 (m, 2H), 8.14 - 7.97 (m, 2H), 7.95 - 7.86 (m, 1H), 7.66 - 7.53 (m, 2H), 7.37 - 7.24 (m, 7H), 7.21 - 7.12 (m, 3H), 6.12 - 5.92 (m, 1H), 5.07 - 4.99 (m, 1H), 4.97 - 4.90 (m, 2H), 4.77 - 4.71 (m, 1H), 4.66 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.55 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.48 - 4.38 (m, 1H), 4.37 - 4.30 (m, 1H), 4.18 (s, 3H), 4.17 - 4.13 (m, 1H), 4.09 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.89 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 2.38 - 2.25 (m, 1H), 2.20 - 2.05 (m, 2H),

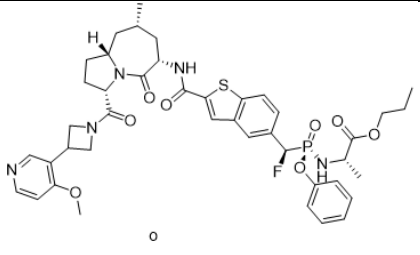
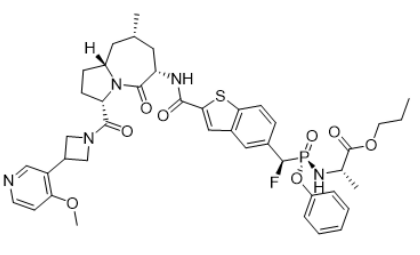
				2.04 - 1.90 (m, 4H), 1.89 - 1.77 (m, 3H), 1.22 (d, J = 7.2 Hz, 3H)
1051	((S)-((R)-fluoro(2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-metoxipiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de bencilo o ((R)-((R)-fluoro(2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-metoxipiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de bencilo	 Bloque de construcción enlazador menos polar se usó en síntesis y prueba biológica	868.3	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.78 - 8.65 (m, 1H), 8.07 - 7.89 (m, 2H), 7.87 - 7.77 (m, 1H), 7.55 - 7.45 (m, 1H), 7.38 - 7.29 (m, 6H), 7.28 - 7.27 (m, 1H), 7.27 - 7.25 (m, 2H), 7.25 - 7.22 (m, 1H), 7.19 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.04 - 5.83 (m, 1H), 5.13 (s, 2H), 5.01 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 4.80 - 4.67 (m, 1H), 4.67 - 4.59 (m, 1H), 4.54 (s, 1H), 4.42 - 4.34 (m, 1H), 4.26 - 4.17 (m, 1H), 4.16 - 4.10 (m, 3H), 4.08 - 4.03 (m, 1H), 4.00 - 3.92 (m, 1H), 3.88 - 3.75 (m, 1H), 2.32 - 2.25 (m, 1H), 2.23 - 2.10 (m, 2H), 2.03 (dd, J = 6.8, 12.0 Hz, 3H), 1.96 - 1.81 (m, 3H), 1.79 - 1.67 (m, 1H), 1.15 (t, J = 7.2 Hz, 3H)

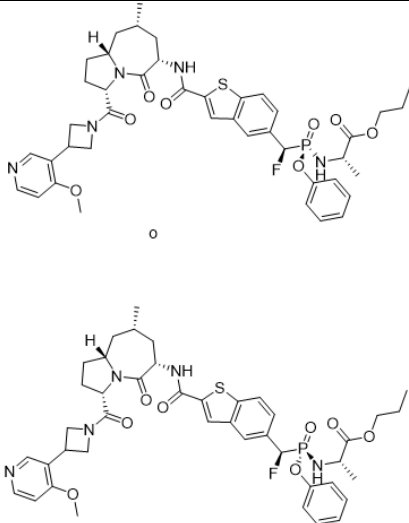
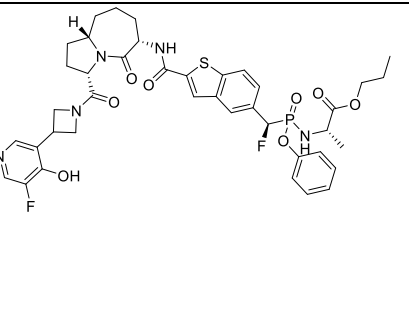
1052	((S)-((R)-fluoro(2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-metoxipiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de isopropilo o ((R)-((R)-fluoro(2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-metoxipiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de isopropilo	 Bloque de construcción enlazador más polar se usó en síntesis y prueba biológica	820.7 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.61 (m, 2H), 8.12 - 8.02 (m, 2H), 7.95 (m, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.36 - 7.28 (m, 2H), 7.16 (m, 3H), 6.25 - 5.98 (m, 1H), 4.95 - 4.87 (m, 1H), 4.77 - 4.70 (m, 1H), 4.64 (s, 1H), 4.58 - 4.52 (m, 1H), 4.45 - 4.35 (m, 1H), 4.18 (s, 6H), 4.10 - 4.03 (m, 1H), 3.86 - 3.75 (m, 1H), 2.36 - 2.25 (m, 1H), 2.16 - 2.05 (m, 2H), 2.04 - 1.94 (m, 3H), 1.94 - 1.87 (m, 2H), 1.84 (m, 2H), 1.23 - 1.15 (m, 6H), 1.12 - 1.06 (m, 3H)
1053	((S)-((S)-fluoro(2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-metoxipiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de isopropilo o ((R)-((S)-fluoro(2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-metoxipiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-	 Bloque de construcción enlazador menos polar se usó en síntesis y prueba biológica	820.4 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.73 - 8.52 (m, 2H), 8.13 - 8.02 (m, 2H), 8.01 - 7.91 (m, 1H), 7.68 - 7.54 (m, 2H), 7.42 - 7.27 (m, 2H), 7.18 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H), 6.22 - 5.98 (m, 1H), 4.78 - 4.71 (m, 1H), 4.68 - 4.62 (m, 1H), 4.56 - 4.53 (m, 1H), 4.50 - 4.41 (m, 1H), 4.40 - 4.25 (m, 1H), 4.19 (s, 5H),

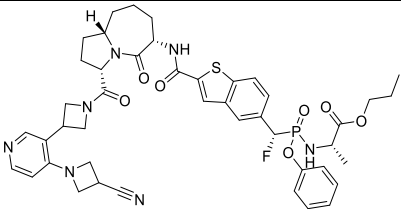
	6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de isopropilo		4.08 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 4.01 - 3.84 (m, 3H), 2.39 - 2.25 (m, 1H), 2.21 - 2.06 (m, 2H), 2.02 - 1.98 (m, 1H), 1.96 - 1.91 (m, 2H), 1.90 - 1.79 (m, 3H), 1.62 - 1.46 (m, 2H), 1.38 - 1.36 (m, 1H), 1.24 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.94 - 0.81 (m, 3H)
1054	((R)-((S)-fluoro(2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-metoxipiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de bencilo o ((S)-((S)-fluoro(2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-metoxipiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de bencilo	  Bloque de construcción enlazador más polar se usó en síntesis y prueba biológica	868.2 ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.02 - 8.67 (m, 2H), 8.13 - 7.93 (m, 2H), 7.89 - 7.79 (m, 1H), 7.60 - 7.52 (m, 1H), 7.41 - 7.27 (m, 6H), 7.22 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.17 - 7.05 (m, 3H), 6.02 - 5.85 (m, 1H), 5.19 - 5.05 (m, 2H), 5.04 - 4.90 (m, 1H), 4.83 - 4.70 (m, 1H), 4.68 - 4.58 (m, 1H), 4.54 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.43 - 4.33 (m, 1H), 4.25 - 4.18 (m, 1H), 4.11 (d, $J = 3.0$ Hz, 3H), 4.08 - 4.02 (m, 1H), 3.96 (s, 1H), 3.76 - 3.64 (m, 1H), 2.34 - 2.22 (m, 1H), 2.20 - 1.97 (m, 5H), 1.95 - 1.66 (m,

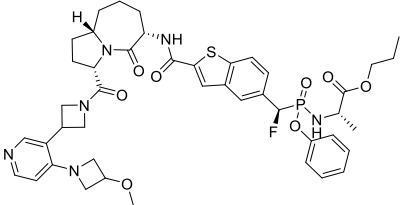
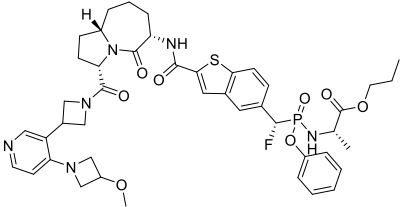
				4H), 1.31 (d, J = 7.2 Hz, 3H)
1055	((R)-((S)-fluoro(2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-metoxipiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de bencilo o ((S)-((S)-fluoro(2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-metoxipiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de bencilo	  Bloque de construcción enlazador menos polar se usó en síntesis y prueba biológica	868.5	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.88 - 8.38 (m, 2H), 8.06 - 7.89 (m, 2H), 7.84 - 7.61 (m, 2H), 7.51 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.43 - 7.27 (m, 5H), 7.24 (d, J = 7.6 Hz, 4H), 7.02 - 6.98 (m, 1H), 6.07 - 5.84 (m, 1H), 5.11 - 4.97 (m, 2H), 4.96 - 4.82 (m, 1H), 4.79 - 4.64 (m, 1H), 4.62 - 4.47 (m, 2H), 4.42 - 4.27 (m, 1H), 4.22 - 4.11 (m, 1H), 4.05 - 3.97 (m, 3H), 3.97 - 3.83 (m, 2H), 3.80 - 3.63 (m, 1H), 2.33 - 2.21 (m, 1H), 2.21 - 1.98 (m, 5H), 1.98 - 1.60 (m, 4H), 1.28 - 1.26 (m, 3H)
1056	((R)-((S)-fluoro(2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-metoxipiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de neopentilo o ((S)-((S)-fluoro(2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-metoxipiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de neopentilo	 	848.3	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.71 - 8.57 (m, 2H), 8.13 - 8.05 (m, 2H), 8.03 - 7.97 (m, 1H), 7.68 - 7.58 (m, 2H), 7.35 - 7.28 (m, 2H), 7.24 - 7.13 (m, 3H), 6.15 - 6.00 (m, 1H), 4.78 - 4.71 (m, 2H), 4.66 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.55 (dt, J =

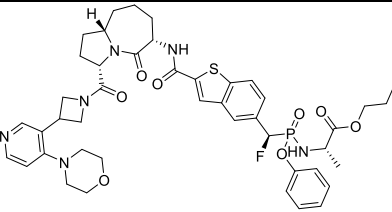
	il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de neopentilo	Bloque de construcción enlazador más polar se usó en síntesis y prueba biológica		4.8, 8.0 Hz, 1H), 4.46 - 4.34 (m, 1H), 4.20 (d, J = 2.8 Hz, 3H), 4.19 - 4.14 (m, 2H), 4.13 - 4.04 (m, 1H), 3.90 - 3.81 (m, 1H), 3.80 - 3.70 (m, 2H), 2.37 - 2.25 (m, 1H), 2.18 - 2.06 (m, 2H), 2.05 - 1.91 (m, 4H), 1.90 - 1.79 (m, 3H), 1.11 (dd, J = 4.0, 7.2 Hz, 3H), 0.89 (s, 9H)
1057	((R)-((S)-fluoro(2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-metoxipiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de neopentilo o ((S)-((S)-fluoro(2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-metoxipiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de neopentilo	 Bloque de construcción enlazador menos polar se usó en síntesis y prueba biológica	848.4	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.71 - 8.58 (m, 2H), 8.15 - 8.04 (m, 2H), 8.02 - 7.92 (m, 1H), 7.67 - 7.57 (m, 2H), 7.39 - 7.31 (m, 2H), 7.26 - 7.13 (m, 3H), 6.19 - 6.03 (m, 1H), 4.90 (s, 1H), 4.78 - 4.72 (m, 1H), 4.65 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.56 (dt, J = 4.8, 8.4 Hz, 1H), 4.46 - 4.33 (m, 1H), 4.23 - 4.15 (m, 5H), 4.08 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 3.93 - 3.85 (m, 1H), 3.80 - 3.73 (m, 1H), 3.62 - 3.54 (m, 1H), 2.37 - 2.26 (m, 1H), 2.19 - 2.05 (m,

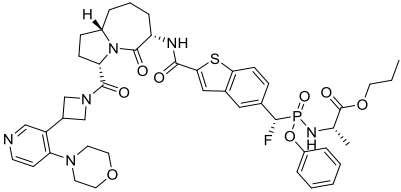
				2H), 2.04 - 1.90 (m, 4H), 1.89 - 1.78 (m, 3H), 1.25 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 0.86 (d, J = 2.4 Hz, 9H)
1058	((R)-((R)-fluoro(2-(((3S,6S,8R,9aR)-3-(3-(4-metoxipiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-8-metil-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo o ((S)-((R)-fluoro(2-(((3S,6S,8R,9aR)-3-(3-(4-metoxipiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-8-metil-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo	  CFTE-28B, Pico de SFC 1 se usó en síntesis y prueba biológica	834.4	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.95 - 8.67 (m, 2H), 8.02 - 7.80 (m, 3H), 7.68 - 7.56 (m, 1H), 7.30 - 7.25 (m, 3H), 7.25 - 7.20 (m, 1H), 7.19 - 7.05 (m, 3H), 6.10 - 5.88 (m, 1H), 5.02 - 4.89 (m, 1H), 4.79 - 4.68 (m, 1H), 4.64 - 4.58 (m, 1H), 4.55 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.41 - 4.34 (m, 1H), 4.23 - 4.15 (m, 1H), 4.14 - 4.09 (m, 3H), 4.07 - 3.93 (m, 4H), 3.73 - 3.55 (m, 1H), 2.35 - 2.24 (m, 1H), 2.19 - 1.92 (m, 5H), 1.84 - 1.71 (m, 1H), 1.71 - 1.42 (m, 4H), 1.36 - 1.23 (m, 3H), 1.07 - 0.98 (m, 3H), 0.96 - 0.83 (m, 3H)

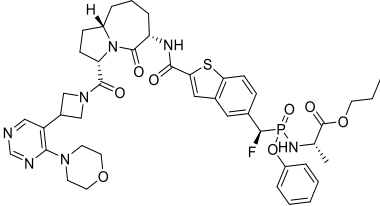
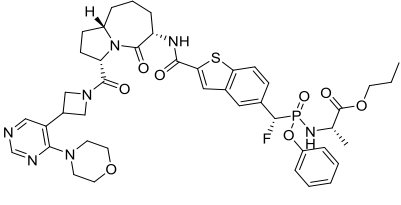
1059	((R)-((R)-fluoro(2-(((3S,6S,8R,9aR)-3-(3-(4-metoxipiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-8-metil-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)propilo fosforil)-L-alaninato de o ((S)-((R)-fluoro(2-(((3S,6S,8R,9aR)-3-(3-(4-metoxipiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-8-metil-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo	 CFTE-28A, Pico de SFC 2 se usó en síntesis y prueba biológica	834.3 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.91 - 8.67 (m, 2H), 8.02 - 7.81 (m, 3H), 7.68 - 7.51 (m, 1H), 7.40 - 7.31 (m, 2H), 7.29 - 7.25 (m, 3H), 7.23 - 7.15 (m, 2H), 6.03 - 5.86 (m, 1H), 5.02 - 4.89 (m, 1H), 4.79 - 4.69 (m, 1H), 4.65 - 4.58 (m, 1H), 4.55 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.41 - 4.34 (m, 1H), 4.23 - 4.16 (m, 1H), 4.14 - 4.03 (m, 6H), 4.00 - 3.92 (m, 1H), 3.84 - 3.65 (m, 1H), 2.35 - 2.23 (m, 1H), 2.18 - 1.91 (m, 5H), 1.84 - 1.73 (m, 1H), 1.71 - 1.43 (m, 4H), 1.20 - 1.09 (m, 3H), 1.06 - 0.98 (m, 3H), 0.94 - 0.84 (m, 3H)
1060	((R)-fluoro(2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(5-fluoro-4-hidroxipiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo		824.5 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.13 - 8.04 (m, 2H), 8.02 - 7.93 (m, 2H), 7.91 - 7.77 (m, 1H), 7.68 - 7.61 (m, 1H), 7.37 - 7.29 (m, 2H), 7.22 - 7.13 (m, 3H), 6.19 - 6.01 (m, 1H), 4.79 - 4.72 (m, 2H), 4.66 - 4.52 (m, 2H), 4.51 -

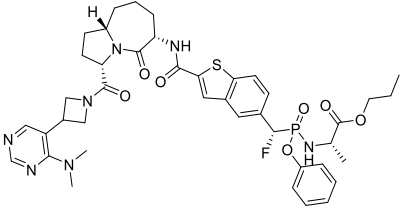
				4.41 (m, 1H), 4.39 - 4.31 (m, 1H), 4.10 - 3.98 (m, 2H), 3.95 - 3.87 (m, 1H), 3.86 - 3.78 (m, 2H), 2.35 - 2.25 (m, 1H), 2.18 - 2.05 (m, 2H), 2.04 - 1.87 (m, 5H), 1.87 - 1.77 (m, 2H), 1.55 - 1.44 (m, 2H), 1.21 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 0.90 - 0.81 (m, 3H)
1061	(((S)-2- (((3S,6S,9aS)-3-(3- (4-(3-cianoazetidin-1- il)piridin-3- il)azetidina-1- carbonil)-5- oxooctahidro-1H- pirrolo[1,2-a]azepin- 6- il)carbamoil)benzo[b] tiofen-5- il)fluorometil)(fenoxi)f osforil)-L-alaninato de propilo		870.5	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.46 - 8.37 (m, 1H), 8.19 - 8.07 (m, 3H), 8.05 - 7.96 (m, 1H), 7.71 - 7.63 (m, 1H), 7.40 - 7.30 (m, 2H), 7.30 - 7.12 (m, 3H), 6.70 - 6.60 (m, 1H), 6.22 - 6.00 (m, 1H), 4.75 (t, J = 12.0 Hz, 3H), 4.70 - 4.64 (m, 2H), 4.64 - 4.59 (m, 1H), 4.59 - 4.54 (m, 1H), 4.54 - 4.18 (m, 2H), 4.17 - 4.06 (m, 3H), 4.02 - 3.92 (m, 3H), 3.91 - 3.90 (m, 1H), 2.39 - 2.28 (m, 1H), 2.21 - 2.08 (m, 2H), 2.08 - 1.93 (m, 4H), 1.92 - 1.82 (m, 3H), 1.64 - 1.51 (m, 2H), 1.25 (d, J =

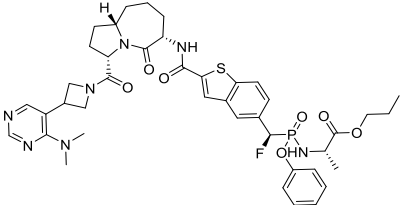
				7.2 Hz, 1H), 1.13 - 1.07 (m, 2H), 0.94 - 0.85 (m, 3H)
1062	(((R)-fluoro(2- (((3S,6S,9aS)-3-(3- (4-(3-metoxiazetidin- 1-il)piridin-3- il)azetidina-1- carbonil)-5- oxooctahidro-1H- pirrolo[1,2-a]azepin- 6- il)carbamoil)benzo[b] tiofen-5- il)metil)(fenoxi)fosfori l)-L-alaninato de propilo		875.4	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.31 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.15 - 7.92 (m, 4H), 7.69 - 7.61 (m, 1H), 7.38 - 7.28 (m, 2H), 7.24 - 7.12 (m, 3H), 6.58 (dd, J = 7.2, 12.0 Hz, 1H), 6.19 - 5.99 (m, 1H), 4.87 (s, 1H), 4.74 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.66 - 4.51 (m, 4H), 4.44 - 4.30 (m, 3H), 4.30 - 4.24 (m, 1H), 4.22 - 4.15 (m, 1H), 4.09 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 3.98 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 3.94 - 3.79 (m, 2H), 3.37 (s, 3H), 2.38 - 2.24 (m, 1H), 2.21 - 2.06 (m, 2H), 2.05 - 1.80 (m, 7H), 1.61 - 1.46 (m, 2H), 1.27 - 1.19 (m, 3H), 0.94 - 0.80 (m, 3H)
1063	(((S)-fluoro(2- (((3S,6S,9aS)-3-(3- (4-(3-metoxiazetidin- 1-il)piridin-3- il)azetidina-1- carbonil)-5- oxooctahidro-1H- pirrolo[1,2-a]azepin- 6- il)carbamoil)benzo[b]		875.4	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.30 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.15 - 7.99 (m, 4H), 7.70 - 7.60 (m, 1H), 7.42 - 7.29 (m, 2H), 7.27 - 7.12 (m, 3H),

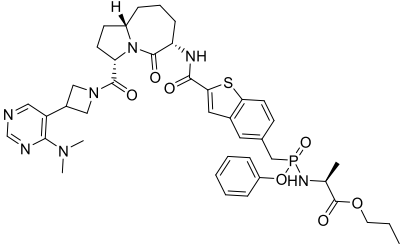
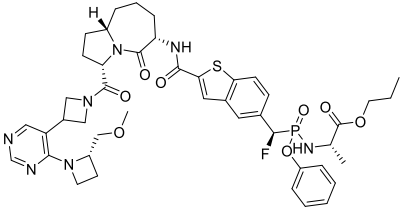
	tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo		6.58 (dd, J = 6.8, 11.6 Hz, 1H), 6.20 – 6.02 (m, 1H), 4.87 – 4.85 (m, 1H), 4.75 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.66 – 4.51 (m, 4H), 4.44 – 4.30 (m, 3H), 4.28 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 4.23 – 4.15 (m, 1H), 4.09 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 4.01 – 3.76 (m, 3H), 3.35 (d, J = 19.2 Hz, 3H), 2.38 – 2.25 (m, 1H), 2.21 – 2.07 (m, 2H), 2.05 – 1.90 (m, 4H), 1.89 – 1.79 (m, 3H), 1.64 – 1.47 (m, 2H), 1.26 – 1.05 (m, 3H), 0.95 – 0.86 (m, 3H)
1064	(((R)-fluoro(2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-morfolinopiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo		875.5 ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.98 – 8.67 (m, 1H), 8.50 – 8.28 (m, 2H), 8.11 – 7.98 (m, 1H), 7.98 – 7.80 (m, 2H), 7.67 – 7.57 (m, 1H), 7.56 – 7.27 (m, 2H), 7.26 – 7.08 (m, 3H), 7.08 – 6.98 (m, 1H), 6.06 – 5.88 (m, 1H), 5.11 – 4.93 (m, 1H), 4.86 – 4.64 (m, 2H), 4.54 – 4.36 (m, 2H), 4.15 – 3.92 (m, 6H), 3.91 – 3.86 (m, 4H), 3.79 – 3.57 (m,

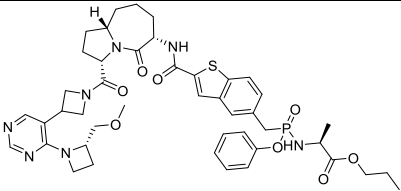
				1H), 3.35 - 3.14 (m, 4H), 2.35 - 2.25 (m, 1H), 2.24 - 2.14 (m, 1H), 2.14 - 1.97 (m, 4H), 1.96 - 1.68 (m, 4H), 1.66 - 1.55 (m, 2H), 1.35 - 1.11 (m, 3H), 0.95 - 0.86 (m, 3H)
1065	(((S)-fluoro(2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-morfolinopiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo		875.6	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.56 - 8.47 (m, 1H), 8.28 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.13 - 8.09 (m, 1H), 8.07 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 8.03 - 7.93 (m, 1H), 7.69 - 7.60 (m, 1H), 7.39 - 7.30 (m, 2H), 7.29 - 7.14 (m, 4H), 6.21 - 5.99 (m, 1H), 4.78 - 4.71 (m, 2H), 4.65 - 4.51 (m, 2H), 4.49 - 4.35 (m, 1H), 4.29 - 4.20 (m, 1H), 4.16 - 4.05 (m, 2H), 4.02 - 3.87 (m, 3H), 3.87 - 3.79 (m, 4H), 3.23 (s, 4H), 2.39 - 2.26 (m, 1H), 2.21 - 2.04 (m, 3H), 2.04 - 2.00 (m, 1H), 1.99 - 1.96 (m, 1H), 1.95 - 1.88 (m, 2H), 1.87 - 1.79 (m, 2H), 1.61 - 1.49 (m, 2H), 1.26 - 1.04 (m, 3H),

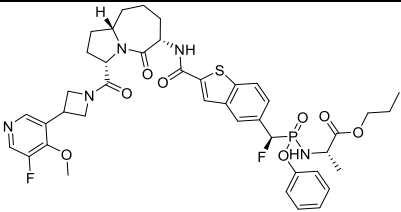
				0.92 - 0.83 (m, 3H)
1066	(((R)-fluoro(2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-morfolinopirimidin-5-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo		876.3	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.65 - 8.53 (m, 1H), 8.39 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 8.13 - 8.03 (m, 2H), 8.01 - 7.92 (m, 1H), 7.69 - 7.58 (m, 1H), 7.39 - 7.29 (m, 2H), 7.26 - 7.12 (m, 3H), 6.23 - 5.97 (m, 1H), 4.78 - 4.70 (m, 1H), 4.59 - 4.44 (m, 2H), 4.43 - 4.28 (m, 1H), 4.20 - 4.12 (m, 1H), 4.12 - 4.02 (m, 2H), 4.01 - 3.95 (m, 1H), 3.95 - 3.87 (m, 1H), 3.85 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 3.83 - 3.76 (m, 2H), 3.76 (s, 4H), 3.73 - 3.61 (m, 3H), 2.37 - 2.24 (m, 1H), 2.20 - 2.05 (m, 2H), 2.04 - 1.89 (m, 4H), 1.88 - 1.73 (m, 3H), 1.64 - 1.44 (m, 2H), 1.27 - 1.17 (m, 3H), 0.94 - 0.79 (m, 3H)
1067	(((S)-fluoro(2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-morfolinopirimidin-5-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]		876.5	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.69 - 8.54 (m, 1H), 8.38 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 8.15 - 8.04 (m, 2H), 8.03 - 7.93 (m, 1H), 7.70 -

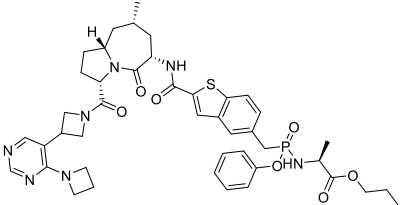
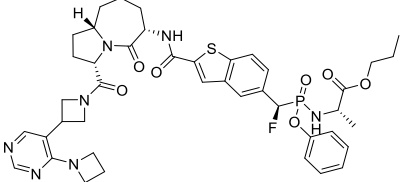
	tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo		7.60 (m, 1H), 7.41 - 7.29 (m, 2H), 7.26 - 7.14 (m, 3H), 6.19 - 5.99 (m, 1H), 4.78 - 4.65 (m, 2H), 4.59 - 4.44 (m, 2H), 4.42 - 4.30 (m, 1H), 4.25 - 4.13 (m, 1H), 4.12 - 4.01 (m, 2H), 4.00 - 3.93 (m, 2H), 3.93 - 3.87 (m, 1H), 3.87 - 3.80 (m, 4H), 3.76 (s, 4H), 2.37 - 2.25 (m, 1H), 2.19 - 2.06 (m, 2H), 2.03 - 1.89 (m, 4H), 1.88 - 1.77 (m, 3H), 1.60 - 1.50 (m, 2H), 1.23 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 1.08 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 0.91 - 0.84 (m, 3H)
1068	(((S)-2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-(dimetilamino)pirimidin-5-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo		834.6 ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.78 - 8.59 (m, 1H), 8.52 - 8.20 (m, 1H), 8.04 - 7.90 (m, 1H), 7.88 - 7.79 (m, 1H), 7.63 - 7.54 (m, 1H), 7.41 - 7.31 (m, 1H), 7.29 - 7.27 (m, 1H), 7.27 - 7.25 (m, 1H), 7.25 - 7.20 (m, 1H), 7.19 - 7.05 (m, 2H), 6.09 - 5.84 (m, 1H), 5.06 - 4.98 (m, 1H), 4.84 (d, J =

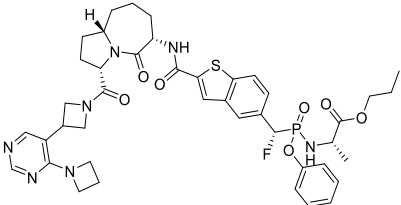
				6.4 Hz, 1H), 4.73 - 4.55 (m, 2H), 4.53 - 4.46 (m, 1H), 4.41 - 4.32 (m, 1H), 4.17 - 4.10 (m, 1H), 4.06 - 4.02 (m, 1H), 4.00 - 3.92 (m, 2H), 3.88 - 3.76 (m, 1H), 3.75 - 3.63 (m, 1H), 3.36 - 3.18 (m, 6H), 2.34 - 2.13 (m, 2H), 2.11 - 1.89 (m, 5H), 1.73 - 1.57 (m, 2H), 1.56 - 1.45 (m, 2H), 1.42 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 1.31 - 1.25 (m, 3H), 0.96 - 0.81 (m, 3H)
1069	(((R)-2- (((3S,6S,9aS)-3-(3- (4- (dimetilamino)pirimidi n-5-il)azetidina-1- carbonil)-5- oxooctahidro-1H- pirrolo[1,2-a]azepin- 6- il)carbamoil)benzo[b] tiofen-5- il)fluorometil)(fenoxi)f osforil)-L-alaninato de propilo		834.5	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.48 - 8.30 (m, 2H), 8.14 - 8.07 (m, 2H), 8.05 - 7.95 (m, 1H), 7.71 - 7.62 (m, 1H), 7.39 - 7.30 (m, 2H), 7.26 - 7.15 (m, 3H), 6.20 - 6.01 (m, 1H), 4.81 - 4.66 (m, 2H), 4.65 - 4.46 (m, 2H), 4.45 - 4.32 (m, 1H), 4.27 - 4.15 (m, 1H), 4.03 (s, 2H), 4.02 - 3.97 (m, 1H), 3.96 - 3.80 (m, 2H), 3.04 (d, J = 2.0 Hz, 6H), 2.38 - 2.25 (m, 1H), 2.18 - 2.06 (m, 2H), 2.05 - 1.92 (m,

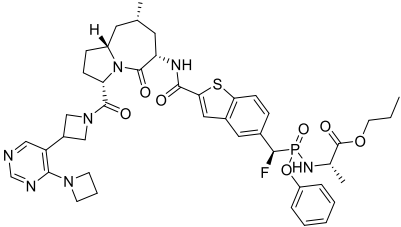
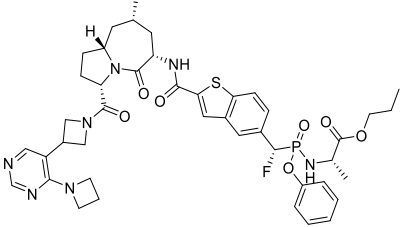
				4H), 1.90 - 1.78 (m, 3H), 1.64 - 1.47 (m, 2H), 1.27 - 1.17 (m, 3H), 0.93 - 0.83 (m, 3H)
1070	(((2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-(dimetilamino)pirimidin-5-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo		816.6	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.49 - 8.24 (m, 2H), 8.03 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.94 - 7.83 (m, 2H), 7.53 - 7.44 (m, 1H), 7.36 - 7.26 (m, 2H), 7.16 (dd, J = 8.0, 15.2 Hz, 3H), 4.86 - 4.63 (m, 2H), 4.62 - 4.43 (m, 2H), 4.42 - 4.28 (m, 1H), 4.25 - 4.14 (m, 1H), 4.12 - 3.99 (m, 2H), 3.98 - 3.78 (m, 3H), 3.62 - 3.43 (m, 2H), 3.02 (d, J = 1.6 Hz, 6H), 2.38 - 2.20 (m, 1H), 2.18 - 1.99 (m, 3H), 1.98 - 1.76 (m, 6H), 1.62 - 1.46 (m, 2H), 1.21 - 1.02 (m, 3H), 1.00 - 0.86 (m, 3H)
1071	(((R)-fluoro(2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-((S)-2-(metoximetil)azetidina-1-il)pirimidin-5-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-		890.3	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.52 (d, J = 18 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.14 - 8.04 (m, 2H), 8.02 - 7.94 (m, 1H), 7.69 - 7.60 (m, 1H), 7.37 - 7.27 (m, 2H), 7.24 - 7.13 (m,

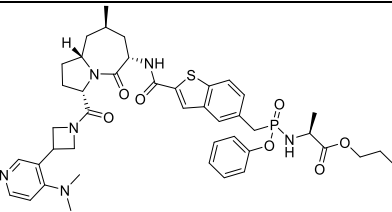
	il)metil)(fenoxi)fosfori l)-L-alaninato de propilo			3H), 6.24 - 5.97 (m, 1H), 4.90-4.89 (m, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.78 - 4.71 (m, 1H), 4.62 - 4.50 (m, 3H), 4.45 - 4.37 (m, 1H), 4.33 (s, 1H), 4.13 - 4.02 (m, 3H), 4.01 - 3.95 (m, 2H), 3.94 - 3.79 (m, 2H), 3.62 - 3.56 (m, 1H), 3.38 (d, $J =$ 5.6 Hz, 3H), 2.63 - 2.50 (m, 1H), 2.49 - 2.36 (m, 1H), 2.36 - 2.25 (m, 1H), 2.20 - 2.06 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.92 - 1.76 (m, 4H), 1.62 - 1.48 (m, 2H), 1.29 (s, 3H), 0.93 - 0.82 (m, 3H)
1072	(((2-(((3S,6S,9aS)-3- (3-(4-((S)-2- (metoximetil)azetidin- 1-il)pirimidin-5- il)azetidina-1- carbonil)-5- oxooctahidro-1H- pirrolo[1,2-a]azepin- 6- il)carbamoil)benzo[b] tiofen-5- il)metil)(fenoxi)fosfori l)-L-alaninato de propilo		872.7	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.58 - 8.50 (m, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.07 - 8.01 (m, 1H), 7.95 - 7.86 (m, 2H), 7.53 - 7.46 (m, 1H), 7.37 - 7.29 (m, 2H), 7.21 - 7.13 (m, 3H), 4.94 (d, $J =$ 3.2 Hz, 1H), 4.74 (d, $J =$ 11.2 Hz, 1H), 4.64 - 4.57 (m, 2H), 4.56 - 4.51 (m, 1H), 4.51 - 4.25 (m, 3H), 4.14 - 3.99 (m, 4H),

				3.98 - 3.81 (m, 3H), 3.63 - 3.55 (m, 2H), 3.54 - 3.46 (m, 1H), 3.41 - 3.38 (m, 3H), 2.65 - 2.53 (m, 1H), 2.51 - 2.38 (m, 1H), 2.37 - 2.25 (m, 1H), 2.17 - 2.05 (m, 2H), 2.04 - 1.90 (m, 4H), 1.89 - 1.77 (m, 3H), 1.62 - 1.48 (m, 2H), 1.20 - 1.06 (m, 3H), 0.94 - 0.81 (m, 3H)
1073	(((R)-fluoro(2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(5-fluoro-4-metoxipiridin-3-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo		838.3	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.42 - 8.35 (m, 1H), 8.31 - 8.23 (m, 1H), 8.10 (d, J = 13.6 Hz, 2H), 8.03 - 7.94 (m, 1H), 7.71 - 7.61 (m, 1H), 7.37 - 7.29 (m, 2H), 7.25 - 7.12 (m, 3H), 6.18 - 5.99 (m, 1H), 4.79 - 4.71 (m, 1H), 4.68 - 4.61 (m, 1H), 4.61 - 4.55 (m, 1H), 4.47 - 4.31 (m, 2H), 4.26 - 4.19 (m, 3H), 4.18 - 4.03 (m, 3H), 4.01 - 3.95 (m, 1H), 3.94 - 3.87 (m, 1H), 3.84 - 3.77 (m, 1H), 2.37 - 2.26 (m, 1H), 2.18 - 2.06 (m, 2H), 2.04 - 1.88 (m, 5H), 1.87 -

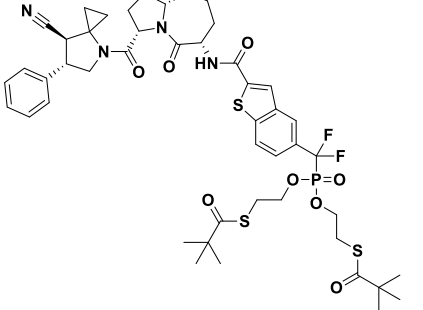
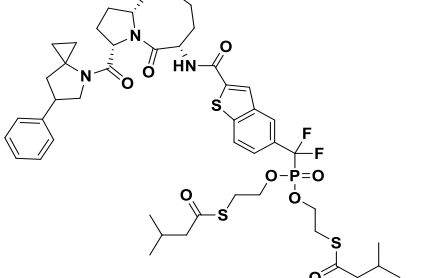
				1.77 (m, 2H), 1.62 - 1.46 (m, 2H), 1.26 - 1.18 (m, 3H), 0.92 - 0.81 (m, 3H)
1074	(((2- (((3S,6S,8R,9aR)-3- (3-(4-(azetidin-1- il)pirimidin-5- il)azetidina-1- carbonil)-8-metil-5- oxooctahidro-1H- pirrolo[1,2-a]azepin- 6- il)carbamoil)benzo[b] tiofen-5- il)metil)(fenoxi)fosfori l)-L-alaninato de propilo		842.2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.56 - 8.48 (m, 1H), 8.26 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.06 - 8.00 (m, 1H), 7.93 - 7.85 (m, 2H), 7.52 - 7.46 (m, 1H), 7.35 - 7.28 (m, 2H), 7.16 (t, J = 9.2 Hz, 3H), 4.86 - 4.80 (m, 1H), 4.74 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.61 - 4.50 (m, 5H), 4.39 - 4.25 (m, 2H), 4.14 - 4.03 (m, 3H), 3.97 - 3.81 (m, 3H), 3.59 - 3.45 (m, 2H), 2.55 - 2.43 (m, 2H), 2.36 - 2.28 (m, 1H), 2.18 - 2.04 (m, 2H), 2.00 - 1.90 (m, 3H), 1.79 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 1.67 - 1.48 (m, 4H), 1.16 - 1.03 (m, 6H), 0.90 - 0.83 (m, 3H)
1075	(((R)-2- (((3S,6S,9aS)-3-(3- (4-(azetidin-1- il)pirimidin-5- il)azetidina-1- carbonil)-5- oxooctahidro-1H- pirrolo[1,2-a]azepin- 6- il)carbamoil)benzo[b]		846.5	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.56 - 8.47 (m, 1H), 8.26 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.13 - 8.05 (m, 2H), 7.98 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.66 (d, J =

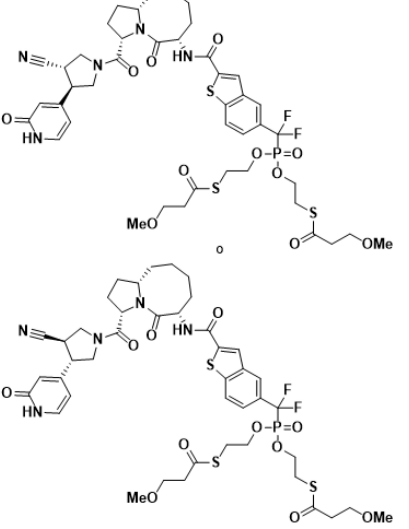
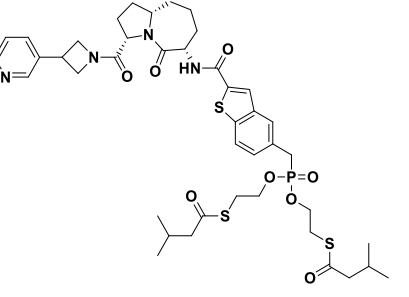
	tiofen-5-il)fluorometil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato propilo de		8.4 Hz, 1H), 7.38 - 7.29 (m, 2H), 7.23 - 7.13 (m, 3H), 6.19 - 6.02 (m, 1H), 4.95 - 4.88 (m, 1H), 4.74 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 4.60 - 4.50 (m, 5H), 4.41 - 4.26 (m, 2H), 4.12 - 4.04 (m, 3H), 4.00 - 3.89 (m, 1H), 3.86 - 3.80 (m, 2H), 2.56 - 2.44 (m, 2H), 2.35 - 2.27 (m, 1H), 2.18 - 2.07 (m, 2H), 2.06 - 1.90 (m, 4H), 1.89 - 1.80 (m, 3H), 1.60 - 1.48 (m, 2H), 1.26 - 1.19 (m, 3H), 0.91 - 0.83 (m, 3H)
1076	(((S)-2-(((3S,6S,9aS)-3-(3-(4-(azetidin-1-il)pirimidin-5-il)azetidina-1-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo		846.6 ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.56 - 8.49 (m, 1H), 8.39 - 8.33 (m, 1H), 8.07 - 7.79 (m, 3H), 7.68 - 7.53 (m, 2H), 7.27 - 7.23 (m, 2H), 7.08 - 7.07 (m, 3H), 6.01 - 5.89 (m, 1H), 4.89 - 4.76 (m, 2H), 4.67 - 4.45 (m, 6H), 4.18 - 4.16 (m, 2H), 4.04 - 3.69 (m, 5H), 2.47 - 2.46 (m, 2H), 2.24 - 2.12 (m, 2H), 2.10 - 1.98 (m, 5H), 1.94 - 1.80 (m,

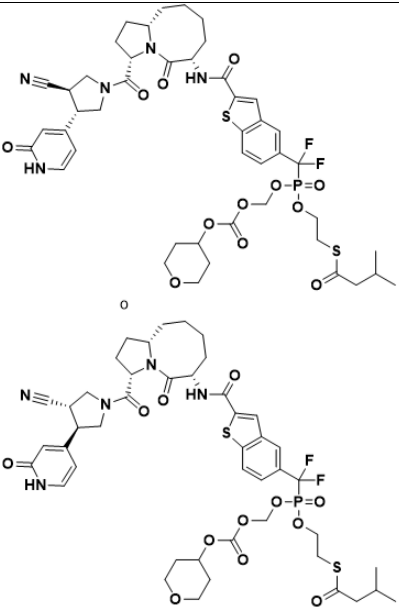
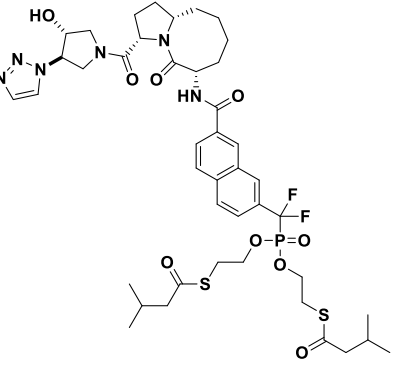
				3H), 1.62 - 1.59 (m, 2H), 1.27 - 1.24 (m, 3H), 0.90 - 0.83 (m, 3H)
1077	(((R)-2-(((3S,6S,8R,9aR)-3-(3-(4-(azetidin-1-il)pirimidin-5-il)azetidina-1-carbonil)-8-metil-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de propilo		860.3	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.49 - 8.57 (m, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.08 - 8.16 (m, 2H), 8.00 (d, J=8.40 Hz, 1H), 7.68 (d, J=8.00 Hz, 1H), 7.33 - 7.44 (m, 2H), 7.12 - 7.27 (m, 3H), 6.03 - 6.23 (m, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.77 (d, J=11.20 Hz, 1H), 4.50 - 4.66 (m, 5H), 4.27 - 4.44 (m, 2H), 4.05 - 4.16 (m, 3H), 3.82 - 4.02 (m, 3H), 2.44 - 2.58 (m, 2H), 2.34 (m, 1H), 2.06 - 2.22 (m, 2H), 1.89 - 2.03 (m, 3H), 1.82 (d, J=13.20 Hz, 1H), 1.49 - 1.71 (m, 4H), 1.21 - 1.28 (m, 3H), 1.07 (d, J=6.40 Hz, 3H), 0.85 - 0.93 (m, 3H)
1078	(((S)-2-(((3S,6S,8R,9aR)-3-(3-(4-(azetidin-1-il)pirimidin-5-il)azetidina-1-carbonil)-8-metil-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-		860.7	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.47 - 8.58 (m, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.08 - 8.15 (m, 2H), 8.01 (d, J=8.40 Hz, 1H), 7.61 -

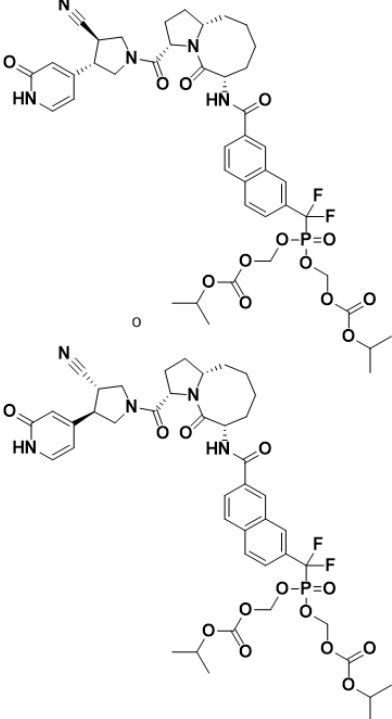
	il)carbamoil)benzo[b] tiofen-5- il)fluorometil)(fenoxi)f osforil)-L-alaninato de propilo			7.72 (m, 1H), 7.30 - 7.39 (m, 2H), 7.12 - 7.25 (m, 3H), 6.01 - 6.16 (m, 1H), 4.80 - 4.84 (m, 1H), 4.76 (d, J=11.60 Hz, 1H), 4.50 - 4.63 (m, 5H), 4.26 - 4.42 (m, 2H), 4.04 - 4.13 (m, 3H), 3.95 - 4.01 (m, 2H), 3.77 - 3.85 (m, 1H), 2.45 - 2.54 (m, 2H), 2.27 - 2.38 (m, 1H), 2.04 - 2.19 (m, 2H), 1.89 - 2.01 (m, 3H), 1.80 (d, J=11.60 Hz, 1H), 1.52 - 1.65 (m, 4H), 1.02 - 1.12 (m, 6H), 0.88 (t, J=7.20 Hz, 3H)
1079	(((2- (((3S,6S,8S,9aR)-3- (3-(4- (dimetilamino)piridin- 3-il)azetidina-1- carbonil)-8-metil-5- oxooctahidro-1H- pirrolo[1,2-a]azepin- 6- il)carbamoil)benzo[b] tiofen-5- il)metil)(fenoxi)fosfori l)-L-alaninato de propilo		829.5	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.40 - 8.30 (m, 1H), 8.17 - 8.06 (m, 1H), 8.03 (d, J = 18.8 Hz, 1H), 7.94 - 7.83 (m, 2H), 7.49 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.37 - 7.27 (m, 2H), 7.16 (t, J = 9.2 Hz, 3H), 7.13 - 7.03 (m, 1H), 4.99 - 4.94 (m, 1H), 4.71 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.57 - 4.46 (m, 2H), 4.46 - 4.39 (m, 1H), 4.35 - 4.26 (m,

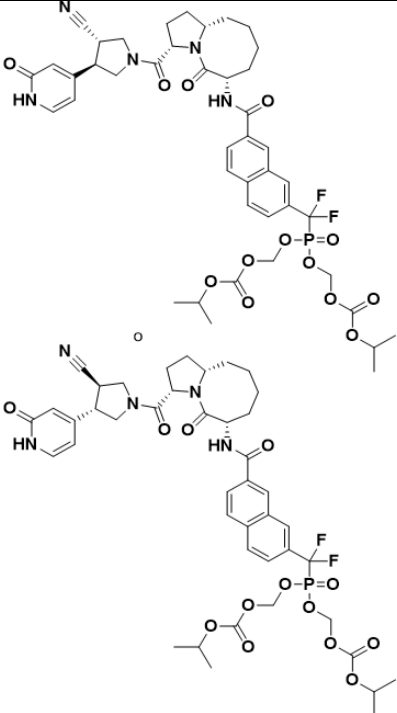
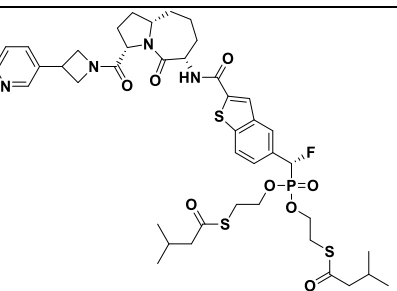
			2H), 4.12 - 4.01 (m, 1H), 3.97 - 3.90 (m, 2H), 3.89 - 3.80 (m, 1H), 3.60 - 3.54 (m, 1H), 3.53 - 3.45 (m, 1H), 3.15 (s, 6H), 2.36 - 2.24 (m, 2H), 2.24 - 2.09 (m, 1H), 2.07 - 2.00 (m, 2H), 1.98 - 1.89 (m, 1H), 1.88 - 1.78 (m, 1H), 1.64 - 1.57 (m, 1H), 1.56 - 1.50 (m, 2H), 1.39 - 1.36 (m, 1H), 1.24 - 1.22 (m, 3H), 1.17 - 1.06 (m, 3H), 0.87 (t, J = 7.2 Hz, 3H)
1080	bis(2,2-dimetilpropanotioato) de S,S'-((((2-(((3S,6S,9aS)-3-((6R,7S)-7-ciano-6-fenil-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)difluorometil)fosforil)bis(oxi))bis(etano-2,1-diilo))		971.2 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.11-8.08 (m, 1H), 7.97-7.92 (m, 1H), 7.87-7.85 (m, 1H), 7.70-7.63 (m, 2H), 7.45-7.34 (m, 5H), 4.71-4.59 (m, 2H), 4.28-4.04 (m, 6H), 3.95-3.87 (m, 1H), 3.79-3.70 (m, 1H), 3.44-3.35 (m, 1H), 3.17-3.06 (m, 4H), 2.54-2.43 (m, 1H), 2.32-2.17 (m, 2H), 2.13-1.76 (m, 9H), 1.27-1.17 (m, 18H), 1.10-1.02 (m, 1H), 0.80-0.66 (m, 1H)

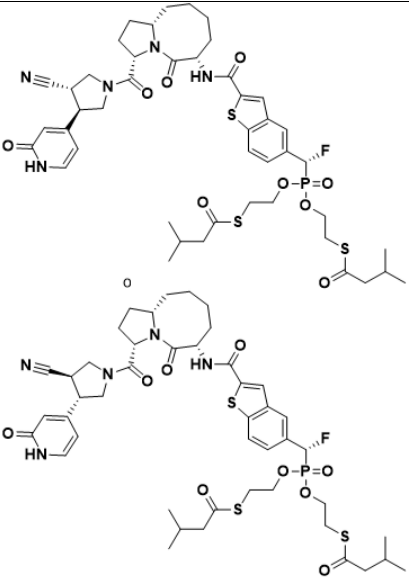
1081	bis(2,2-dimetilpropanotioato) de <i>S,S'</i>-((((2-(((3<i>S</i>,6<i>S</i>,9<i>aS</i>)-3-(((6<i>S</i>,7<i>R</i>)-7-ciano-6-fenil-4-azaespiro[2.4]heptan o-4-carbonil)-5-oxooctahidro-1<i>H</i>-pirrolo[1,2-<i>a</i>]azepin-6-il)carbamoil)benzo[<i>b</i>]tiofen-5-il)difluorometil)fosforil)bis(oxi))bis(etano-2,1-diilo))		971.3 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.12-8.07 (m, 1H), 7.97-7.91 (m, 1H), 7.88-7.85 (m, 1H), 7.69-7.62 (m, 2H), 7.44-7.33 (m, 5H), 4.75-4.45 (m, 3H), 4.27-4.11 (m, 4H), 3.96-3.78 (m, 2H), 3.67 (d, <i>J</i> = 9.5 Hz, 1H), 3.56-3.48 (m, 1H), 3.16-3.06 (m, 4H), 2.48-2.33 (m, 1H), 2.28-2.16 (m, 2H), 2.09-1.87 (m, 7H), 1.84-1.72 (m, 2H), 1.24-1.19 (m, 18H), 1.18-1.10 (m, 1H), 0.83-0.67 (m, 1H)
1082	bis(3-metilbutanotioato) de <i>S,S'</i>-((((difluoro(2-(((3<i>S</i>,6<i>S</i>,10<i>aS</i>)-5-oxo-3-(6-fenil-4-azaespiro[2.4]heptan o-4-carbonil)decahidropirrol o[1,2-<i>a</i>]azocin-6-il)carbamoil)benzo[<i>b</i>]tiofen-5-il)metil)fosforil)bis(oxi))bis(etano-2,1-diilo))		960.3 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.08-7.96 (m, 1H), 7.93-7.80 (m, 2H), 7.64-7.56 (m, 1H), 7.27-7.17 (m, 5H), 5.33-5.02 (m, 1H), 4.73-4.51 (m, 1H), 4.38-4.08 (m, 5H), 4.05-3.91 (m, 1H), 3.72-3.48 (m, 2H), 3.27-3.05 (m, 4H), 2.47-2.41 (m, 4H), 2.23-1.62 (m, 18H), 0.95 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 12H), 0.62-0.49 (m, 2H)

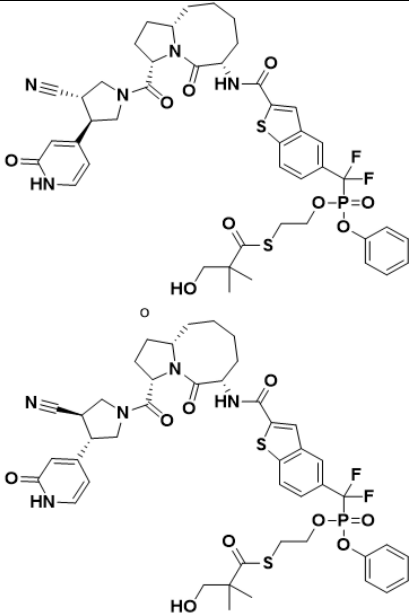
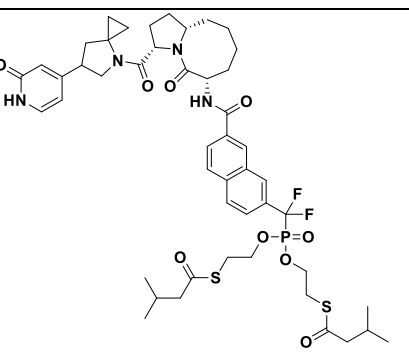
1083	bis(3-metoxipropanotioato) de S,S'-((((2-(((3S,6S,10aS)-3-((3S,4R)-3-ciano-4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)pirrolidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)difluorometil)fosforil)bis(oxi))bis(etano-2,1-diilo)) O bis(3-metoxipropanotioato) de S,S'-((((2-(((3S,6S,10aS)-3-((3R,4S)-3-ciano-4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)pirrolidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)difluorometil)fosforil)bis(oxi))bis(etano-2,1-diilo))	 Pico de SFC 2 de bloque de construcción de pirrolidina se usó para síntesis y prueba biológica	980 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.61 (s, 1H), 8.97-8.85 (m, 1H), 8.39-8.29 (m, 1H), 8.25-8.19 (m, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.43-7.34 (m, 1H), 6.43-6.33 (m, 1H), 6.30-6.19 (m, 1H), 4.96 (s, 1H), 4.62-4.49 (m, 1H), 4.37-4.10 (m, 6H), 3.60-3.53 (m, 5H), 3.20 (s, 6H), 3.15 (t, J = 6.3 Hz, 4H), 2.82 (t, J = 5.9 Hz, 4H), 2.28-1.51 (m, 12H)
1084	bis(3-metilbutanotioato) de S,S'-((((2-(((3S,6S,9aS)-5-oxo-3-(3-(piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)octahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosforil)bis(oxi))bis(etano-2,1-diilo))		871 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.92 (s, 1H), 8.80-8.64 (m, 1H), 8.42-8.00 (m, 1H), 7.88-7.72 (m, 4H), 7.66-7.59 (m, 1H), 7.40-7.34 (m, 1H), 4.81-4.45 (m, 4H), 4.27-4.13 (m, 1H), 4.10-3.82 (m, 11H), 3.31 (d, J = 21.6 Hz, 2H), 3.17-2.99 (m, 4H), 2.33-1.83 (m, 12H), 0.94 (d,

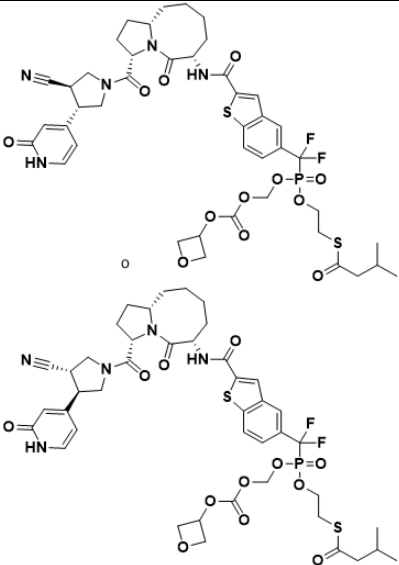
				J = 6.6 Hz, 12H)
1085	3-metilbutanotioato de S-(2-(((2-(((3S,6S,10aS)-3-((3R,4S)-3-ciano-4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)pirrolidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrolo[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)difluorometil)((((te trahidro-2H-piran-4-il)oxi)carbonil)oxi)metoxi)fosforil)oxi)etilo) O 3-metilbutanotioato de S-(2-(((2-(((3S,6S,10aS)-3-((3S,4R)-3-ciano-4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)pirrolidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrolo[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)difluorometil)((((te trahidro-2H-piran-4-il)oxi)carbonil)oxi)metoxi)fosforil)oxi)etilo)	 Pico de SFC 1 de bloque de construcción de pirrolidina se usó para síntesis y prueba biológica	990.4	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.08 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.95 – 7.81 (m, 2H), 7.66 – 7.58 (m, 1H), 7.45 – 7.39 (m, 1H), 6.65 – 6.53 (m, 1H), 6.33 – 6.22 (m, 1H), 5.75 – 5.60 (m, 2H), 5.17 – 5.08 (m, 1H), 4.90 – 4.80 (m, 1H), 4.62 – 4.46 (m, 2H), 4.39 – 4.18 (m, 3H), 4.02 – 3.87 (m, 3H), 3.84 – 3.77 (m, 1H), 3.57 – 3.47 (m, 3H), 3.39 – 3.24 (m, 1H), 3.21 – 3.04 (m, 3H), 2.41 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 2.28 – 2.03 (m, 7H), 2.00 – 1.82 (m, 6H), 1.79 – 1.70 (m, 3H), 0.96 – 0.91 (m, 6H)
1086	bis(3-metilbutanotioato) de S,S'-((((difluoro(7-(((3S,6S,10aS)-3-((<i>re</i>-trans)-3-hidroxi-4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrolo[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)naftalen-2-		934.9	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.74 – 8.62 (m, 2H), 8.31 – 8.26 (m, 1H), 8.22 – 8.08 (m, 4H), 7.79 – 7.68 (m, 2H), 5.15 – 4.91 (m, 2H), 4.67 – 4.43 (m, 2H), 4.43 –

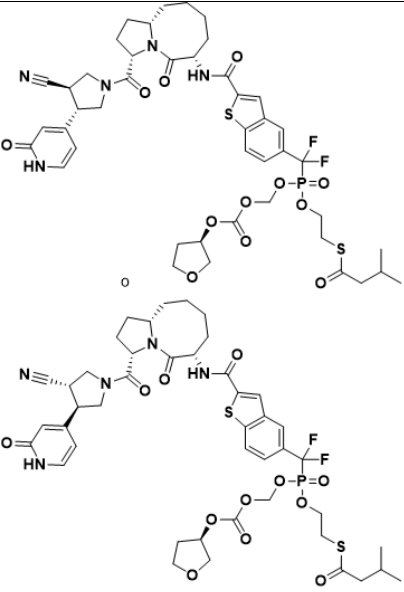
	il)metil)fosforil)bis(oxi))bis(etano-2,1-diilo))		4.28 (m, 2H), 4.25 – 4.10 (m, 5H), 4.08 – 3.88 (m, 2H), 3.85 – 3.76 (m, 2H), 3.61 – 3.41 (m, 3H), 3.20 – 3.11 (m, 4H), 2.47 – 2.39 (m, 4H), 2.25 – 1.54 (m, 14H), 0.90 – 0.85 (m, 12H)
1087	bis(carbonato) de (((7-(((3S,6S,10aS)-3-(((3R,4S)-3-ciano-4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)pirrolidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrolo[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)naftalen-2-il)difluorometil)fosforil)bis(oxi))bis(metileno) diisopropilo O bis(carbonato) de (((7-(((3S,6S,10aS)-3-(((3S,4R)-3-ciano-4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)pirrolidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrolo[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)naftalen-2-il)difluorometil)fosforil)bis(oxi))bis(metileno) diisopropilo	 Pico de SFC 1 de bloque de construcción de pirrolidina se usó para síntesis y prueba biológica	914.0 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.61 – 8.39 (m, 1H), 8.33 – 8.18 (m, 1H), 8.09 – 7.68 (m, 6H), 7.48 – 7.37 (m, 1H), 6.69 – 6.54 (m, 1H), 6.31 – 6.21 (m, 1H), 5.78 – 5.64 (m, 4H), 5.23 – 5.10 (m, 1H), 4.95 – 4.88 (m, 2H), 4.60 – 4.47 (m, 2H), 4.41 – 4.30 (m, 1H), 3.97 – 3.80 (m, 2H), 3.67 – 3.46 (m, 2H), 3.36 – 3.18 (m, 1H), 2.25 – 2.13 (m, 4H), 2.07 – 1.90 (m, 4H), 1.82 – 1.63 (m, 4H), 1.29 (d, J = 6.2 Hz, 12H)

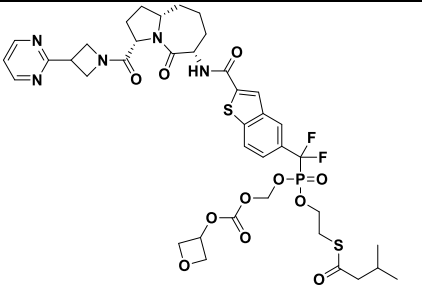
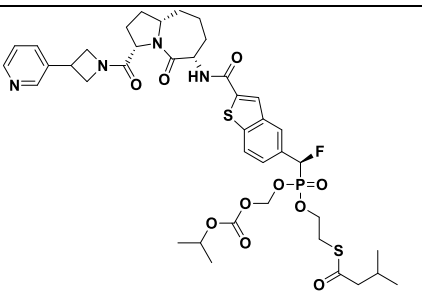
1088	bis(carbonato) de (((7-(((3S,6S,10aS)-3-((3S,4R)-3-ciano-4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)pirrolidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrolo[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)naftalen-2-il)difluorometil)fosforil)bis(oxi))bis(metileno) diisopropilo O bis(carbonato) (((7-(((3S,6S,10aS)-3-((3R,4S)-3-ciano-4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)pirrolidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrolo[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)naftalen-2-il)difluorometil)fosforil)bis(oxi))bis(metileno) diisopropilo	 Pico de SFC 2 de bloque de construcción de pirrolidina se usó para síntesis y prueba biológica	914.1 ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.51 – 8.42 (m, 1H), 8.30 – 8.20 (m, 1H), 8.08 – 7.86 (m, 4H), 7.77 – 7.68 (m, 1H), 7.47 – 7.30 (m, 1H), 6.77 – 6.51 (m, 1H), 6.31 – 6.19 (m, 1H), 5.79 – 5.63 (m, 4H), 5.24 – 5.10 (m, 1H), 4.96 – 4.84 (m, 2H), 4.60 – 4.49 (m, 1H), 4.41 – 4.15 (m, 3H), 4.11 – 3.92 (m, 1H), 3.78 – 3.57 (m, 2H), 3.19 – 3.08 (m, 1H), 2.32 – 1.60 (m, 14H), 1.32 – 1.26 (m, 12H)
1089	bis(3-metilbutanotioato) de S,S'-((((R)-fluoro(2-(((3S,6S,9aS)-5-oxo-3-(3-(piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)octahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosforil)bis(oxi))bis(etano-2,1-diilo))		889.2 ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.62 (s, 1H), 8.02 – 7.87 (m, 3H), 7.86 – 7.79 (m, 1H), 7.76 – 7.66 (m, 1H), 7.54 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.51 – 7.33 (m, 1H), 5.84 (dd, J = 44.4, 7.4 Hz, 1H), 4.75 – 4.37 (m, 4H), 4.25 – 3.84 (m, 8H), 3.16 – 3.03 (m, 4H), 2.47 – 2.37 (m, 4H), 2.34 – 1.72 (m,

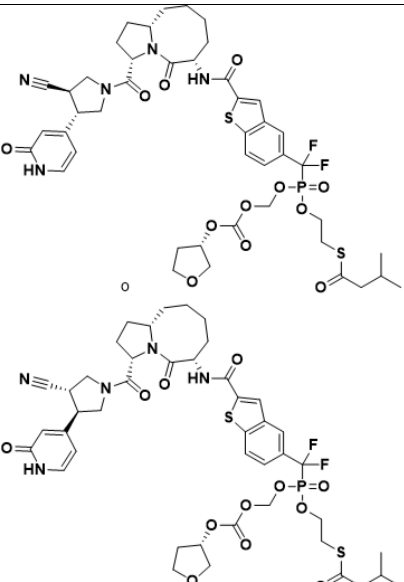
				13H), 0.94 (d, J = 6.6 Hz, 12H)
1090	bis(3-metilbutanotioato) de S,S'-((((R)-(2-(((3S,6S,10aS)-3-(((3S,4R)-3-ciano-4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)pirrolidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrolo[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)fosforil)bis(oxi))bis(etano-2,1-diilo)) O bis(3-metilbutanotioato) de S,S'-((((R)-(2-(((3S,6S,10aS)-3-(((3R,4S)-3-ciano-4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)pirrolidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrolo[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)fluorometil)fosforil)bis(oxi))bis(etano-2,1-diilo))	 Pico de SFC 2 de bloque de construcción de pirrolidina se usó para síntesis y prueba biológica	958.0	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.01 – 7.82 (m, 3H), 7.56 – 7.36 (m, 2H), 6.65 – 6.55 (m, 1H), 6.31 – 6.23 (m, 1H), 5.92 – 5.75 (m, 1H), 5.16 – 5.07 (m, 1H), 4.62 – 4.47 (m, 2H), 4.41 – 4.27 (m, 1H), 4.18 – 3.64 (m, 7H), 3.57 – 3.31 (m, 2H), 3.16 – 3.04 (m, 4H), 2.47 – 2.38 (m, 4H), 2.22 – 1.63 (m, 14H), 0.99 – 0.88 (m, 12H)

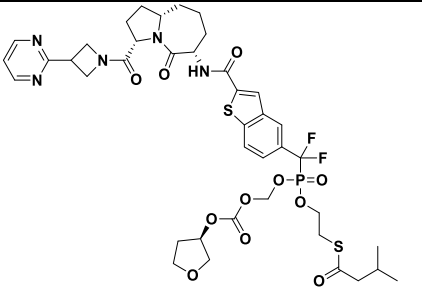
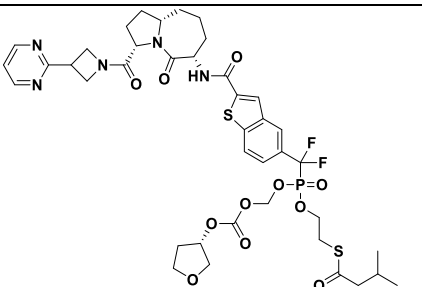
1091	3-hidroxi-2,2-dimetilpropanotioato de S-(2-(((2-(((3S,6S,10aS)-3-(((3S,4R)-3-ciano-4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)pirrolidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)difluorometil)(fenoxi)fosforil)oxi)etilo) O 3-hidroxi-2,2-dimetilpropanotioato de S-(2-(((2-(((3S,6S,10aS)-3-(((3R,4S)-3-ciano-4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)pirrolidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)difluorometil)(fenoxi)fosforil)oxi)etilo)	 Pico de SFC 2 de bloque de construcción de pirrolidina se usó para síntesis y prueba biológica	924.2 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.62 (s, 1H), 8.99 – 8.88 (m, 1H), 8.39 – 8.30 (m, 1H), 8.26 – 8.17 (m, 2H), 7.66 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.46 – 7.34 (m, 3H), 7.26 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 7.16 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 6.42 – 6.33 (m, 1H), 6.31 – 6.16 (m, 1H), 5.00 – 4.86 (m, 2H), 4.61 – 4.50 (m, 1H), 4.35 – 4.07 (m, 4H), 4.02 – 3.41 (m, 5H), 3.26 – 3.15 (m, 1H), 3.10 (t, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 2.33 – 2.19 (m, 1H), 2.09 – 1.77 (m, 8H), 1.68 – 1.45 (m, 3H), 1.07 (s, 6H)
1092	bis(3-metilbutanotioato de S,S'-(((difluoro(7-(((3S,6S,10aS)-5-oxo-3-(6-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)decahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)naftalen-2-il)metil)fosforil)bis(oxi))bis(etano-2,1-diilo))		971.4 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.55 – 8.39 (m, 1H), 8.19 (d, <i>J</i> = 10.2 Hz, 1H), 8.06 – 7.84 (m, 3H), 7.78 – 7.67 (m, 1H), 7.64 – 7.54 (m, 1H), 7.41 – 7.30 (m, 1H), 6.75 – 6.46 (m, 1H), 6.46 – 6.19 (m, 1H), 5.28 – 5.09 (m, 1H), 4.58 –

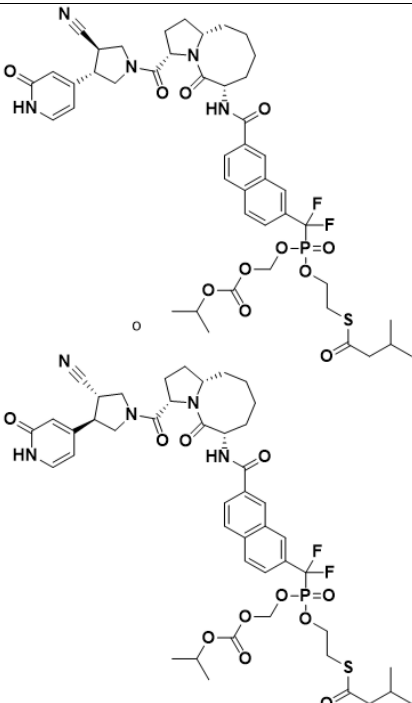
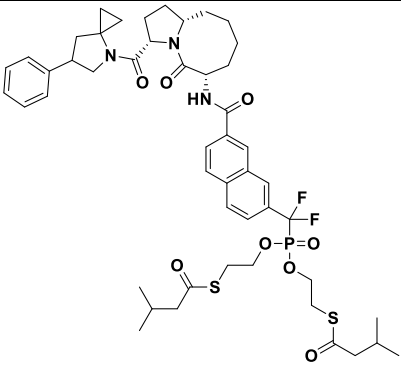
				4.32 (m, 2H), 4.30 – 4.13 (m, 4H), 4.13 – 3.86 (m, 1H), 3.67 – 3.35 (m, 2H), 3.21 – 3.08 (m, 4H), 2.47 – 2.36 (m, 4H), 2.27 – 1.88 (m, 13H), 1.88 – 1.76 (m, 2H), 1.72 – 1.58 (m, 2H), 1.36 – 1.26 (m, 1H), 1.02 – 0.83 (m, 12H), 0.62 – 0.35 (m, 2H)
1093	3-metilbutanotioato de S-(2-(((2-(((3S,6S,10aS)-3-(((3R,4S)-3-ciano-4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)pirrolidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrolo[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)difluorometil)(((oxetan-3-iloxi)carbonil)oxi)metoxi)fosforil)oxi)etilo) O 3-metilbutanotioato de S-(2-(((2-(((3S,6S,10aS)-3-(((3S,4R)-3-ciano-4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)pirrolidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrolo[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)difluorometil)(((oxetan-3-iloxi)carbonil)oxi)metoxi)fosforil)oxi)etilo)	 Pico de SFC 1 de bloque de construcción de pirrolidina se usó para síntesis y prueba biológica	962.2	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 11.62 (s, 1H), 9.00 – 8.86 (m, 1H), 8.38 (m, 1H), 8.30 (m, 1H), 8.25 – 8.18 (m, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.57 (d, J = 8.6 Hz, - 106.65 (d, J = 121.2 Hz).), 7.39 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 6.39 – 6.34 (m, 1H), 6.28 – 6.21 (m, 1H), 5.70 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 5.43 – 5.33 (m, 1H), 5.00 – 4.89 (m, 1H), 4.80 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 4.51 (dd, J = 39.1, 7.5 Hz, 3H), 4.33 – 4.15 (m, 4H), 3.95 – 3.44 (m, 5H), 3.13 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.43 (d, J =

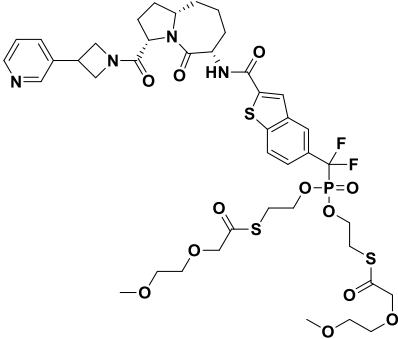
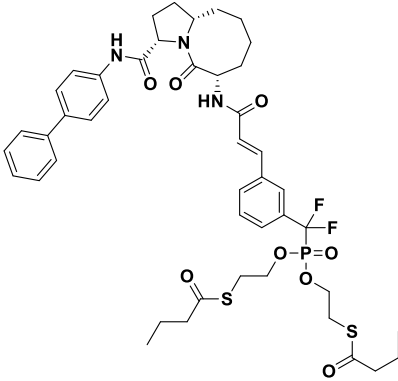
				7.1 Hz, 2H), 2.32 – 2.18 (m, 1H), 2.05 – 1.95 (m, 2H), 1.92 – 1.67 (m, 7H), 1.66 – 1.46 (m, 3H), 0.89 – 0.83 (m, 6H)
1094	3-metilbutanoato de S-(2-(((2-(((3S,6S,10aS)-3-((3R,4S)-3-ciano-4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)pirrolidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)difluorometil)((((R)-tetrahydrofuran-3-il)oxi)carbonil)oxi)metoxi)fosforil)oxi)etilo) O 3-metilbutanoato de S-(2-(((2-(((3S,6S,10aS)-3-((3S,4R)-3-ciano-4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)pirrolidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)difluorometil)((((R)-tetrahydrofuran-3-il)oxi)carbonil)oxi)metoxi)fosforil)oxi)etilo)	 Pico de SFC 1 de bloque de construcción de pirrolidina se usó para síntesis y prueba biológica	975.9	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.17 – 7.79 (m, 2H), 7.66 – 7.56 (m, 1H), 7.50 – 7.36 (m, 1H), 6.70 – 6.51 (m, 1H), 6.41 – 6.24 (m, 1H), 5.76 – 5.57 (m, 1H), 5.31 – 5.20 (m, 1H), 5.17 – 5.02 (m, 1H), 4.57 – 4.43 (m, 1H), 4.39 – 4.18 (m, 3H), 4.13 – 3.82 (m, 6H), 3.80 – 3.30 (m, 3H), 3.25 – 3.07 (m, 3H), 2.42 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 2.27 – 2.06 (m, 9H), 2.01 – 1.90 (m, 2H), 1.83 – 1.75 (m, 1H), 1.70 – 1.60 (m, 2H), 1.46 – 1.37 (m, 1H), 0.98 – 0.90 (m, 6H) (sal de TFA)

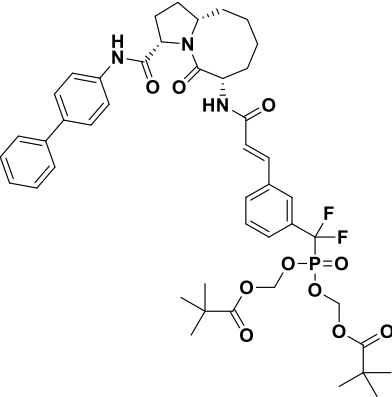
1095	3-metilbutanotioato de S-(2-(((difluoro(2-(((3S,6S,9aS)-5-oxo-3-(3-(pirimidin-2-il)azetidina-1-carbonil)octahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(((oxetan-3-iloxi)carbonil)oxi)metoxi)fosforil)oxi)etilo)		894.2 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.94 – 8.78 (m, 3H), 8.33 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 8.26 – 8.19 (m, 1H), 8.14 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 7.64 – 7.55 (m, 1H), 7.47 – 7.37 (m, 1H), 5.70 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 5.43 – 5.35 (m, 1H), 4.84 – 4.40 (m, 8H), 4.31 – 3.94 (m, 6H), 3.13 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.46 – 2.40 (m, 2H), 2.26 – 2.14 (m, 1H), 2.07 – 1.92 (m, 3H), 1.89 – 1.63 (m, 7H), 0.90 – 0.81 (m, 6H)
1096	3-metilbutanotioato de S-(2-(((S)-fluoro(2-(((3S,6S,9aS)-5-oxo-3-(3-(piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)octahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)(((isopropoxicarbonil)oxi)metoxi)fosforil)oxi)etilo)		861.1 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.64 – 8.53 (m, 2H), 8.00 – 7.94 (m, 1H), 7.90 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 7.77 – 7.70 (m, 1H), 7.70 – 7.62 (m, 1H), 7.53 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.45 – 7.30 (m, 1H), 5.96 – 5.76 (m, 1H), 5.69 – 5.58 (m, 2H), 5.04 – 4.90 (m, 1H), 4.71 – 4.37 (m, 4H), 4.23 –

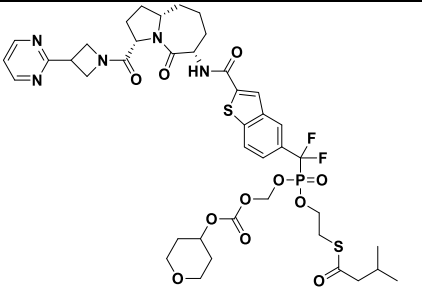
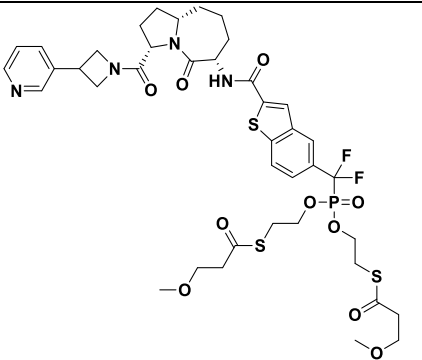
				4.06 (m, 3H), 3.99 – 3.87 (m, 2H), 3.09 (q, J = 6.6 Hz, 2H), 2.43 – 2.36 (m, 2H), 2.31 – 2.17 (m, 2H), 2.09 – 2.02 (m, 4H), 1.97 – 1.90 (m, 2H), 1.86 – 1.68 (m, 4H), 1.32 (d, J = 6.2 Hz, 6H), 0.97 – 0.89 (m, 6H)
1097	3-metilbutanotioato de S-(2-(((2-(((3S,6S,10aS)-3-(((3R,4S)-3-ciano-4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)pirrolidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrolo[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)difluorometil)((((S)-tetrahydrofuran-3-il)oxi)carbonil)oxi)metoxi)fosforil)oxi)etil) O 3-metilbutanotioato de S-(2-(((2-(((3S,6S,10aS)-3-(((3S,4R)-3-ciano-4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)pirrolidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrolo[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)difluorometil)((((S)-tetrahydrofuran-3-il)oxi)carbonil)oxi)metoxi)fosforil)oxi)etil)	 Pico de SFC 1 de bloque de construcción de pirrolidina se usó para síntesis y prueba biológica	976.0	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.11 – 7.86 (m, 3H), 7.84 – 7.30 (m, 3H), 6.61 – 6.47 (m, 1H), 6.24 – 6.16 (m, 1H), 5.75 – 5.59 (m, 2H), 5.30 – 5.06 (m, 2H), 4.63 – 4.47 (m, 2H), 4.38 – 4.16 (m, 3H), 4.13 – 3.57 (m, 7H), 3.54 – 3.04 (m, 4H), 2.45 – 2.38 (m, 2H), 2.26 – 2.09 (m, 7H), 1.95 – 1.83 (m, 6H), 1.71 – 1.60 (m, 2H), δ 1.01 – 0.86 (m, 6H)

1098	3-metilbutanotioato de S-(2-(((difluoro(2-(((3S,6S,9aS)-5-oxo-3-(3-(pirimidin-2-il)azetidina-1-carbonil)octahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)((((R)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)carbonil)oxi)metoxi)fosforil)oxi)etilo)		908.4 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.76 (s, 2H), 8.12 – 8.02 (m, 1H), 7.98 – 7.80 (m, 2H), 7.79 – 7.59 (m, 2H), 7.26 – 7.18 (m, 1H), 5.75 – 5.60 (m, 2H), 5.32 – 5.20 (m, 1H), 4.96 – 4.82 (m, 1H), 4.74 – 4.12 (m, 8H), 4.00 – 3.79 (m, 5H), 3.18 – 3.03 (m, 2H), 2.42 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.29 – 2.03 (m, 8H), 1.98 – 1.72 (m, 5H), 0.94 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H)
1099	3-metilbutanotioato de S-(2-(((difluoro(2-(((3S,6S,9aS)-5-oxo-3-(3-(pirimidin-2-il)azetidina-1-carbonil)octahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)((((S)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)carbonil)oxi)metoxi)fosforil)oxi)etilo)		908.0 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.88 – 8.68 (m, 2H), 8.12 – 8.03 (m, 1H), 7.99 – 7.83 (m, 2H), 7.82 – 7.73 (m, 1H), 7.68 – 7.58 (m, 1H), 7.30 – 7.27 (m, 1H), 5.76 – 5.58 (m, 2H), 5.31 – 5.21 (m, 1H), 4.96 – 4.83 (m, 1H), 4.72 – 4.14 (m, 8H), 4.00 – 3.83 (m, 5H), 3.18 – 3.05 (m, 2H), 2.46 – 2.37 (m, 2H), 2.30 – 1.99 (m, 9H), 1.98 –

				1.69 (m, 4H), 1.01 – 0.86 (m, 6H) (sal de TFA)
1100	3-metilbutanotioato de S-(2-(((7-(((3S,6S,10aS)-3-((3R,4S)-3-ciano-4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)pirrolidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrololo[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)naftalen-2-il)difluorometil) (((isopropoxycarbonil)oxi)metoxi)fosforil)oxi)etilo) O 3-metilbutanotioato de S-(2-(((7-(((3S,6S,10aS)-3-((3S,4R)-3-ciano-4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)pirrolidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrololo[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)naftalen-2-il)difluorometil) (((isopropoxycarbonil)oxi)metoxi)fosforil)oxi)etilo)	 Pico de SFC 1 de bloque de construcción de pirrolidina se usó para síntesis y prueba biológica	942.3	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.63 – 8.39 (m, 1H), 8.35 – 8.16 (m, 1H), 8.09 – 7.63 (m, 5H), 7.51 – 7.37 (m, 1H), 6.75 – 6.61 (m, 1H), 6.38 – 6.28 (m, 1H), 5.75 – 5.56 (m, 2H), 5.21 – 5.08 (m, 1H), 4.96 – 4.86 (m, 1H), 4.65 – 4.42 (m, 2H), 4.38 – 4.29 (m, 1H), 4.29 – 4.09 (m, 2H), 3.98 – 3.43 (m, 4H), 3.36 – 3.05 (m, 3H), 2.42 – 2.36 (m, 2H), 2.26 – 1.61 (m, 13H), 1.30 (d, J = 6.2 Hz, 6H), 0.92 (d, J = 6.6 Hz, 6H)
1101	bis(3-metilbutanotioato) de S,S'-((((difluoro(7-(((3S,6S,10aS)-5-oxo-3-(6-fenil-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carbonil)decahidropirrololo[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)naftalen-2-il)metil)fosforil)bis(oxi))bis(etano-2,1-diilo))		954.4	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.37 – 8.31 (m, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.91 – 7.79 (m, 3H), 7.65 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.54 – 7.46 (m, 1H), 7.24 – 7.12 (m, 5H), 5.16 – 5.05 (m, 1H), 4.54 – 4.17 (m, 3H), 4.18 – 4.05 (m, 4H), 3.72 –

				3.55 (m, 1H), 3.54 – 3.40 (m, 1H), 3.13 – 2.96 (m, 4H), 2.37 – 2.28 (m, 5H), 2.18 – 1.48 (m, 17H), 0.84 (d, J = 6.7 Hz, 12H), 0.53 – 0.37 (m, 2H)
1102	bis(2-(2-metoxietoxi)etanotioato)S,S'-((((difluoro(2-(((3S,6S,9aS)-5-oxo-3-(3-(piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)octahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosforil)bis(oxi))bis(etano-2,1-diilo))		971.2	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.84 – 8.52 (m, 2H), 8.19 – 7.85 (m, 4H), 7.83 – 7.61 (m, 2H), 7.57 – 7.35 (m, 1H), 5.10 – 4.51 (m, 4H), 4.49 – 3.86 (m, 12H), 3.80 – 3.70 (m, 4H), 3.65 – 3.55 (m, 4H), 3.39 (s, 6H), 3.25 – 3.08 (m, 4H), 2.36 – 1.67 (m, 10H).
1103	dibutanotioato de S,S'-((((3-((E)-3-(((3S,6S,10aS)-3-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbamoil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)amino)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenil)difluorometil)fosforil)bis(oxi))bis(etano-2,1-diilo))		898.4	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.24 (s, 1H), 8.37 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.79 – 7.67 (m, 4H), 7.67 – 7.55 (m, 6H), 7.51 – 7.38 (m, 3H), 7.37 – 7.27 (m, 1H), 6.91 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 5.01 – 4.85 (m, 1H), 4.48 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 4.38 – 4.25 (m, 1H), 4.24 – 4.05 (m, 4H), 3.21 – 3.04 (m, 4H),

				2.57 (t, J = 7.3 Hz, 4H), 2.30 – 2.19 (m, 1H), 2.17 – 2.04 (m, 1H), 2.04 – 1.72 (m, 6H), 1.71 – 1.50 (m, 8H), 0.88 (t, J = 7.4 Hz, 6H)
1104	bis(2,2-dimetilpropanoato) de (((3-((E)-3-(((3S,6S,10aS)-3-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbamoil)-5-oxodecahidropirrolol[1,2-a]azocin-6-il)amino)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenil)difluorometil)fosforil)bis(oxi))bis(metileno)		866.4	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.28 – 10.14 (m, 1H), 8.42 – 8.25 (m, 1H), 7.75 – 7.67 (m, 4H), 7.67 – 7.60 (m, 4H), 7.59 – 7.52 (m, 2H), 7.49 – 7.38 (m, 3H), 7.37 – 7.27 (m, 1H), 6.97 – 6.76 (m, 1H), 5.81 – 5.58 (m, 4H), 4.98 – 4.85 (m, 1H), 4.54 – 4.39 (m, 1H), 4.37 – 4.23 (m, 1H), 2.30 – 2.18 (m, 1H), 2.17 – 2.04 (m, 1H), 2.03 – 1.83 (m, 4H), 1.83 – 1.71 (m, 2H), 1.71 – 1.57 (m, 3H), 1.57 – 1.46 (m, 1H), 1.15 (d, J = 6.5 Hz, 18H).

1105	3-metilbutanotioato de S-(2-(((difluoro(2-(((3S,6S,9aS)-5-oxo-3-(3-(pirimidin-2-il)azetidina-1-carbonil)octahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)((((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)carbonil)oxi)metoxi)fosforil)oxi)etilo)		922.2 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.81 – 8.72 (m, 2H), 8.11 – 8.04 (m, 1H), 7.97 – 7.89 (m, 1H), 7.88 – 7.81 (m, 1H), 7.80 – 7.73 (m, 1H), 7.66 – 7.60 (m, 1H), 7.26 – 7.22 (m, 1H), 5.75 – 5.62 (m, 2H), 4.95 – 4.79 (m, 2H), 4.69 – 4.55 (m, 3H), 4.29 – 4.18 (m, 3H), 3.98 – 3.88 (m, 3H), 3.60 – 3.48 (m, 2H), 3.17 – 3.06 (m, 2H), 2.42 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 2.32 – 2.08 (m, 4H), 2.07 – 1.91 (m, 8H), 1.82 – 1.69 (m, 4H), 1.56 – 1.40 (m, 1H), 0.97 – 0.92 (m, 6H)
1106	S,S'-((((difluoro(2-bis(3-metoxipropanotioato)-(((3S,6S,9aS)-5-oxo-3-(3-(piridin-3-il)azetidina-1-carbonil)octahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosforil)bis(oxi))bis(etano-2,1-diilo))		911.2 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.65 – 8.36 (m, 2H), 8.25 – 7.92 (m, 4H), 7.67 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.54 – 7.38 (m, 1H), 5.01 – 4.40 (m, 5H), 4.36 – 4.18 (m, 4H), 4.15 – 3.96 (m, 3H), 3.72 – 3.57 (m, 4H), 3.32 – 3.29 (m, 6H), 3.25 – 3.12

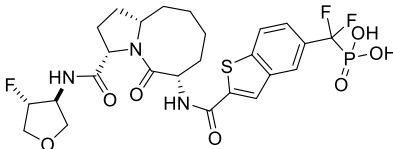
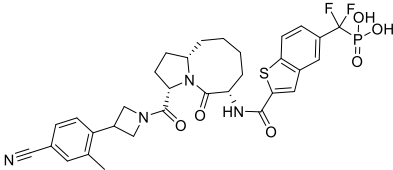
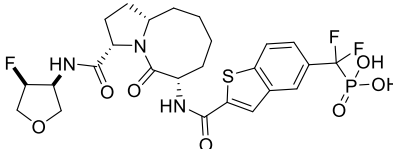
				(m, 4H), 2.87 – 2.77 (m, 4H), 2.40 – 2.26 (m, 1H), 2.22 – 1.78 (m, 9H).
--	--	--	--	---

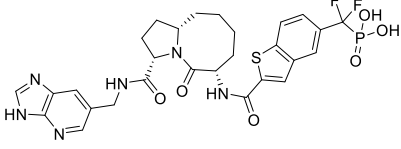
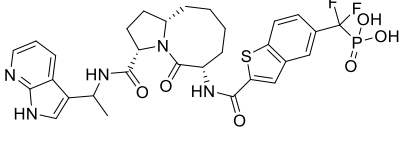
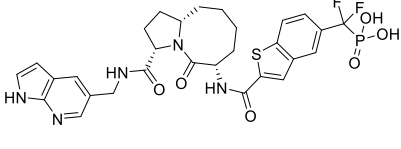
Esquema General 3: Cuadro de Ácidos

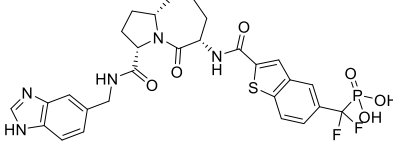
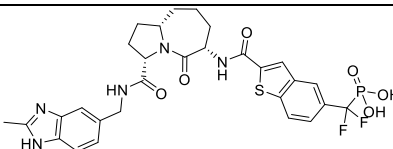
- [0001]** Los siguientes compuestos en el Cuadro **111** se prepararon de conformidad con el procedimiento representativo descrito anteriormente para la síntesis de ácido
- 5 (Difluoro(2-(((3S,6S,9aS)-3-(metil(fenil)carbamoil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico (111) utilizando los materiales de partida y modificaciones apropiados.

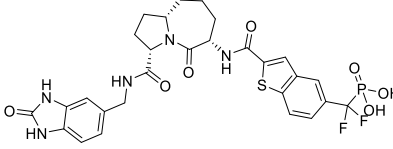
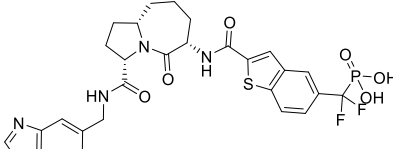
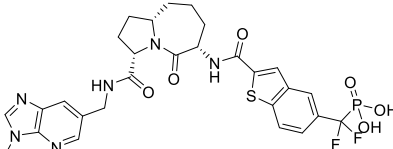
CUADRO 111

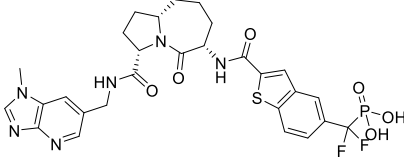
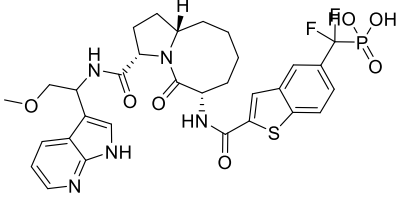
Compuesto	Nombre	Estructura	LCMS [M+H] ⁺	NMR
1107	ácido ((2-(((3S,6S,10aS)-3-((1-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)etil)carbamoil)-5-oxodecahidropirrolo[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)difluorometil)fosfónico		661.3	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.55 - 8.27 (m, 2H), 8.21 - 8.06 (m, 2H), 7.97 - 7.88 (m, 1H), 7.78 - 7.68 (m, 1H), 7.23 - 7.12 (m, 1H), 5.55 - 5.47 (m, 1H), 5.04 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 4.52 - 4.36 (m, 2H), 2.26 - 2.12 (m, 2H), 2.08 - 1.87 (m, 6H), 1.86 - 1.73 (m, 2H), 1.73 - 1.57 (m, 5H)
1108	ácido ((2-(((3S,6S,10aS)-3-(((1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)metil)carbamoil)-5-oxodecahidropirrolo[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)difluorometil)fosfónico		647.2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.53 - 8.56 (m, 1H), 8.24 (d, J=2.00 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.93 - 7.98 (m, 1H), 7.69 - 7.74 (m, 1H), 5.06 (m, 1H), 4.60 - 4.69 (m, 1H), 4.46 (m, 3H), 2.18 - 2.28 (m, 2H), 1.98 (s, 4H) 1.75 - 1.89

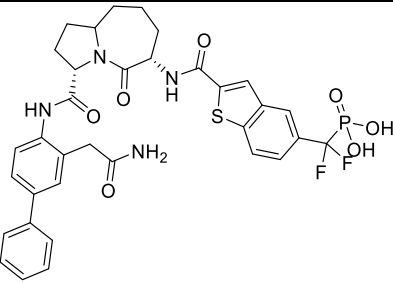
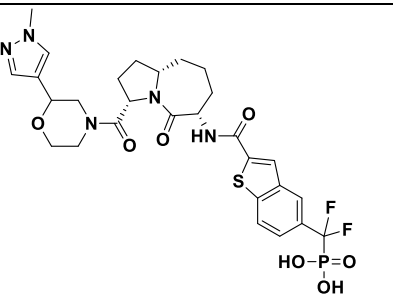
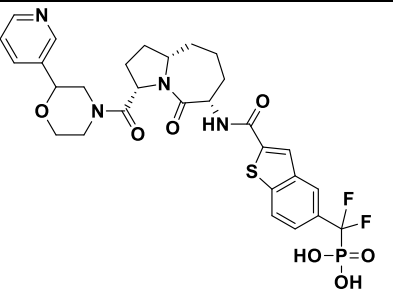
				(m, 2H) 1.66 (s, 2H), 1.30 (s, 2H)
1109	ácido (difluoro(2-(((3S,6S,10aS)-3-(((<i>rel-trans</i>)-4-fluorotetrahidrofuran-3-il)carbamoil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		604.0	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.18 (s, 1H), 8.13 (m, 1H), 7.93 (m, 1H), 7.74 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.17 - 4.95 (m, 2H), 4.45 - 4.31 (m, 3H), 4.12 - 4.05 (m, 1H), 4.04 - 3.86 (m, 2H), 3.77 - 3.69 (m, 1H), 2.27 - 2.16 (m, 2H), 2.08 - 1.92 (m, 6H), 1.87 - 1.77 (m, 2H), 1.73 - 1.60 (m, 2H)
1110	ácido ((2-(((3S,6S,10aS)-3-(3-(4-ciano-2-metilfenil)azetidina-1-carbonil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)difluorometil)fosfónico		671.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.23 - 8.05 (m, 2H), 7.94 - 7.88 (m, 1H), 7.73 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.66 - 7.55 (m, 2H), 7.55 - 7.46 (m, 1H), 5.06 - 4.90 (m, 2H), 4.69 - 4.64 (m, 1H), 4.53 - 4.47 (m, 1H), 4.46 - 4.39 (m, 1H), 4.39 - 4.26 (m, 1H), 4.26 - 4.17 (m, 1H), 4.12 - 4.00 (m, 1H), 2.33 - 2.18 (m, 5H), 2.09 - 1.91 (m, 6H), 1.89 - 1.75 (m, 2H), 1.74 - 1.57 (m, 2H)
1111	ácido (difluoro(2-(((3S,6S,10aS)-3-(((<i>rel-trans</i>)-4-fluorotetrahidrofuran-3-il)carbamoil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-		604.0	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.19 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.11 - 5.01 (m, 2H), 4.60 - 4.36 (m, 3H), 4.15 - 4.03 (m, 2H), 4.03 - 3.95 (m, 1H), 3.70 - 3.52 (m, 1H), 2.31 - 2.17 (m, 2H),

	il)metil)fosfónico			2.11 - 1.91 (m, 6H), 1.87 - 1.77 (m, 2H), 1.74 - 1.58 (m, 2H)
1112	ácido ((2-(((3S,6S,10aS)-3-(((3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)metil)carbamoil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)difluorometil)fosfónico		647.2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.48 - 8.38 (m, 2H), 8.18 - 8.09 (m, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.01 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.67 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 4.52 - 4.44 (m, 2H), 4.43 - 4.38 (m, 1H), 2.32 - 2.17 (m, 2H), 2.13 - 2.05 (m, 1H), 2.02 - 1.91 (m, 5H), 1.85 - 1.79 (m, 1H), 1.75 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 1.70 - 1.53 (m, 2H)
1113	ácido ((2-(((3S,6S,10aS)-3-((1-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)etil)carbamoil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)difluorometil)fosfónico		660.2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.46 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.18 - 7.10 (m, 1H), 5.37 - 5.27 (m, 1H), 5.01 (s, 1H), 4.48 - 4.36 (m, 2H), 2.29 - 2.16 (m, 2H), 2.15 - 2.05 (m, 1H), 2.05 - 1.86 (m, 5H), 1.85 - 1.61 (m, 4H), 1.59 (d, J = 6.8 Hz, 3H)
1114	ácido ((2-(((3S,6S,10aS)-3-(((1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)metil)carbamoil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-		646.2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.21 - 8.13 (m, 2H), 8.08 (s, 1H), 8.01 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.47

	a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)difluorometil)fosfónico			(d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 5.08 - 5.00 (m, 1H), 4.58 - 4.51 (m, 1H), 4.50 - 4.43 (m, 2H), 4.43 - 4.32 (m, 1H), 2.30 - 2.17 (m, 2H), 2.14 - 2.05 (m, 1H), 2.04 - 1.90 (m, 5H), 1.85 - 1.73 (m, 2H), 1.71 - 1.56 (m, 2H)
1115	ácido ((2-(((3S,6S,9aS)-3-(((1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)carbamoil)-5-oxooctahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)difluorometil)fosfónico		632.1	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.62 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.88 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.75 - 7.70 (m, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.54 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.74 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 4.70 - 4.56 (m, 2H), 4.44 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H), 4.12 - 4.02 (m, 1H), 2.36 - 2.25 (m, 1H), 2.22 - 2.11 (m, 1H), 2.10 - 1.98 (m, 3H), 1.96 - 1.76 (m, 5H)
1116	ácido (difluoro(2-(((3S,6S,9aS)-3-(((2-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)carbamoil)-5-oxooctahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		646.2	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.12 (s, 1H), 7.90 - 7.85 (m, 2H), 7.72 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.42 - 7.37 (m, 1H), 7.30 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.73 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 4.65 - 4.56 (m, 2H), 4.42 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H), 4.11 - 4.02 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.36 - 2.26 (m, 1H), 2.21 - 2.12 (m, 1H), 2.11 - 1.99 (m, 3H), 1.95 - 1.80 (m, 5H)

1117	ácido (difluoro(2-(((3S,6S,9aS)-5-oxo-3-(((2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)carbamoil)octahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		648.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.19 (s, 1H) 8.09 (s, 1H) 7.92 (s, 1H) 7.72 - 7.78 (m, 1H) 7.03 (s, 1H) 6.96 - 7.00 (m, 2H) 4.74 (m, 1H) 4.61 (m, 1H) 4.43 - 4.49 (m, 1H) 4.36 (s, 1H) 4.00 - 4.08 (m, 1H) 2.23 - 2.35 (m, 1H) 2.04 (s, 4H) 1.86 (m, 5H)
1118	ácido ((2-(((3S,6S,9aS)-3-(((3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)metil)carbamoil)-5-oxooctahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)difluorometil)fosfónico		633.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.77 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.51 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.96 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.62 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.50 - 4.45 (m, 2H), 4.42 - 4.32 (m, 1H), 3.96 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 2.25 - 2.13 (m, 1H), 2.02 - 1.91 (m, 2H), 1.90 - 1.81 (m, 2H), 1.73 (s, 5H)
1119	ácido (difluoro(2-(((3S,6S,9aS)-3-(((3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)metil)carbamoil)-5-oxooctahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		647.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.77 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.53 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.30 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.00 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.39 - 7.17 (m, 2H), 4.64 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.53 - 4.44 (m, 2H), 4.42 - 4.34

				(m, 1H), 4.00 - 3.93 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.23 - 2.15 (m, 1H), 2.05 - 1.92 (m, 2H), 1.91 - 1.81 (m, 2H), 1.80 - 1.66 (m, 5H)
1120	(difluoro(2-ácido - (((3S,6S,9aS)-3-(((1-metil-1H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)metil)carbamoil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		647.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.74 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.57 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.15 - 8.08 (m, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.69 - 4.53 (m, 3H), 4.48 (m, 1H), 4.39 - 4.33 (m, 1H), 4.00 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.24 - 2.16 (m, 1H), 2.07 - 1.94 (m, 2H), 1.91 - 1.84 (m, 2H), 1.77 (s, 1H), 1.76 - 1.70 (m, 4H)
1121	ácido (difluoro(2-(((3S,6S,10aS)-3-((2-metoxi-1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)etil)carbamoil)-5-oxodecahidropirrol[1,2-a]azocin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		690.2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.50 - 8.20 (m, 1H), 8.19 - 8.07 (m, 2H), 7.98 (s, 2H), 7.73 - 7.62 (m, 1H), 7.52 - 7.44 (m, 1H), 7.38 - 7.23 (m, 1H), 5.44 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.00 - 4.94 (m, 1H), 4.50 - 4.37 (m, 2H), 3.94 - 3.75 (m, 2H), 3.43 - 3.38 (m, 3H), 2.31 - 2.09 (m, 3H), 2.07 - 1.87 (m, 6H), 1.82 - 1.62 (m, 3H)

1122	ácido ((2-(((3S,6S)-3-((3-(2-amino-2-oxoetil)-[1,1'-bifenil]-4-il)carbamoil)-5-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)difluorometil)fosfónico		711.4	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.21 - 8.13 (m, 2H), 8.04 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.67 - 7.60 (m, 4H), 7.59 - 7.55 (m, 1H), 7.45 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.38 - 7.31 (m, 1H), 4.86 - 4.80 (m, 1H), 4.78 (dd, J = 4.8, 7.6 Hz, 1H), 4.19 - 4.02 (m, 1H), 3.77 - 3.59 (m, 2H), 2.45 - 2.32 (m, 1H), 2.30 - 2.21 (m, 2H), 2.15 - 2.08 (m, 1H), 2.07 - 1.90 (m, 5H), 1.89 - 1.80 (m, 1H).
1123			652.0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.82-8.67 (m, 1H), 8.29 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.80-7.65 (m, 1H), 7.61-7.55 (m, 1H), 7.46-7.38 (m, 1H), 5.07-4.89 (m, 1H), 4.68-4.59 (m, 1H), 4.45-4.19 (m, 2H), 4.12-3.82 (m, 4H), 3.82-3.75 (m, 3H), 3.62-3.44 (m, 2H), 3.32-3.25 (m, 1H), 2.88-2.75 (m, 1H), 2.26-1.62 (m, 10H)
1124	ácido (difluoro(2-(((3S,6S,9aS)-5-oxo-3-(2-(piridin-3-il)morfolina-4-carbonil)octahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-		649	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.83-8.69 (m, 1H), 8.67-8.59 (m, 1H), 8.58-8.51 (m, 1H), 8.33-8.25 (m, 1H), 8.17-8.10 (m, 1H), 8.09-8.04 (m, 1H), 7.90-7.80 (m, 1H), 7.61-7.55 (m, 1H), 7.46-7.40 (m, 1H), 5.17-4.89 (m, 1H), 4.69-4.57 (m, 1H), 4.54-

	il)metil)fosfónico			4.34 (m, 1H), 4.28-4.12 (m, 1H), 4.05-3.98 (m, 2H), 3.64-3.55 (m, 1H), 3.38-3.31 (m, 1H), 3.21-3.13 (m, 1H), 2.85-2.66 (m, 1H), 2.30-1.94 (m, 3H), 1.93-1.60 (m, 7H)
1125	ácido (difluoro(2-(((3S,6S,9aS)-5-oxo-3-(7-(piridin-3-il)-4,7-diazaespiro[2.5]octano-4-carbonil)octahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		674	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.67 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.10-8.03 (m, 1H), 8.00-7.75 (m, 3H), 7.73-7.63 (m, 1H), 7.56-7.41 (m, 2H), 5.10 (s, 1H), 4.69-4.65 (m, 1H), 4.09-4.02 (m, 2H), 3.80-3.74 (m, 1H), 3.62-3.56 (m, 1H), 3.15-3.10 (m, 1H), 2.28-2.13 (m, 2H), 2.04-1.64 (m, 10H), 1.30-1.18 (m, 2H), 0.97-0.79 (m, 2H)
1126	ácido (difluoro(2-(((3S,6S,9aS)-3-(2-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)morfolina-4-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)benzo[b]tiofen-5-il)metil)fosfónico		653	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.85-8.62 (m, 2H), 8.30 (s, 1H), 8.14 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.09-4.88 (m, 1H), 4.85-4.60 (m, 2H), 4.58-3.77 (m, 4H), 3.75-3.56 (m, 4H), 3.49-3.24 (m, 1H), 3.21-2.74 (m, 1H), 2.27-1.62 (m, 10H)
1127	ácido (difluoro(2-(((3S,6S,9aS)-3-(2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)morfolina-4-carbonil)-5-oxooctahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-6-il)carbamoil)be		654	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.83-8.68 (m, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.17-8.05 (m, 2H), 7.59 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.09-4.77 (m, 2H), 4.75-4.58 (m, 1H), 4.50-4.16 (m, 1H), 4.06-3.85 (m, 3H), 3.79-3.02 (m, 3H),

	nzo[b]tiofen-5-il)metil) fosfónico			2.48 (s, 3H), 2.28-2.16 (m, 1H), 2.12-1.68 (m, 9H)
--	------------------------------------	--	--	--

Ensayos Bioquímicos y Celulares

Ensayo de Polarización de Fluorescencia (FP) STAT3

- 5 Se desarrolló un ensayo de FP para determinar los valores de IC₅₀ de las sustancias de prueba. La proteína STAT3 recombinante (STAT3(G127-I722)) a 25 nM se combinó con una sonda de péptido de fosfotirosina marcada con fluorescencia (5-FAM-GpYLPQTV-NH₂) a 2 nM en tampón FP (10 mM HEPES pH 7.4, 50 mM NaCl, 1 mM EDTA, 0.05 % Tween 20, 2 mM DTT). 50 µL de la mezcla de sonda STAT3 se agregaron a los compuestos diluidos en serie en placas negras de 96 pocillos
- 10 (Greiner BioOne 655076) hasta una concentración final de 1 % DMSO. Los componentes de reacción se mezclaron y la FP se midió después de 45 minutos de incubación a temperatura ambiente utilizando un lector de placas multimodo Tecan Spark. La señal de FP (mP) se representó gráficamente frente al logaritmo de la concentración de las sustancias de prueba y los valores de IC₅₀ se calcularon mediante análisis de regresión no lineal utilizando el software GraphPad Prism. Los resultados se muestran en
- 15 el **Cuadro 112**. Para el ensayo de FP STAT3, A = ≤100 nM; B = >100–1000 nM; C = >1–10 µM; y D = >10 µM.

Ensayo de Polarización de Fluorescencia (FP) STAT6

- 20 Se desarrolló un ensayo de FP para determinar los valores de IC₅₀ para las sustancias de prueba. La proteína STAT6 recombinante (STAT6(W123-T658)) a 250 nM se combinó con una sonda de péptido de fosfotirosina marcada con fluorescencia (5-FAM-ApYKPFQDLI-NH₂) a 2 nM en tampón FP (10 mM HEPES pH 7.4, 50 mM NaCl, 1 mM EDTA, 0.05 % Tween 20, 2 mM DTT). 50 µL de la mezcla de sonda STAT6 se agregaron a compuestos diluidos en serie en placas negras de 96
- 25 pocillos (Greiner BioOne 655076) hasta una concentración final de 1% DMSO. Los componentes de la reacción se mezclaron y el FP se midió después de 45 minutos de incubación a temperatura ambiente utilizando un lector de placas multimodo Tecan Spark. La señal de FP (mP) se representó gráficamente frente al logaritmo de la concentración de las sustancias de prueba y los valores de IC₅₀ se calcularon mediante análisis de regresión no lineal utilizando el software GraphPad Prism. Los resultados se
- 30 muestran en el **Cuadro 112**. Para el ensayo STAT6 FP, A = ≤300 nM; B = >300–3000 nM; C = >3–30 µM; y D = >30 µM.

CUADRO 112

Cmp#	STAT3	STAT6	Cmp#	STAT3	STAT6
1	D	B	63	B	A
2	B	C	64	A	B
3	B	C	65	B	B
4	B	C	66	A	C
5	B	C	67	A	B
6	B	C	68	B	C
7	B	C	69	B	B
8	B	C	70	B	C
9	B	C	71	B	B
10	B	C	72	B	B
11	B	C	73	B	C
12	C	A	74	C	A
13	A	C	75	C	A
14	B	A	76	C	A
15	A	B	77	B	C
16	A	B	78	B	D
17	A	C	79	B	A
18	C	A	80	B	A
19	C	A	81	A	B
20	B	C	82	B	A
21	C	A	83	B	A
22	C	A	84	B	B
23	C	B	85	A	C
24	B	A	86	B	A
25	A	B	87	B	B
26	A	B	88	C	B
27	C	A	89	C	A
28	C	A	90	D	B
29	B	C	91	C	A
30	C	B	92	B	B
31	B	B	93	B	C
32	A	C	94	B	C
33	A	B	95	B	A
34	B	C	96	B	A
35	D	C	97	B	B
36	A	B	98	B	C
37	B	B	99	B	B
38	A	B	100	C	A
39	B	B	101	B	B
40	B	C	102	B	B
41	A	A	103	A	C
42	B	A	104	B	B
43	A	B	105	B	A
44	C	B	106	C	A
45	A	B	107	B	A
46	A	C	108	A	B
47	C	B	109	A	C
48	C	C	110	A	C

49	B	C
50	B	B
51	A	B
52	C	B
53	A	B
54	A	B
55	B	B
56	B	C
57	B	B
58	B	B
59	B	B
60	A	C
61	B	B
62	D	D

111	C	B
113	B	C
114	A	C
115	A	C
116	B	B
117	A	C
118A	B	C
118B	B	B
119	B	C
120	B	B
121	B	B
122	A	C
123	A	C
124	A	C

CUADRO 113

Cmp#	STAT3	STAT6
203	B	B
205	A	C
206	A	C
207	A	C
208	C	C
209	A	B
210	A	C
211	A	C
212	C	A
213	A	C
214	B	C
215	C	C
216	B	C
217	C	C
218	B	A
219	C	C
220	C	C
221	A	C
222	B	B
223	B	B
224	C	A
225	C	A
226	C	A
227	B	B
228	C	B
229	C	A
230	C	A
231	C	A
232	C	B
233	A	C
234	C	A
235	C	A
236	A	C
237	C	A
238	C	A
239	C	A
240	C	A
241	A	C
244	C	B

245	A	C
246	A	C
247	A	C
495	B	C
496	A	B
497	B	B
498	A	B
499	A	B
500	B	C
501	B	C
502	B	C
503	B	C
504	C	C
505	C	C
506	C	C
507	C	C
508	C	C
509	C	C
510	C	C
511	C	C
512	A	C
513	B	B
514	A	C
515	C	C
516	A	B
517	B	C
518	B	C
519	C	C
520	C	C
521	A	C
522	C	B
523	C	C
524	B	B
525	C	B
526	A	C
527	C	B
528	C	B
529	B	C
530	B	C
531	C	C

532	A	C
533	C	B
534	B	C
535	C	C
536	C	C
537	C	C
538	C	C
539	A	C
540	A	B
541	C	C
542	C	C
543	C	C
544	C	C
545	C	C
546	C	C
547	A	B
548	C	C
549	A	C
550	B	C
551	C	A
552	C	A
553	C	B
554	C	B
555	B	C
556	C	C
557	C	C
558	A	B
559	C	B
560	C	C
561	C	C
562	B	C
563	C	B
564	B	C
565	B	C
566	A	C
567	B	C
568	A	C
569	C	B
570	C	C
571	C	C
572	C	B

573	B	C
574	C	C
575	C	C
576	B	C
577	C	C
578	C	C
579	B	C
580	C	C
581	C	B
582	C	C
583	B	C
584	C	C
585	A	C
586	C	B
587	C	C
588	C	C
589	C	C
590	C	C
591	C	C
592	B	C
593	C	C
594	C	C
595	B	C
596	B	C
597	A	C
598	A	C
599	A	B
600	A	B
601	C	A
602	A	C
603	A	C
604	B	C
605	A	C
606	A	C
607	A	B
608	A	B
609	B	C
610	B	C
611	B	C
612	A	C
613	B	C

614	B	C
615	A	C
616	A	C
617	B	C
618	C	C
619	B	C
620	B	B
621	A	C
622	A	C
623	B	C
624	C	C
625	B	C
626	A	C
627	A	C
628	A	C
629	B	C
630	B	C
631	A	C
632	C	C
633	B	C
634	A	B
635	B	C
636	A	C
637	A	B
638	A	C
639	A	C
640	B	C
641	A	B
642	B	C
643	A	B
644	B	C
645	B	C
646	C	C
647	B	C
648	A	C
649	C	C
650	C	C
651	C	C
652	B	B
653	B	C
654	B	C

655	B	C
656	B	C
657	C	C
658	B	B
659	C	C
660	C	C
661	C	C
662	C	C
663	B	C
664	A	B
665	A	C
666	A	C
667	A	C
668	A	C
669	A	C
670	B	C
671	A	B
672	C	C
673	B	C
674	B	C
675	A	C
676	A	C
677	A	C
678	A	C
679	A	C
680	A	C
681	A	C
682	B	C
683	A	C
684	A	C
685	A	C
686	A	C
687	A	C
688	A	C
689	A	B
690	A	C
691	A	C
692	A	C
693	C	C
694	A	B
695	A	C

696	C	C
697	C	C
698	B	C
699	A	C
700	B	C
701	B	C
702	B	C
703	A	C
704	A	C
705	A	C
706	A	B
707	A	B
708	B	C
709	B	C
710	B	C
711	C	C
712	C	C
713	B	C
714	B	C
715	B	C
716	C	C
717	A	C
718	A	B
719	B	C
720	C	C
721	B	C
722	B	C
723	B	C
724	A	B
725	B	C
726	B	C
727	C	C
728	B	C
729	B	A
730	C	C
731	C	C
732	C	C
733	C	B
734	B	B
735	A	C
736	A	C

737	A	C
738	A	B
739	A	C
740	A	C
741	A	B
742	A	B
743	C	C
744	A	C
745	A	C
746	A	C
747	A	C
748	A	C
749	A	C
750	A	C
751	B	C
752	B	C
753	A	C
754	C	C
755	A	C
756	A	C
757	B	C
758	C	B
759	D	B
760	C	C
761	A	C
762	A	B
763	C	C
764	B	C
765	A	C
766	A	C
767	A	C
768	B	C
769	A	C
770	C	C
771	A	C
772	A	C
773	B	D
774	A	C
775	A	B
776	A	B
777	A	B

778	A	B
779	A	C
780	B	B
781	B	A
782	B	B
783	D	D
784	B	C
785	B	C
786	C	B
787	A	B
788	C	B
789	B	B
790	A	C
791	B	B
792	B	B
793	C	C
794	B	C
795	B	B
796	B	C
513	B	B
797	B	C
798	C	B
799	A	B
800	C	B
801	B	C
802	C	B
803	A	B
804	B	B
805	B	C
806	A	C
807	B	B
808	B	C
809	A	C
810	B	B
811	A	B
812	B	C
813	C	B
814	C	B
815	C	B
816	B	C
817	C	C

818	B	C
819	B	B
820	B	C
821	B	B
822	B	C
823	B	C
824	A	B
825	B	B
826	B	B
827	B	C
828	A	B
829	C	B
830	B	B
831	C	B
832	C	A
833	C	A
834	B	A
835	C	A
836	C	A
837	C	A
838	C	A
839	C	A
840	C	A
841	C	B
842	C	B
843	C	B
844	C	B
845	C	A
846	C	B
847	C	B
848	C	B
849	C	A
850	C	C
851	B	C
852	A	B
853	C	C
854	C	C
855	A	C
856	A	B
857	A	C
858	A	B

859	A	B
860	B	C
861	A	C
862	A	C
863	A	C
864	D	C
865	C	A
866	B	A
867	B	A
870	A	C
871	C	B
872	B	A
873	A	C
874	C	B
875	B	A
876	C	B
877	C	A
878	C	B
879	C	A
880	C	A
882	C	B
883	C	B
884	C	B
885	C	B
886	C	B
887	C	B
888	C	B
889	C	A
890	C	A
891	C	A
892	C	B
893	C	B
894	C	A
895	C	B
896	B	C
897	C	C
898	C	A
899	C	B
900	C	A
901	C	C
902	C	C

903	C	B
904	C	B
905	B	B
906	C	B
907	C	A
908	C	A
909	C	A
910	C	A
911	C	A
912	C	A
913	C	B
914	B	B
915	C	A
916	C	A
917	C	A
918	A	C
919	C	A
920	C	A
921	C	A
922	C	B
923	C	A
924	C	A
925	A	C
926	A	C
927	A	C
928	C	C
929	C	A
930	B	C
931	A	B
932	A	C
933	A	C
934	C	A
935	C	A
936	C	A
937	C	A
938	A	B
939	A	C
1107	B	B
1108	B	C
1109	B	B
1110	A	B

1111	C	C
1112	A	B
1113	B	B
1114	B	B
1115	A	B
1116	B	C
1117	B	B
1118	A	B
1119	B	B

1120	B	B
1121	C	C
1122	B	C
1123	C	B
1124	B	A
1125	A	B
1126	B	B
1127	B	B

Ensayo MSD-pSTAT-PBMC

Ensayo MSD-pSTAT-PBMC

5

Materiales:

Las Células Mononucleares de Sangre Periférica (PBMC, por sus siglas en inglés) criopreservadas son de AllCells. Las IL-4 y IL-6 humanas recombinantes son de Peprotech. El anticuerpo monoclonal de ratón anti-STAT3, el anticuerpo monoclonal de conejo anti-pY705-STAT3, el anticuerpo monoclonal de conejo anti-pY641-STAT6 y el tampón de lisis son de Tecnología de Señal Celular (CST, por sus siglas en inglés). El anticuerpo monoclonal de ratón anti-STAT6 es de BioLegend. Las placas de ensayo, el bloqueador y el anticuerpo secundario anti-conejo son de Descubrimiento a Escala Meso (MSD, por sus siglas en inglés).

10

Método de Ensayo:

Las PBMC criopreservadas se descongelaron y se dejaron recuperar durante la noche en IMDM + 10 % de FBS inactivado por calor antes de sembrar 50 000 (STAT3) o 25 000 (STAT6) células por pocillo en placas de cultivo de tejidos de fondo en U de 96 pocillos. Las células se trataron con el compuesto durante 3 horas y luego se estimularon con 10 ng/ml de IL-6 (STAT3) o 1 ng/ml de IL-4 (STAT6) durante 10 minutos. Luego, las células se centrifugaron y se lavaron con PBS helado antes de lisar el sedimento celular con tampón de lisis 1x (CST) con cóctel de inhibidores de proteasa y fosfatasa 1x HALT (Thermo). Los lisados se transfirieron a y se incubaron durante la noche a 4°C con agitación en placas de ensayo de alta unión QuickPlex de 96 pocillos (MSD) recubiertas previamente durante la noche con 30 µL por pocillo de 0.6 µg/mL de anticuerpo monoclonal de ratón anti-STAT3 (STAT3) o 2 µg/mL de anticuerpo monoclonal de ratón anti-STAT6 (STAT6) en 1x PBS, y se bloquearon previamente durante 1 hora con 3% de Bloqueador-A (MSD). Las proteínas capturadas en las placas de ensayo se lavaron y se analizaron con 25 µL por pocillo de 0.25 µg/ml de anticuerpo monoclonal de conejo anti-pY705-STAT3 (STAT3) o 0.18 µg/ml de anticuerpo monoclonal de conejo anti-pY641-STAT6 (STAT6) en Bloqueador A al 1% durante 1 hora a temperatura ambiente con agitación, luego se lavaron y analizaron con 25 µL por pocillo de 1 µg/ml de Anticuerpo Anti-Conejo de Cabra Etiquetado con sulfo-TAG (MSD) en Bloqueador A al 1% durante 1 hora a temperatura ambiente

15

20

25

- con agitación. Las placas de ensayo se lavaron y se agregaron 150 μ L de Tampón T de Lectura 1x (MSD) a cada pocillo antes de la lectura en un lector de placas SQ120 MSD. La señal de ensayo de cada muestra se restó de la señal de los pocillos de control no estimulados y se normalizó a los pocillos de control DMSO. Los valores de IC₅₀ se calcularon utilizando la Regresión No Lineal de Respuesta a
- 5 Dosis Graph Pad Prism con pendiente variable. Los resultados se muestran en el **Cuadro 114**. Para pSTAT3 y pSTAT6 A = ≤ 100 nM; B = >100 – 1000 nM; C = >1000 – 3000 nM; D = >3 μ M; y NT = No probado.

CUADRO 114

Cmp#	pSTAT3	pSTAT6	Cmp#	pSTAT3	pSTAT6
125	D	C	164	B	B
126	B	A	165	C	B
127	C	B	166	B	A
128	D	B	167	D	B
129	D	B	168	B	A
130	A	D	169	B	A
131	B	A	170	B	A
132	A	D	171	D	D
133	D	B	172	A	C
134	D	B	173	B	D
135	D	B	174	A	B
136	A	C	175	A	B
137	D	B	176	A	C
138	D	B	177	A	C
139	B	A	178	B	D
140	A	C	179	A	C
141	B	B	180	A	D
142	B	A	181	A	D
143	B	A	182	A	C
144	C	B	183	B	A
145	A	A	184	B	A
146	C	A	185	B	A
147	B	A	186	A	D
148	D	B	187	A	C
149	D	D	188	A	B
150	B	D	189	A	D
151	B	B	190	A	A
152	C	B	191	A	B
153	D	D	192	B	C
154	B	B	193	A	A

155	B	A
156	B	A
157	B	B
158	A	D
159	D	D
160	A	A
161	A	D
162	B	B
163	D	A

194	B	A
195	B	D
196	B	D
197	D	D
198	D	D
199	D	D
200	C	D
201	B	D
202	D	C

CUADRO 115

<u>Cmp #</u>	<u>STAT3</u>	<u>STAT6</u>
248	D	NT
249	A	B
250	A	NT
251	A	NT
252	C	B
253	D	B
254	B	NT
255	A	D
256	A	NT
257	A	NT
258	A	NT
259	A	NT
260	C	NT
261	A	NT
262	A	D
263	A	D
264	B	NT
265	B	NT
266	A	NT
267	A	NT
268	B	NT
269	NT	A
270	NT	B
271	B	NT
272	A	NT
273	B	NT
274	A	NT
275	D	NT
276	B	NT

277	A	NT
278	B	NT
279	A	NT
280	A	D
281	A	NT
282	A	NT
283	A	NT
284	A	D
285	D	NT
286	A	NT
287	A	NT
288	B	NT
289	A	NT
290	B	NT
291	A	NT
292	A	D
293	A	NT
294	C	NT
295	C	NT
296	A	NT
297	B	NT
298	B	NT
299	NT	B
300	A	NT
301	A	NT
302	A	C
303	NT	B
304	A	D
305	NT	B
306	C	NT

307	D	NT
308	D	NT
309	D	NT
310	B	NT
311	D	NT
312	NT	D
313	C	NT
314	NT	D
315	D	A
316	NT	A
317	NT	A
318	NT	D
319	NT	C
320	A	B
321	NT	A
322	NT	A
323	D	NT
324	A	D
325	D	A
326	D	A
327	NT	D
328	NT	B
329	NT	D
330	NT	D
331	NT	C
332	NT	D
333	NT	D
334	NT	A
335	NT	A
336	NT	A
337	D	A
338	NT	A
339	NT	A
340	NT	A
341	NT	A
342	NT	A
343	D	A
344	NT	A
345	NT	A
346	NT	A
347	NT	A

348	NT	A
349	NT	A
350	NT	A
351	NT	A
352	NT	A
353	NT	A
354	D	A
355	NT	A
356	NT	B
357	NT	A
358	NT	A
359	NT	A
360	NT	A
361	NT	A
362	NT	A
363	NT	A
364	NT	A
365	NT	A
366	NT	B
367	NT	B
368	NT	D
369	NT	C
370	NT	A
371	NT	C
372	NT	D
373	NT	D
374	NT	A
375	NT	A
376	NT	A
377	NT	A
378	NT	A
379	NT	A
380	D	A
381	D	A
382	D	A
384	NT	A
385	NT	A
386	NT	A
387	NT	A
388	D	A
389	B	NT

390	B	NT
391	C	NT
392	B	NT
393	B	NT
394	A	NT
395	B	NT
396	D	C
397	D	D
398	D	NT
399	C	NT
400	B	NT
401	D	NT
402	D	C
403	D	B
404	D	C
405	D	C
406	D	C
407	D	C
408	D	B
409	D	C
410	D	D
411	NT	A
412	NT	B
413	NT	B
414	NT	B
415	A	C
416	NT	D
417	NT	A
418	NT	A
419	D	B
420	B	NT
421	D	B
422	A	NT
423	NT	B
424	NT	B
425	NT	D
426	D	NT
427	NT	A
428	A	NT
429	NT	A
430	B	NT

431	B	NT
432	B	NT
433	C	NT
434	B	NT
435	B	NT
436	NT	D
437	B	NT
438	C	NT
439	B	NT
440	NT	A
441	NT	A
442	NT	A
443	NT	B
444	NT	B
445	A	NT
446	A	NT
447	A	NT
448	NT	A
449	NT	B
450	NT	B
451	NT	B
452	NT	A
453	NT	B
454	NT	D
455	NT	D
456	NT	A
457	D	A
458	NT	A
459	NT	A
460	NT	A
461	NT	A
462	NT	A
463	A	NT
464	A	NT
465	NT	D
466	NT	D
467	NT	D
468	NT	A
469	NT	B
470	NT	A
471	NT	A

472	NT	A
473	NT	D
474	NT	A
475	NT	B
476	NT	A
477	NT	A
478	NT	A
479	NT	A
480	NT	A
481	NT	A
482	NT	A
483	NT	A
484	A	NT
485	D	A
486	NT	A
487	NT	C
488	NT	C
489	NT	B
490	NT	B
491	NT	A
492	NT	A
493	A	NT
494	A	NT
940	A	B
941	A	C
942	B	D
943	A	D
944	B	NT
945	B	NT
946	B	NT
947	A	NT
948	C	NT
949	C	NT
950	A	NT
951	A	NT
952	B	NT
953	A	NT
954	A	D
955	A	NT
956	A	NT
957	D	NT

958	C	NT
959	A	NT
960	B	NT
961	A	C
962	A	D
963	B	NT
964	B	NT
965	B	NT
966	A	NT
967	A	NT
968	A	NT
969	D	NT
970	A	NT
971	C	NT
972	A	NT
973	A	D
324	A	D
974	B	NT
975	A	NT
976	NT	D
977	NT	B
978	B	NT
979	D	NT
980	C	NT
981	NT	D
982	NT	D
983	A	NT
984	A	D
985	D	NT
986	C	NT
987	B	NT
988	A	NT
989	NT	D
990	D	NT
991	D	NT
992	NT	B
993	A	NT
994	B	NT
995	A	NT
996	B	NT
997	A	NT

998	A	NT
999	A	NT
1000	A	NT
1001	A	NT
1002	A	NT
1003	C	NT
1004	B	NT
1005	A	NT
1006	A	NT
1007	D	B
1008	B	D
1009	A	B
1010	C	B
1011	A	B
1012	NT	A
1013	NT	B
1014	A	B
1015	A	NT
1016	B	NT
1017	A	NT
1018	A	NT
1019	A	NT
1020	A	NT
1021	A	NT
1022	A	NT
1023	B	NT
1024	B	NT
1025	A	NT
1026	A	NT
1027	A	NT
1028	B	NT
1029	A	NT
1030	D	NT
1031	A	NT
1032	A	NT
1033	A	NT
1034	A	NT
1035	A	NT
1036	A	NT
1037	A	NT
1038	A	NT

1039	A	NT
1040	A	NT
1041	A	NT
1042	B	NT
1043	A	NT
1044	A	NT
1045	A	D
1046	B	NT
1047	B	NT
1048	A	NT
1049	A	NT
1050	B	NT
1051	B	NT
1052	B	NT
1053	A	NT
1054	A	NT
1055	A	D
1056	A	NT
1057	A	NT
1058	A	NT
1059	A	NT
1060	B	NT
1061	B	NT
1062	B	NT
1063	A	NT
1064	A	NT
1065	A	NT
1066	B	NT
1067	B	NT
1068	A	NT
1069	A	NT
1070	A	NT
1071	A	NT
1072	A	NT
1073	B	NT
1074	A	NT
1075	A	NT
1076	A	NT
1077	A	NT
1078	A	NT
1079	A	NT

1080	NT	A
1081	NT	A
1082	D	B
1083	C	B
1084	B	NT
1085	B	A
1086	A	B
1087	B	A
1088	C	A
1089	A	B
1090	C	B
1091	D	D
1092	B	A

1093	D	B
1094	C	B
1095	A	NT
1096	A	NT
1097	C	B
1098	A	NT
1099	A	NT
1100	B	A
1101	D	A
1102	A	NT
1105	A	NT
1106	A	B

Aunque hemos descrito varias modalidades, es evidente que nuestros ejemplos básicos pueden modificarse para proporcionar otras modalidades que utilicen los compuestos y métodos de esta invención. Por lo tanto, se apreciará que el alcance de esta invención se definirá por las reivindicaciones adjuntas en lugar de por las modalidades específicas que se han representado a manera de ejemplo.

El contenido de todas las referencias (incluyendo las referencias bibliográficas, patentes emitidas, solicitudes de patente publicadas y solicitudes de patente pendientes conjuntas) citadas a través de esta solicitud se incorporan expresamente por medio de la presente en su totalidad por referencia. A menos que se defina lo contrario, a todos los términos técnicos y científicos utilizados en este documento se les otorga el significado comúnmente conocido por un experto en la técnica.