COMPUESTOS DE CARBAMOILPIRIDONA TRICÍCLICOS EN PUENTE Y USOS DE ESTOS

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

Esta solicitud reivindica la prioridad de la solicitud provisional de los EE. UU. núm. 63/543.700, presentada el 11 de octubre de 2023; la solicitud provisional de los EE. UU. núm. 63/659.857, presentada el 14 de junio de 2024; y la solicitud provisional de los EE. UU. núm. 63/702.723, presentada el 3 de octubre de 2024. Todo el contenido de estas solicitudes se incorpora en la presente en su totalidad como referencia para todos los fines.

CAMPO

Se describen compuestos, composiciones y métodos que pueden usarse para tratar o prevenir la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH). En particular, se describen compuestos de carbamoilpiridona tricíclicos con puente sustituidos espirocíclicos novedosos y métodos para su preparación y uso como agentes terapéuticos o profilácticos.

ANTECEDENTES

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana y las enfermedades relacionadas son un problema de salud pública importante en todo el mundo. El virus de la inmunodeficiencia humana codifica tres enzimas que son necesarias para la replicación viral: transcriptasa inversa, proteasa e integrasa. Si bien los fármacos dirigidos a la transcriptasa inversa y a la proteasa se usan ampliamente

y han demostrado efectividad, particularmente cuando se usan en combinación, la toxicidad y el desarrollo de cepas resistentes pueden limitar su utilidad (Palella, et al. *N. Engl. J Med*. (1998) 338:853-860; Richman, D. D. *Nature* (2001) 410:995-1001). En consecuencia, existe la necesidad de nuevos agentes que inhiban la replicación del VIH.

Un objetivo de la terapia antirretroviral es lograr la supresión viral en el paciente infectado por VIH. Las pautas de tratamiento actuales publicadas por el Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos establecen que el logro de la supresión viral requiere el uso de terapias de combinación, es decir, varios fármacos de al menos dos o más clases de fármacos (Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents Living with HIV. Department of Health and Human Services. Disponible en http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf. Accedido el 12 de febrero de 2019). Además, las decisiones con respecto al tratamiento de pacientes infectados por VIH son complicadas cuando el paciente requiere tratamiento para otras afecciones médicas. (Id. en F-8). Debido a que el tratamiento de referencia requiere el uso de múltiples fármacos diferentes para suprimir el VIH, así como para tratar otras afecciones que el paciente pueda estar experimentando, el potencial de interacción farmacológica es un criterio para la selección de un régimen farmacológico. Como tal, existe la necesidad de terapias antirretrovirales que tengan un potencial reducido de interacciones farmacológicas.

Además, se conoce que el virus VIH muta en sujetos infectados (Tang, et al. *Drugs* (2012) 72 (9) e1-e25). Debido a la proclividad del virus VIH para mutar,

existe la necesidad de que los fármacos anti-VIH sean eficaces contra un rango de variantes conocidas del VIH (Hurt, et al. *HIV/AIDS CID* (2014) 58, 423-431).

Para ciertos pacientes, por ejemplo, aquellos con acceso difícil o limitado a la atención médica, la adherencia a los regímenes de tratamiento o profilácticos orales diarios puede ser un desafío. Los fármacos que ofrecen propiedades farmacéuticas favorables (por ejemplo, potencia mejorada, farmacocinética de acción prolongada, aclaramiento bajo y/u otras propiedades) son susceptibles a una administración menos frecuente y proporcionan un mejor cumplimiento por parte del paciente. Por ejemplo, estas propiedades farmacéuticas favorables pueden facilitar una dosis reducida, un tamaño de píldora reducido y/o un recuento reducido de píldoras para una mejor adherencia del paciente. Tales mejoras pueden, a su vez, optimizar la exposición al fármaco y limitar la emergencia de resistencia al fármaco.

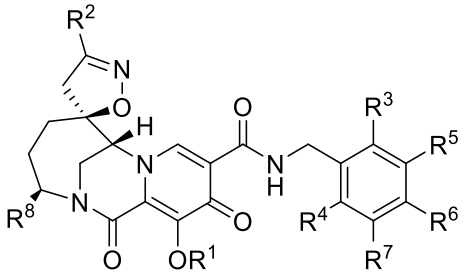
En algunos casos, pueden ser necesarios agentes de combinación compatibles para modular las propiedades PK de un fármaco (tales como dosis, AUC, Cmax y biodisponibilidad oral) para lograr el objetivo de los regímenes de dosificación de acción prolongada. Por lo tanto, existe la necesidad de terapias de combinación mejoradas.

SUMARIO

La presente descripción se dirige a compuestos novedosos que tienen actividad antiviral y sales farmacéuticamente aceptables de estos. En algunas modalidades, los compuestos pueden usarse para tratar infecciones por VIH, para inhibir la actividad de la integrasa de VIH y/o para reducir la replicación de VIH. En algunas modalidades, los compuestos descritos en la presente descripción pueden ser eficaces contra un rango de mutantes de VIH resistentes a fármacos conocidos.

En algunas modalidades, los compuestos descritos en la presente descripción pueden tener una propensión disminuida para causar interacciones fármaco-fármaco cuando se coadministran con otros fármacos. En algunas modalidades, los compuestos descritos en la presente descripción pueden administrarse con menos de la frecuencia diaria, por ejemplo, semanalmente, mensualmente, una vez cada tres meses, una vez cada seis meses o intervalos más largos.

En una modalidad, la descripción proporciona un compuesto de la Fórmula **I**:



I

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

R^1 es $-(CR^{1A}R^{1B}O)_a(Y)_b(CR^{1C}R^{1D})_dX$;

en donde a es 0 o 1;

b es 0 o 1;

d es 0, 1, 2, 3, 4 o 5;

R^{1A} es H o alquilo C_{1-3};

R^{1B} es H o alquilo C_{1-3};

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

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

opcionalmente R^{1C} y R^{1D} en el mismo átomo de carbono se unen para formar un grupo ciclopropilo espiro;

Y es -C(O)-, -C(O)O-, -C(O)NH- o -C(O)NR^{1H}-;

R^{1H} es alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en −COOH, -OH, $-NH_2$, $-CONH_2$, $-P(O)(OH)_2$, y $-S(O)_2(OH)$;

X se selecciona del grupo que consiste en:

(a) $-O-P(O)(OR^{1E})_2$,

en donde cada R^{1E} es independientemente H o fenilo;

(b) $-N(R^{1F})_2$,

en donde cada R^{1F} es independientemente H, $-COO(CR^{1I}R^{1J})_eOPO(OH)_2$, o alquilo C_{1-4}; en donde el alquilo C_{1-4} se sustituye opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en -COOH, $-S(O)_2OH$, $-P(O)(OH)_2$, -OH, $-NH_2$, y $-CONH_2$;

e es 1, 2, o 3;

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

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

opcionalmente R^{1I} y R^{1J} en el mismo átomo de carbono se unen para formar un grupo ciclopropilo espiro; y

(c) $-N^+(R^{1G})_3Z^-$,

en donde cada R^{1G} es independientemente H o alquilo C_{1-4}; en donde el alquilo C_{1-4} se sustituye opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en -COOH, -OH, $-NH_2$, y $-CONH_2$;

Z^- es un contraión;

R^2 es alquilo C_{1-3} o alcoxi C_{1-3};

cada R^3, R^4, R^5, R^6 y R^7 es independientemente H o halo; y

R^8 es H o alquilo C_{1-3}.

En una modalidad, se proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula **I**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En otra modalidad, se proporciona un kit o un artículo de elaboración que comprende un compuesto de la Fórmula **I**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, e instrucciones de uso.

En otra modalidad, se proporciona un método para tratar o prevenir una infección por VIH en un ser humano que tiene o está en riesgo de tener la infección, mediante la administración al ser humano de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula **I** o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición de un compuesto de la Fórmula **I**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En otra modalidad, se proporciona un uso de un compuesto de la Fórmula **I**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de un compuesto de la Fórmula **I** o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para tratar una infección por VIH en un ser humano que tiene o está en riesgo de tener la infección.

En otra modalidad, se proporciona un uso de un compuesto de la Fórmula **I**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de un compuesto de la Fórmula **I** o una sal farmacéuticamente aceptable de este,

en la elaboración de un medicamento para tratar una infección por VIH en un ser humano que tiene o está en riesgo de tener la infección.

En otra modalidad, se proporciona un compuesto de la Fórmula **I**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para usar en terapia médica.

En otra modalidad, se proporciona un compuesto de la Fórmula **I**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para usar en el tratamiento de una infección por VIH.

Otras modalidades, objetos, características y ventajas pueden exponerse en la descripción detallada de las modalidades a continuación, y en parte pueden ser evidentes a partir de la descripción, o pueden aprenderse por la práctica de las modalidades reivindicadas. Estos objetos y ventajas pueden realizarse y obtenerse por los procesos y las composiciones particularmente señalados en la descripción y las reivindicaciones de estos. El resumen anterior se ha hecho con el entendimiento de que debe considerarse como una sinopsis breve y general de algunas de las modalidades descritas en la presente descripción, se proporciona para el beneficio y conveniencia del lector, y no pretende limitar de ninguna manera el alcance o rango de equivalentes, a los cuales tienen derecho legalmente las reivindicaciones adjuntas.

En otra modalidad, se proporcionan terapias de combinación que incluyen compuestos que tienen actividad antiviral y sales farmacéuticas aceptables de estos, e inhibidores de PGP. Se ha demostrado en la sección de ejemplos que la administración de combinaciones de la invención aumenta la exposición y la

biodisponibilidad del compuesto que tiene actividad antivírica. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un método para tratar o prevenir la infección por VIH en un paciente que comprende, administrar al paciente una combinación como la descrita en la presente descripción que comprende un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde la exposición de un metabolito del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, aumenta cuando el compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se coadministra con un inhibidor de la glicoproteína P, en relación con la exposición del metabolito del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, cuando el compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se dosifica igual pero en ausencia del inhibidor de la glicoproteína P.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La Figura 1 muestra las concentraciones plasmáticas en perros Beagle del Intermedio B después de la administración oral del Intermedio B con y sin pretratamiento con mesilato de encequidar.

La Figura 2 muestra las concentraciones plasmáticas en perros Beagle del Intermedio C después de la administración oral del Intermedio C con y sin pretratamiento con mesilato de encequidar.

La Figura 3 muestra las concentraciones plasmáticas en perros Beagle del Intermedio C después de la administración oral del Compuesto 3 con y sin pretratamiento con mesilato de encequidar.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

En la siguiente descripción, se exponen ciertos detalles específicos para proporcionar una comprensión completa de varias modalidades descritas en la presente descripción. Sin embargo, un experto en la técnica entenderá que las modalidades descritas en la presente descripción pueden ponerse en práctica sin estos detalles. La descripción más abajo de varias modalidades se realiza bajo el entendimiento de que la presente descripción debe considerarse como una ilustración de la materia reivindicada, y no pretende limitar las reivindicaciones adjuntas a las modalidades específicas ilustradas. Los encabezados usados a lo largo de esta descripción se proporcionan solamente por conveniencia y no deben interpretarse de ninguna manera como limitantes de las reivindicaciones. Las modalidades ilustradas bajo cualquier encabezado pueden combinarse con modalidades ilustradas bajo cualquier otro encabezado.

I. Definiciones

A menos que el contexto lo requiera de cualquier otra manera, a lo largo de la presente descripción y reivindicaciones, la palabra ‘‘comprender’’ y variaciones de esta, tales como, ‘‘comprende’’ y ‘‘que comprende’’ deben interpretarse en un sentido abierto, inclusivo, es decir, como ‘‘que incluye, pero no se limita a’’.

La referencia a lo largo de esta especificación a ‘‘una modalidad’’ significa que una función, estructura o característica particular descrita en conexión con la modalidad se incluye en al menos una modalidad descrita en la presente descripción. Por lo tanto, las apariciones de las frases ‘‘en una modalidad’’ en varios

lugares a lo largo de esta especificación no se refieren todas necesariamente a la misma modalidad. Además, las funciones, estructuras o características particulares pueden combinarse de cualquier manera adecuada en una o más modalidades.

"Amino" se refiere al radical --NH_2.

"Hidroxi" o "hidroxilo" se refiere al radical --OH.

El término "alquilo C_{1-n}" como se usa en la presente descripción, en donde n es un entero, ya sea solo o en combinación con otro radical, pretende significar radicales alquilo de cadena acíclica, lineal o ramificada, que contienen de 1 a n átomos de carbono. El "alquilo C_{1-6}" incluye, pero no se limita a, metilo, etilo, propilo (*n*-propilo), butilo (*n*-butilo), 1-metiletilo (*iso*propilo), 1-metilpropilo (*sec*-butilo), 2-metilpropilo (*iso*-butilo), 1,1-dimetiletilo (*terc*butilo), pentilo y hexilo. La abreviatura Me denota un grupo metilo; Et denota un grupo etilo, Pr denota un grupo propilo, iPr denota un grupo 1-metiletilo, Bu denota un grupo butilo y tBu denota un grupo 1,1-dimetiletilo.

"Alquilo" es un hidrocarburo que contiene átomos normales, secundarios o terciarios. Por ejemplo, un grupo alquilo puede tener de 1 a 20 átomos de carbono (*es decir*, alquilo C_{1-20}), de 1 a 10 átomos de carbono (*es decir*, alquilo C_{1-10}), de 1 a 8 átomos de carbono (*es decir*, alquilo C_{1-8}) o de 1 a 6 átomos de carbono (*es decir*, alquilo C_{1-6}). Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo (Me, -CH_3), etilo (Et, -CH_2CH_3), 1-propilo (n-Pr, n-propilo, -$CH_2CH_2CH_3$), 2-propilo (i-Pr, i-propilo, -$CH(CH_3)_2$), 1-butilo (n-Bu, n-butilo, -$CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-metilo-1-propilo (i-Bu, i-butilo, -$CH_2CH(CH_3)_2$), 2-butilo (s-Bu, s-butilo, -$CH(CH_3)CH_2CH_3$), 2-metilo-2-propilo (t-Bu, t-butilo, -$C(CH_3)_3$), 1-pentilo (n-pentilo, -$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-pentilo (-$CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$), 3-pentilo (-$CH(CH_2CH_3)_2$), 2-metilo-2-butilo (-$C(CH_3)_2CH_2CH_3$), 3-metilo-2-butilo (-$CH(CH_3)CH(CH_3)_2$), 3-metilo-1-butilo (-$CH_2CH_2CH(CH_3)_2$), 2-metilo-1-butilo (-$CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$), 1-hexilo (-

$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-hexilo (-$CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$), 3-hexilo (-$CH(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$), 2-metilo-2-pentilo (-$C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$), 3-metilo-2-pentilo (-$CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$), 4-metilo-2-pentilo (-$CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$), 3-metilo-3-pentilo (-$C(CH_3)(CH_2CH_3)_2$), 2-metilo-3-pentilo (-$CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)_2$), 2,3-dimetilo-2-butilo (-$C(CH_3)_2CH(CH_3)_2$), 3,3-dimetilo-2-butilo (-$CH(CH_3)C(CH_3)_3$, y octilo (-$(CH_2)_7CH_3$). ‘‘Alquileno’’ se refiere también a un radical de hidrocarburo saturado de cadena lineal ramificada o cíclica que tiene dos centros de radicales monovalentes derivados mediante la eliminación de dos átomos de hidrógeno de este o de dos átomos de carbono diferentes de un alcano original. Por ejemplo, un grupo alquilo puede tener de 1 a 10 átomos de carbono (*es decir*, alquilo C_{1-10}), o de 1 a 6 átomos de carbono (*es decir*, alquilo C_{1-6}) o 1-3 átomos de carbono (*es decir*, alquilo C_{1-3}). Los radicales alquilo típicos incluyen, pero no se limitan a, metileno (CH_2), 1,1etilo (-$CH(CH_3)$), 1,2-etilo (-CH_2CH_2), 1,1-propilo ($CH(CH_2CH_3)$), 1,2-propilo ($CH_2CH(CH_3)$), 1,3-propilo ($CH_2CH_2CH_2$), 1,4-butilo ($CH_2CH_2CH_2CH_2$), y lo similar.

El término ‘‘alquenilo’’ como se usa en la presente descripción se refiere a un hidrocarburo lineal o ramificado que contiene átomos de carbono normales, secundarios o terciarios con al menos un sitio de insaturación, *es decir*, un enlace doble carbono-carbono, sp^2. Por ejemplo, un grupo alquenilo puede tener de 2 a 20 átomos de carbono (*es decir*, alquenilo C_2-C_{20} o alquenilo C_{2-20}), de 2 a 8 átomos de carbono (*es decir*, alquenilo C_2-C_8 o C_{2-8}) o de 2 a 6 átomos de carbono (*es decir*, alquenilo C_2-C_6, o alquenilo C_{2-6}). Los ejemplos de grupos alquenilo adecuados incluyen, pero no se limitan a, etileno o vinilo ($CH=CH_2$), alilo ($CH_2CH=CH_2$), ciclopentenilo (C_5H_7) y 5-hexenilo ($CH_2CH_2CH_2CH_2CH=CH_2$).

El término ‘‘alquenilo C_{2-n}’’, como se usa en la presente descripción, en donde n es un número entero, ya sea solo o en combinación con otro radical, pretende significar

un radical de cadena acíclica lineal o ramificada insaturada que contiene de dos a n átomos de carbono, al menos dos de los cuales están unidos entre sí mediante un doble enlace. Los ejemplos de tales radicales incluyen, pero no se limitan a, etenilo (vinilo), 1propenilo, 2propenilo y 1butenilo. A menos que se especifique de cualquier otra manera, el término "alquenilo C_{2-n}" se entiende que comprende los estereoisómeros individuales donde sea posible, que incluyen, pero no se limitan a, isómeros (*E*) y (*Z*) y mezclas de estos. Cuando un grupo alquenilo C_{2-n} es sustituido, se entiende que se sustituye en cualquier átomo de carbono de este que de cualquier otra manera tendría un átomo de hidrógeno, a menos que se especifique de cualquier otra manera, de tal manera que la sustitución daría lugar a un compuesto químicamente estable, tal como los reconocidos por los expertos en la técnica.

Los términos "halo" o "halógeno" como se usan en la presente descripción se refieren a fluoro, cloro, bromo y yodo.

El término "cicloalquilo C_{3-m}", como se usa en la presente descripción, en donde m es un entero, ya sea solo o en combinación con otro radical, se refiere a un sustituyente cicloalquilo que contiene de 3 a m átomos de carbono e incluye, pero no se limita a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. El término incluye anillos completamente saturados así como parcialmente insaturados.

Debe entenderse que cuando una variable se sustituye, por ejemplo, como se describe en la frase "alquilo C_{1-6}, ya sea solo o como parte de un grupo, se sustituye opcionalmente", la frase significa que la variable alquilo C_{1-6} se puede sustituir cuando está sola y que puede sustituirse, también, cuando la variable "alquilo C_{1-6}" es parte de un grupo más grande. Similarmente, cuando se indica, también se pueden sustituir otras variables "ya sea solas o como parte de un grupo".

El término “quiral” se refiere a moléculas que tienen la propiedad de no superponerse con su par de imagen especular, mientras que el término “aquiral” se refiere a moléculas que se superponen con su par de imagen especular.

El término “estereoisómeros” se refiere a compuestos que tienen una constitución química idéntica, pero difieren con respecto a la disposición de los átomos o grupos en el espacio.

“Diastereómero” se refiere a un estereoisómero con dos o más centros o ejes de quiralidad y cuyas moléculas no son imágenes especulares entre sí. Los diastereómeros tienen, típicamente, propiedades físicas diferentes, *p. ej*., puntos de fusión, puntos de ebullición, propiedades espectrales y reactividades. Las mezclas de diastereómeros pueden separarse en procedimientos analíticos de alta resolución, tales como electroforesis y cromatografía.

Los “enantiómeros” se refieren a dos estereoisómeros de un compuesto que son imágenes especulares no superponibles entre sí.

El término “tratamiento” o “tratar”, en la medida en que se relaciona con una enfermedad o afección, incluye prevenir la aparición de la enfermedad o afección, inhibir o mejorar la enfermedad o afección (p. ej., detener o ralentizar su desarrollo), eliminar la enfermedad o afección (p. ej., provocar la regresión o curación de la enfermedad o afección), y/o aliviar uno o más síntomas de la enfermedad o afección. En el caso del VIH, el tratamiento incluye reducir el nivel de carga viral del VIH en un paciente.

En algunas modalidades, el término “tratamiento” se refiere a la administración de un compuesto o composición según la presente invención para aliviar o eliminar los síntomas de la infección por VIH y/o reducir la carga viral en un paciente. El término “tratamiento” también comprende la administración de un compuesto o

composición de acuerdo con la presente invención antes de la exposición del individuo al virus, posexposición del individuo al virus pero antes de la aparición de los síntomas de la enfermedad, y/o antes de la detección del virus en la sangre, para prevenir la aparición de síntomas de la enfermedad y/o para prevenir que el virus llegue a niveles que sean detectables en la sangre, y la administración de un compuesto o composición de acuerdo con la presente invención para prevenir la transmisión perinatal del VIH de la madre al bebé, mediante la administración a la madre antes de dar a luz y al niño dentro de los primeros días de vida.

El término ‘‘terapia de combinación’’ tal como se usa en la presente descripción se refiere al uso de dos o más tratamientos, tales como agentes farmacoactivos (es decir, una ‘‘combinación’’), para tratar o prevenir una sola enfermedad o afección. Los agentes farmacéuticamente activos pueden administrarse juntos o por separado, así como simultánea o secuencialmente, usualmente de manera que sus funcionalidades coincidan y tengan efectos superpuestos en un paciente, dando lugar a un efecto terapéutico o profiláctico deseado en el paciente. En algunas modalidades, los agentes farmacéuticos activos son de al menos dos o más clases de fármacos.

El término ‘‘grupo protector’’ se refiere a una entidad de un compuesto que enmascara o altera las propiedades de un grupo funcional o las propiedades del compuesto en su totalidad. Los grupos y estrategias de protección química para protección/desprotección son bien conocidas en la técnica. *Ver, p. ej.*, Protective Groups in Organic Chemistry, Theodora W. Greene, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991. Los grupos protectores se utilizan frecuentemente para enmascarar la reactividad de ciertos grupos funcionales, para ayudar en la eficacia de las reacciones químicas deseadas, *p. ej.*, hacer y romper enlaces químicos de manera ordenada y planificada. La protección de los grupos funcionales de un compuesto

altera otras propiedades físicas además de la reactividad del grupo funcional protegido, tal como la polaridad, lipofilicidad (hidrofobicidad) y otras propiedades que pueden medirse mediante herramientas analíticas comunes. Los intermedios protegidos químicamente pueden ser biológicamente activos o inactivos.

Los compuestos protegidos también pueden exhibir propiedades alteradas y, en algunos casos, optimizadas *in vitro* e *in vivo*, como el paso a través de las membranas celulares y la resistencia a la degradación o secuestro enzimático. En esta función, los compuestos protegidos con efectos terapéuticos previstos pueden denominarse profármacos. Otra función de un grupo protector es convertir el fármaco original en un profármaco, por lo que el fármaco original se libera tras la conversión del profármaco *in vivo*. Debido a que los profármacos activos pueden absorberse más efectivamente que el fármaco original, los profármacos pueden poseer mayor potencia *in vivo* que el fármaco original. Los grupos protectores se eliminan ya sea *in vitro*, en la instancia de intermedios químicos, o *in vivo*, en el caso de profármacos. Con intermedios químicos, no es particularmente importante que los productos resultantes después de la desprotección, *p. ej.*, los alcoholes, son fisiológicamente aceptables, aunque, en general, son más deseables si los productos son farmacológicamente inocuos.

Los grupos protectores están disponibles, comúnmente conocidos y usados, y se usan opcionalmente para evitar reacciones laterales con el grupo protegido durante procedimientos sintéticos, *es decir*, rutas o métodos para preparar los compuestos de la invención. En su mayor parte, la decisión sobre qué grupos proteger, cuándo hacerlo y la naturaleza del grupo protector químico "PG" dependerá de la química de la reacción contra la que se va a proteger (*p. ej.*, condiciones acídicas, básicas, oxidativas, reductoras u otras) y la dirección prevista de la síntesis. Los PG no necesitan ser, y generalmente no son, los mismos si el compuesto se sustituye con

múltiples PG. Generalmente, el PG se usará para proteger los grupos funcionales tales como grupos carboxilo, hidroxilo, tio o amino y, por lo tanto, para prevenir reacciones secundarias o facilitar de cualquier otra manera la eficacia sintética. El orden de desprotección para producir grupos desprotegidos libres depende de la dirección prevista de la síntesis y de las condiciones de reacción que se van a encontrar, y puede ocurrir en cualquier orden según lo determine el experto.

Se pueden proteger diversos grupos funcionales de los compuestos de la invención. Por ejemplo, los grupos protectores para grupos −OH (ya sean hidroxilo, ácido carboxílico, ácido fosfónico u otras funciones) incluyen "grupos formadores de éter o éster". Los grupos formadores de éter o éster son capaces de funcionar como grupos protectores químicos en los esquemas sintéticos expuestos en la presente descripción. Sin embargo, algunos grupos protectores hidroxilo y tio no son grupos formadores éter ni éster, como entenderán los expertos en la técnica, y se incluyen con las amidas, que se discuten a continuación.

Un gran número de grupos protectores de hidroxilo y grupos formadores de amida y las reacciones de escisión química correspondientes se describen en Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W. Greene (John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991, ISBN 0-471-62301-6) ("Greene"). Ver también Kocienski, Philip J.; Protecting Groups (Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 1994), que se incorpora en la presente descripción como referencia en su totalidad. En particular el Capítulo 1, Protecting Groups: An Overview, páginas 1-20, Capítulo 2, Hydroxyl Protecting Groups, páginas 21-94, Capítulo 3, Diol Protecting Groups, páginas 95-117, Capítulo 4, Carboxyl Protecting Groups, páginas 118-154, Capítulo 5, Carbonyl Protecting Groups, páginas 155-184. Para los grupos protectores para

ácido carboxílico, ácido fosfónico, fosfonato, ácido sulfónico y otros grupos protectores para ácidos ver Greene como se expone a continuación.

El término ‘‘solvato’’ se refiere a un sólido cristalino que contiene cantidades de un solvente incorporado dentro de la estructura cristalina. Como se usa en la presente descripción, el término ‘‘solvato’’ incluye hidratos.

Los términos ‘‘no solvato’’ se refieren a un sólido cristalino en el que ninguna molécula de solvente ocupa un sitio cristalográfico específico.

Los términos ‘‘farmacéuticamente aceptable’’ con respecto a una sustancia como se usan en la presente descripción significa que la sustancia, dentro del alcance del buen juicio médico, es adecuada para usarse en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica indebida y similares, proporcionales a una relación beneficio/riesgo razonable, y efectiva para el uso previsto cuando la sustancia se usa en una composición farmacéutica.

Los términos ‘‘sal farmacéuticamente aceptable’’, como se usan en la presente descripción, pretenden significar una sal de un compuesto de acuerdo con la invención, que es, dentro del alcance del buen juicio médico, adecuada para usar en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica indebida y similares, acorde con una relación beneficio/riesgo razonable, generalmente soluble en agua o aceite o dispersable, y efectiva para su uso previsto. Los términos incluyen sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables y sales de adición de base farmacéuticamente aceptables. Las listas de sales adecuadas se encuentran, por ejemplo, en S.M. Birge et al., J. Pharm. Sci., 1977, 66, pp. 1-19.

El término ‘‘sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable’’, como se usa en la presente descripción, pretende significar aquellas sales que retienen la

eficacia biológica y las propiedades de las bases libres y que no son biológicamente o de cualquier otra manera indeseables, formadas con ácidos inorgánicos que incluyen, pero no se limitan a, ácido clorhídrico, ácido hidrobrómico, ácido sulfúrico, ácido sulfámico, ácido nítrico, ácido fosfórico y lo similar, y ácidos orgánicos que incluyen, pero no se limitan a, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido adípico, ácido ascórbico, ácido aspártico, ácido bencensulfónico, ácido benzoico, ácido butírico, ácido alcanfórico, ácido canforsulfónico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido diglucónico, ácido etanosulfónico, ácido glutámico, ácido glicólico, ácido glicerofosfórico, ácido hemisúlfico, ácido hexanoico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido 2-hidroxietanosulfónico ácido isetiónico), ácido láctico, ácido hidroximaleico, ácido málico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido mesitilenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido naftalenosulfónico, ácido nicotínico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido oxálico, ácido pamoico, ácido pectínico, ácido fenilacético, ácido 3-fenilpropiónico, ácido piválico, ácido propiónico, ácido pirúvico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido sulfanílico, ácido tartárico, ácido p-toluenosulfónico, ácido undecanoico y lo similar.

Los términos “sal de adición de base farmacéuticamente aceptable”, como se usan en la presente descripción, pretenden significar aquellas sales que retienen la eficacia biológica y las propiedades de los ácidos libres y que no son biológicamente o de cualquier otra manera indeseables, formadas con bases inorgánicas que incluyen, pero no se limitan a, amoníaco o hidróxido, carbonato, o bicarbonato de amonio o un catión metálico tal como sodio, potasio, litio, calcio, magnesio, hierro, zinc, cobre, manganeso, aluminio y lo similar. Particularmente preferidas son las sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio. Las sales derivadas de bases no tóxicas orgánicas

farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, compuestos de amina cuaternaria, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, tales como metilamina, dimetilamina, trimetilamina, etilamina, dietilamina, trietilamina, isopropilamina, tripropilamina, tributilamina, etanolamina, dietanolamina, 2-dimetilaminoetanol, 2-dietilaminoetanol, diciclohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, hidrabamina, colina, betaína, etilendiamina, glucosamina, metilglucamina, teobromina, purinas, piperazina, piperidina, N-etilpiperidina, compuestos de tetrametilamonio, compuestos de tetraetilamonio, piridina, N,N-dimetilanilina, N-metilpiperidina, N-metilmorfolina, diciclohexilamina, dibencilamina, N,N-dibencilfenetilamina, 1-efenamina, N,N'-dibenciletilendiamina, resinas de poliamina y lo similar. Las bases no tóxicas orgánicas particularmente preferidas son la isopropilamina, dietilamina, etanolamina, trimetilamina, diciclohexilamina, colina y cafeína.

El término ‘‘agente antiviral’’, como se usan en la presente descripción, pretenden significar un agente que es efectiva para inhibir la formación y/o replicación de un virus en un mamífero, que incluye, pero no se limita a, agentes que interfieren con el hospedador o mecanismos virales necesarios para la formación y/o replicación de un virus en un mamífero. Los términos ‘‘agente antiviral’’ incluyen, por ejemplo, un inhibidor del sitio catalítico de integrasa del VIH seleccionado del grupo que consiste en: raltegravir (ISENTRESS®; Merck); elvitegravir (Gilead); soltegravir (GSK; ViiV); GSK 1265744 (GSK; ViiV) y dolutegravir; un inhibidor de la transcriptasa inversa del nucleósido del VIH seleccionado del grupo que consiste en: abacavir (ZIAGEN®; GSK); didanosina (VIDEX®; BMS); tenofovir (VIREAD®; Gilead); emtricitabina (EMTRIVA®; Gilead);

lamivudina (EPIVIR®; GSK/Shire); stavudina (ZERIT®; BMS); zidovudina (RETROVIR®; GSK); elvucitabina (Achillion); y festinavir (Oncolys); un inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósida del VIH seleccionado del grupo que consiste en: nevirapina (VIRAMUNE®; BI); efavirenz (SUSTIVA®; BMS); etravirina (INTELENCE®; J&J); rilpivirina (TMC278, R278474; J&J); fosdevirina (GSK/ViiV); y lersivirina (Pfizer/ViiV); un inhibidor de proteasa de VIH seleccionado del grupo que consiste en: atazanavir (REYATAZ®; BMS); darunavir (PREZISTA®; J&J); indinavir (CRIXIVAN®; Merck); lopinavir (KELETRA®; Abbott); nelfinavir (VIRACEPT®; Pfizer); saquinavir (INVIRASE®; Hoffmann-LaRoche); tipranavir (APTIVUS®; BI); ritonavir (NORVIR®; Abbott); y fosamprenavir (LEXIVA®; GSK/Vertex); un inhibidor de entrada de VIH seleccionado de: maraviroc (SELZENTRY®; Pfizer); enfuvirtida (FUZEON®; Trimeris); y BMS-663068 (BMS); y un inhibidor de maduración del VIH seleccionado de: bevirimat (Myriad Genetics).

El término “inhibidor de la replicación del VIH”, como se usan en la presente descripción, pretenden significar un agente capaz de reducir o eliminar la capacidad del VIH para replicarse en una célula huésped, ya sea *in vitro, ex vivo* o *in vivo*.

El término “sustituyente”, como se usa en la presente descripción y a menos que se indique lo contrario, pretende significar un átomo, radical o grupo que puede estar unido a un átomo de carbono, un heteroátomo o cualquier otro átomo que pueda formar parte de una molécula o fragmento de esta, que de cualquier otra manera estaría unida a al menos un átomo de hidrógeno. Los sustituyentes contemplados en el contexto de una molécula o fragmento específico de estos son aquellos que dan lugar a compuestos químicamente estables, tales como los reconocidos por los expertos en la técnica.

El término “heteroátomo”, como se usa en la presente descripción, pretende significar O, S o N.

Los términos “alquilo O-C_{1-n}” o “alcoxi C_{1-n}” como se usa en la presente descripción indistintamente, en donde n es un entero, ya sea solo o en combinación con otro radical, pretenden significar un átomo de oxígeno unido adicionalmente a un radical alquilo que tiene de 1 a n átomos de carbono como se definió anteriormente. Los ejemplos de alcoxi C_{1-n} incluyen, pero no se limitan a, metoxi (CH_3O-), etoxi (CH_3CH_2O-), propoxi ($CH_3CH_2CH_2O$-), 1-metiletoxi (*iso* -propoxi; $(CH_3)_2CHO$) y 1,1-dimetiletoxi (*terc*-butoxi; $(CH_3)_3CO$). Cuando un alcoxi C_{1-n} es sustituido, se entiende que se sustituye en la porción alquilo de este, de tal manera que la sustitución daría lugar a un compuesto químicamente estable, tal como los reconocidos por los expertos en la técnica.

El término “mamífero”, como se usa en la presente descripción, pretende comprender a los seres humanos, así como mamíferos no humanos que son susceptibles a la infección por VIH. Los mamíferos no humanos incluyen, pero no se limitan a, animales domésticos, tales como vacas, cerdos, caballos, perros, gatos, conejos, ratas y ratones, y animales no domésticos.

Las modalidades descritas en la presente descripción también pretenden abarcar todos los compuestos farmacéuticamente aceptables de la Fórmula I o la Fórmula II que están marcados isotópicamente al tener uno o más átomos reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número de masa diferente. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos descritos incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor, cloro y yodo, tales como ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{13}N, ^{15}N, ^{15}O, ^{17}O, ^{18}O, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F, ^{36}Cl, ^{123}I y ^{125}I, respectivamente. En ciertas modalidades, estos compuestos radiomarcados son útiles para ayudar a

determinar o medir la eficacia de los compuestos, al caracterizar, por ejemplo, el sitio o modo de acción, o la afinidad de unión al sitio de acción farmacológicamente importante. Ciertos compuestos isotópicamente marcados de la Fórmula I o la Fórmula II, por ejemplo, aquellos que incorporan un isótopo radiactivo, son útiles en estudios de distribución de fármacos y/o de tejidos en sustratos. Los isótopos radiactivos de tritio, *es decir*, ^{3}H y carbono-14, *es decir*, ^{14}C, son particularmente útiles para este propósito en vista de su facilidad de incorporación y medios fáciles de detección.

En ciertas modalidades, la sustitución con isótopos más pesados tales como el deuterio, *es decir*, ^{2}H, puede ofrecer ciertas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica. Por ejemplo, la vida media *in vivo* puede aumentar o los requerimientos de dosis pueden reducirse. Por lo tanto, los isótopos más pesados pueden preferirse en algunas circunstancias.

La sustitución con isótopos emisores de positrones, tales como ^{11}C, ^{18}F, ^{15}O y ^{13}N, puede ser útil en estudios con tomografía por emisión de positrones (PET, por sus siglas en inglés) para examinar la ocupación del receptor de sustrato. Los compuestos isotópicamente marcados de los compuestos descritos en la presente descripción se pueden preparar mediante técnicas conocidas por los expertos en la técnica o mediante procesos análogos a los descritos en los ejemplos que se exponen a continuación usando un reactivo isotópicamente marcado adecuado en lugar del reactivo no marcado usado anteriormente.

Los métodos, composiciones, kits y artículos de elaboración proporcionados en la presente descripción usan o incluyen compuestos de la Fórmula **I** o la Fórmula **II** o sales farmacéuticamente aceptables de estos, en los cuales de 1 a n átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono pueden reemplazarse con un átomo de deuterio o D, en los cuales n es el número de átomos de hidrógeno en

la molécula. Como se conoce en la técnica, el átomo de deuterio es un isótopo no radiactivo del átomo de hidrógeno. Tales compuestos aumentan la resistencia al metabolismo y, por lo tanto, son útiles para aumentar la vida media de los compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de estos, cuando se administran a un mamífero. Ver, *p. ej.*, Foster, "Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism", *Trends Pharmacol. Sci.*, 5(12):524-527 (1984). Tales compuestos pueden sintetizarse mediante medios conocidos en la técnica, por ejemplo, mediante el uso de materiales de partida en los cuales uno o más átomos de hidrógeno han sido reemplazados por deuterio.

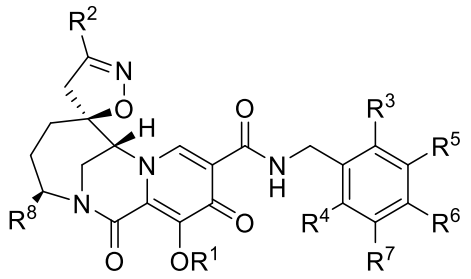
Las modalidades descritas en la presente descripción también pretenden abarcar los productos metabólicos *in vivo* de los compuestos descritos de la Fórmula **I** o la Fórmula **II**. Tales productos pueden resultar, por ejemplo, de la oxidación, reducción, hidrólisis, amidación, esterificación, y lo similar del compuesto administrado, principalmente debido a procesos enzimáticos. En consecuencia, las modalidades descritas en la presente descripción incluyen compuestos de la Fórmula **I** o la Fórmula **II** producidos por un proceso que comprende administrar un compuesto de acuerdo con las modalidades descritas en la presente descripción a un mamífero durante un período de tiempo suficiente para producir un producto metabólico de este. Tales productos se identifican, típicamente, mediante la administración de un compuesto radiomarcado de acuerdo con las modalidades descritas en la presente descripción en una dosis detectable a un animal, tal como rata, ratón, conejillo de indias, mono, o al ser humano, dejando suficiente tiempo para que ocurra el metabolismo y aislando sus productos de conversión de la orina, sangre u otras muestras biológicas.

Los compuestos de la Fórmula **I** o la Fórmula **II** descritos en la presente descripción, o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden contener uno o más centros asimétricos y, por lo tanto, pueden dar lugar a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas que pueden definirse, en términos de estereoquímica absoluta, como (R)- o (S)- o, como (D)- o (L)- para aminoácidos. La presente descripción pretende incluir todos estos isómeros posibles, así como sus formas racémica, escalémica y ópticamente pura. Los isómeros ópticamente activos (+) y (-), (R)- y (S)-, o (D)- y (L)- pueden prepararse usando sintones quirales o reactivos quirales, o pueden resolverse usando métodos tales como cromatografía y cristalización fraccionada. Las técnicas para la preparación/aislamiento de enantiómeros individuales incluyen síntesis quiral a partir de un precursor ópticamente puro adecuado o resolución del racemato (o el racemato de una sal o derivado) usando, por ejemplo, cromatografía líquida de alta presión (HPLC, por sus siglas en inglés) quiral. Cuando los compuestos divulgados en la presente descripción contienen enlaces dobles olefínicos u otros centros de asimetría geométrica, y a menos que se especifique de cualquier otra manera, se pretende que los compuestos incluyan isómeros geométricos E y Z. De la misma manera, también se pretende incluir todas las formas tautoméricas.

“Opcional” u “opcionalmente” significa que el evento o las circunstancias que se describen posteriormente pueden o no ocurrir, y que la descripción incluye casos en los que dicho evento o circunstancia ocurre y casos en los que no ocurre. Por ejemplo, “heterociclo opcionalmente sustituido” significa que el radical heterociclo puede o no estar sustituido y que la descripción incluye tanto radicales heterociclo sustituidos como radicales heterociclo que no tienen sustitución.

II. Compuestos de la Fórmula I

En algunas modalidades, la descripción proporciona un compuesto de la Fórmula **I**:



I

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

R^1 es $-(CR^{1A}R^{1B}O)_a(Y)_b(CR^{1C}R^{1D})_dX$;

en donde a es 0 o 1;

b es 0 o 1;

d es 0, 1, 2, 3, 4 o 5;

R^{1A} es H o alquilo C_{1-3};

R^{1B} es H o alquilo C_{1-3};

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

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

opcionalmente R^{1C} y R^{1D} en el mismo átomo de carbono se unen para formar un grupo ciclopropilo espiro;

Y es -C(O)-, -C(O)O-, -C(O)NH- o $-C(O)NR^{1H}$-;

R^{1H} es alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en −COOH, -OH, $-NH_2$, $-CONH_2$, $-P(O)(OH)_2$, y $-S(O)_2(OH)$;

X se selecciona del grupo que consiste en:

(a) $-O-P(O)(OR^{1E})_2$,

en donde cada R^{1E} es independientemente H o fenilo;

(b) $-N(R^{1F})_2$,

en donde cada R^{1F} es independientemente H, $-COO(CR^{1I}R^{1J})_eOPO(OH)_2$ o alquilo C_{1-4}; en donde el alquilo C_{1-4} se sustituye opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en -COOH, $-S(O)_2(OH)$, $-P(O)(OH)_2$, -OH, $-NH_2$, y $-CONH_2$;

e es 1, 2, o 3;

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

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

opcionalmente R^{1I} y R^{1J} en el mismo átomo de carbono se unen para formar un grupo ciclopropilo espiro; y

(c) $-N^+(R^{1G})_3Z^-$,

en donde cada R^{1G} es independientemente H o alquilo C_{1-4}; en donde el alquilo C_{1-4} se sustituye opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en -COOH, -OH, $-NH_2$, y $-CONH_2$;

Z^- es un contraión;

R^2 es alquilo C_{1-3} o alcoxi C_{1-3};

cada R^3, R^4, R^5, R^6 y R^7 es independientemente H o halo; y

R^8 es H o alquilo C_{1-3}.

En algunas modalidades, a es 0. En algunas modalidades, a es 1.

En algunas modalidades, b es 0. En algunas modalidades, b es 1.

En algunas modalidades, d es 1, 2, 3 o 4. En algunas modalidades, d es 1, 2 o 3. En algunas modalidades, d es 1. En algunas modalidades, d es 2. En algunas modalidades, d es 3. En algunas modalidades, d es 4.

En algunas modalidades, cada R^{1A} es H. En algunas modalidades, cada R^{1B} es H. En algunas modalidades, cada R^{1A} y R^{1B} es H.

En algunas modalidades, cada R^{1A} es alquilo C_{1-3} y cada R^{1B} es H. En algunas modalidades, cada R^{1A} es metilo. En algunas modalidades, cada R^{1A} es metilo y cada R^{1B} es H.

En algunas modalidades, cada R^{1C} es H. En algunas modalidades, cada R^{1D} es H. En algunas modalidades, cada R^{1C} y R^{1D} es H. en algunas modalidades, cada R^{1C} es independientemente H o metilo. En algunas modalidades, cada R^{1D} es independientemente H o metilo. En algunas modalidades, cada R^{1C} es independientemente H o metilo y cada R^{1D} es H.

En algunas modalidades, Y es -C(O)-, -C(O)O-, -C(O)NH- o $-C(O)NCH_3$-. En algunas modalidades, Y es -C(O)-, -C(O)O- o $-C(O)NCH_3$-. En algunas modalidades, Y es -C(O)-. En algunas modalidades, Y es -C(O)O-. En algunas modalidades, Y es $-C(O)NCH_3$-.

En algunas modalidades, Y es $-C(O)NR^{1H}$-. En algunas modalidades, R^{1H} es alquilo C_{1-2} opcionalmente sustituido con -COOH, $-P(O)(OH)_2$ o $-S(O)_2(OH)$.

En algunas modalidades, X es $-O-P(O)(OR^{1E})_2$. En algunas modalidades, cada R^{1E} es fenilo. En algunas modalidades, cada R^{1E} es H.

En algunas modalidades, X es -$N(R^{1F})_2$. En algunas modalidades, cada R^{1F} es independientemente -$COO(CR^{1I}R^{1J})_eOPO(OH)_2$ o alquilo C_{1-4}; en donde el alquilo C_{1-4} se sustituye opcionalmente con uno o dos -COOH. En algunas modalidades, cada R^{1F} es independientemente -$COO(CR^{1I}R^{1J})_eOPO(OH)_2$ o alquilo C_{1-4}; en donde el alquilo C_{1-4} se sustituye opcionalmente con un -COOH.

En algunas modalidades, e es 1 o 2. En algunas modalidades, e es 1. En algunas modalidades, e es 2.

En algunas modalidades, cada R^{1I} es H. En algunas modalidades, cada R^{1J} es H. En algunas modalidades, cada R^{1I} y cada R^{1J} es H. En algunas modalidades, cada R^{1J} es alquilo C_{1-3} y cada R^{1I} es H.

En algunas modalidades, cada R^{1F} es independientemente -$COOCH_2OPO(OH)_2$ o alquilo C_{1-4}; en donde el alquilo C_{1-4} se sustituye opcionalmente con uno o dos -COOH. En algunas modalidades, cada R^{1F} es independientemente -$COOCH_2OPO(OH)_2$ o alquilo C_{1-4}; en donde el alquilo C_{1-4} se sustituye opcionalmente con un -COOH.

En algunas modalidades, cada R^{1F} es independientemente -$COO(CH_2)_2OPO(OH)_2$, -$COOCH_2OPO(OH)_2$, -CH_3 o -CH_2COOH. En algunas modalidades, cada R^{1F} es independientemente -$COOCH_2OPO(OH)_2$, -CH_3, o -CH_2COOH.

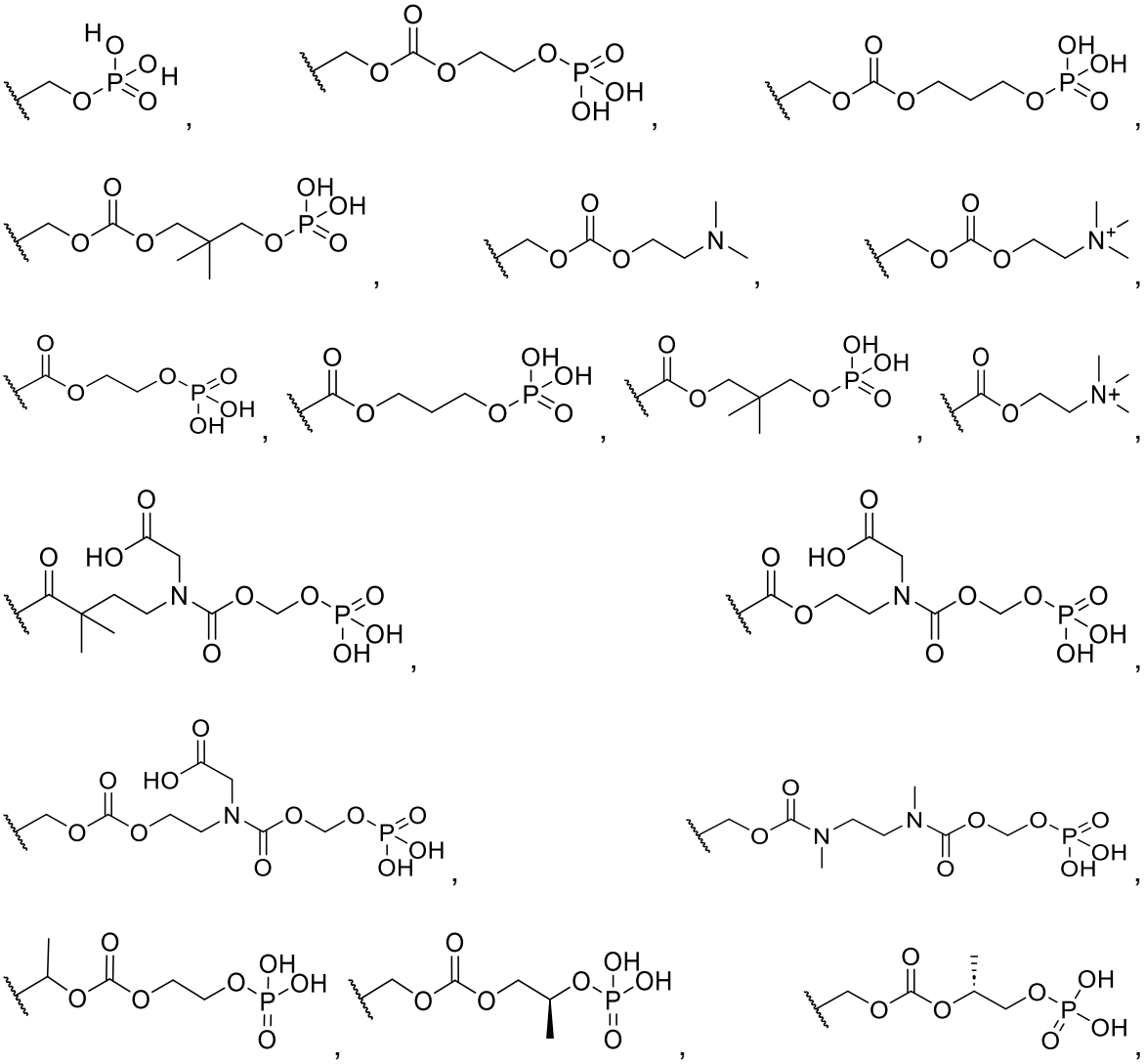
En algunas modalidades, X es -$N^+(R^{1G})_3Z^-$.

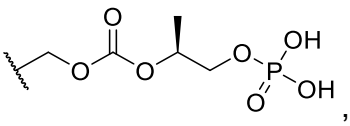
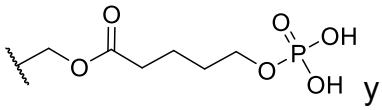
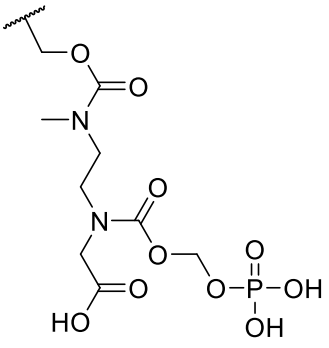
En algunas modalidades, Z- se selecciona del grupo que consiste en acetato, ascorbato, aspartato, besilato, benzoato, bromuro, bicarbonato, carbonato, cinamato, citrato, cloruro, formiato, fumarato, gluconato, glutamato, glicolato, lactato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, nicotinato, nitrato, oxalato, fosfato de

dihidrógeno, fosfato de hidrógeno, fosfato, propionato, tosilato, piroglutamato, salicilato, succinato, bisulfato, sulfato, tartrato, tiocianato, triflato y trifluoroacetato.

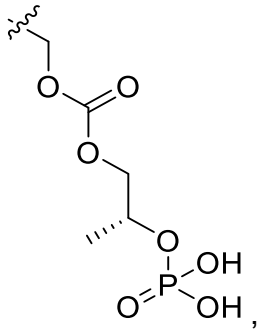
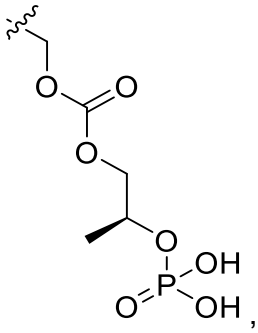
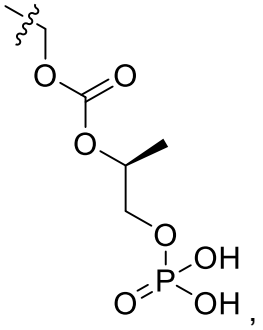
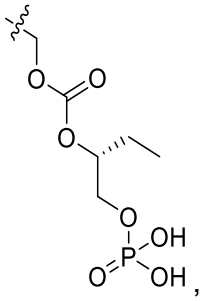
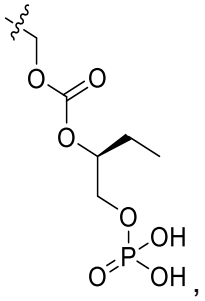
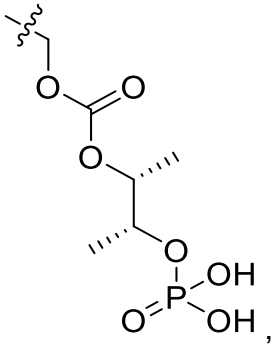
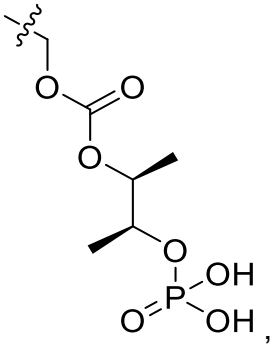
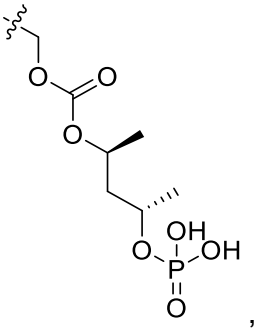
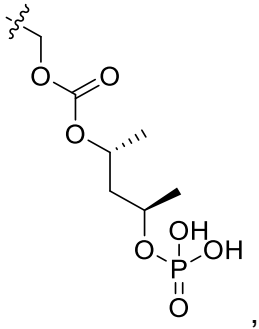
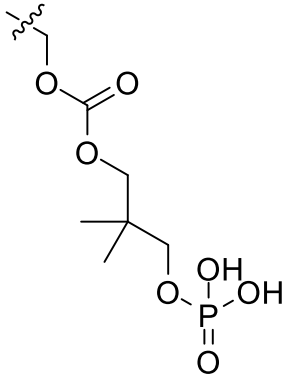
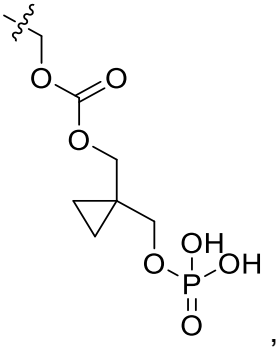
En algunas modalidades, cada R^{1G} es independientemente alquilo C_{1-4}. En algunas modalidades, cada R^{1G} es $-CH_3$.

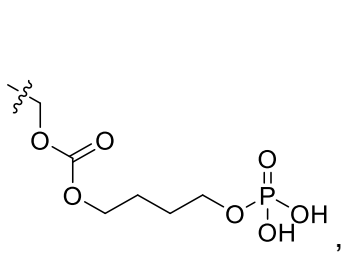
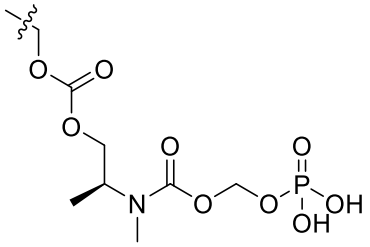
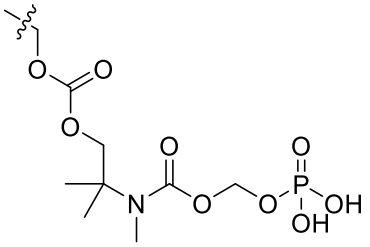
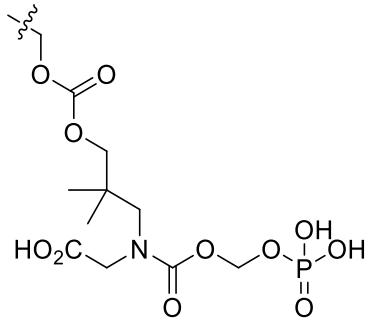
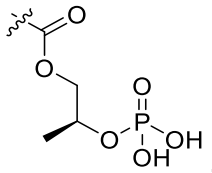
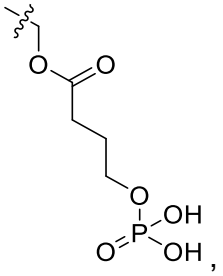
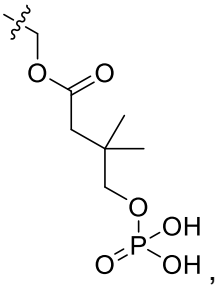
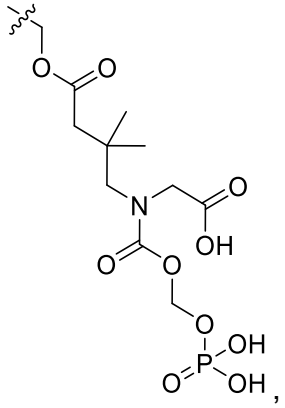
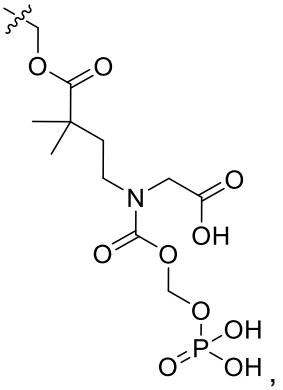
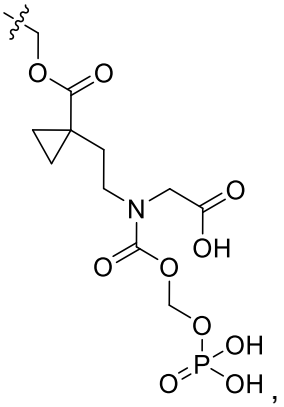
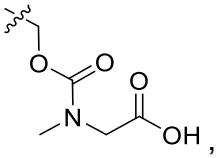
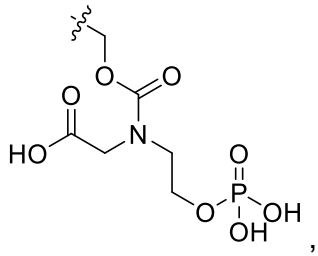
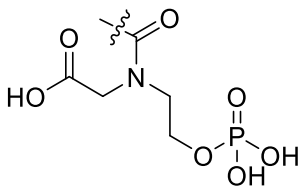
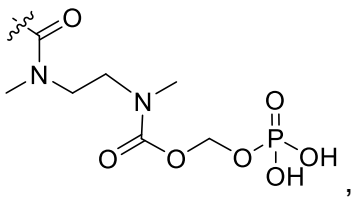
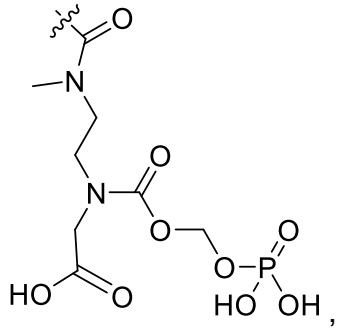
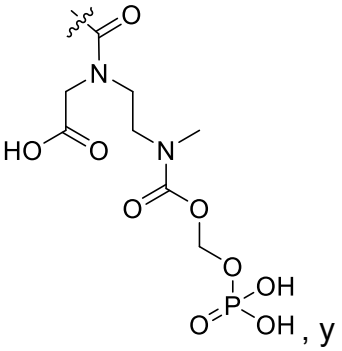
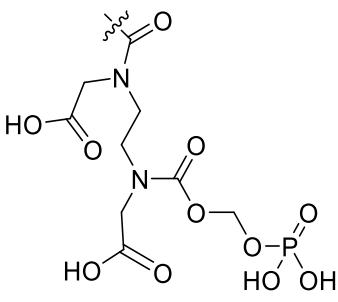
En algunas modalidades, R^1 se selecciona del grupo que consiste en:



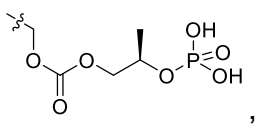
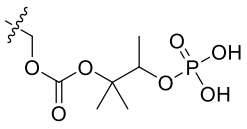
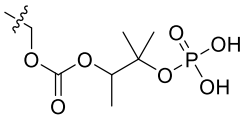
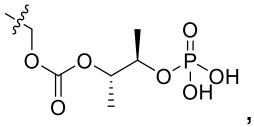

,

y

.

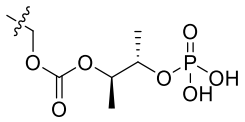
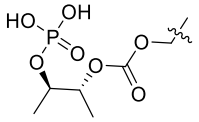
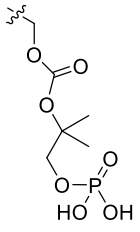
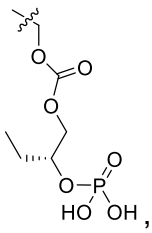
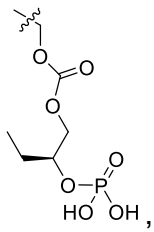
En algunas modalidades, R^1 se selecciona del grupo que consiste en:

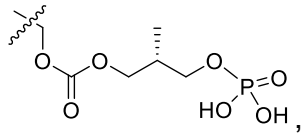
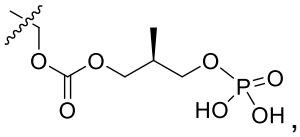
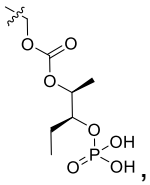
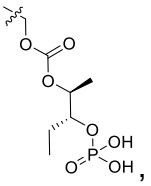
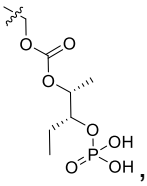

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

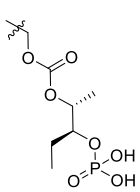
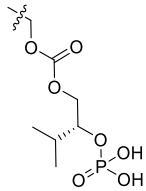
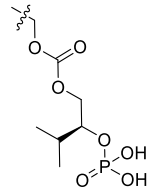
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 , y
 .

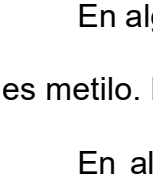
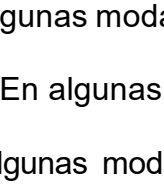
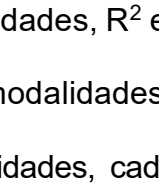
En algunas modalidades, R^1 se selecciona del grupo que consiste en:

 ,  ,  ,  ,

 ,  ,  ,  ,  ,

 ,  ,  ,  ,  ,

 ,  ,  , , , ,

 ,  , y  .

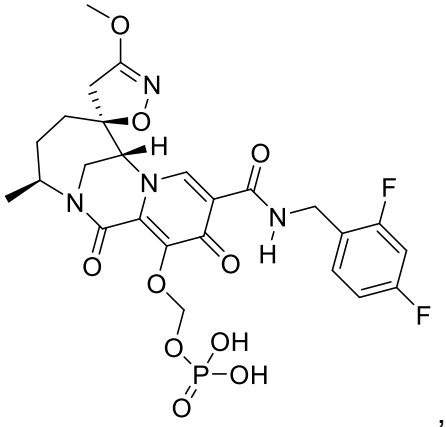
En algunas modalidades, R^2 es metilo o metoxi. En algunas modalidades, R^2 es metilo. En algunas modalidades, R^2 es metoxi.

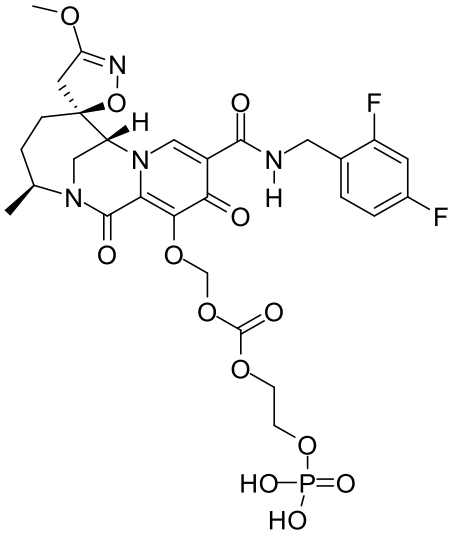
En algunas modalidades, cada R^3 y R^6 es independientemente un halo. En algunas modalidades, cada R^3 y R^6 son H.

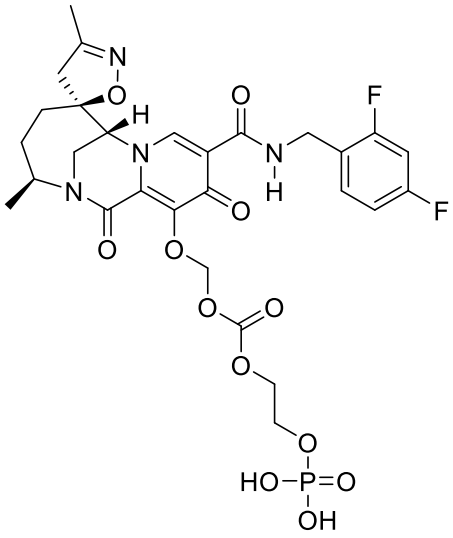
En algunas modalidades, cada R^4, R^5 y R^7 son H.

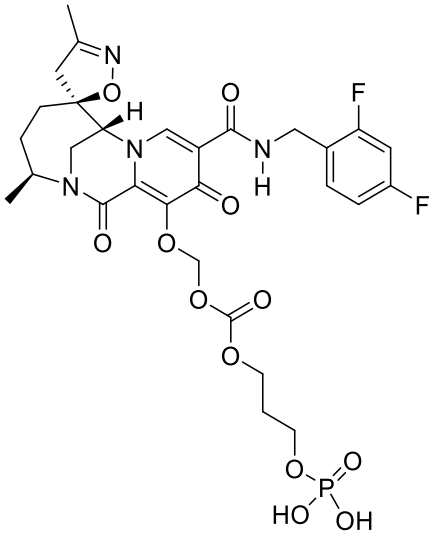
En algunas modalidades, R^8 es alquilo C_{1-3}. En algunas modalidades, R^8 es metilo.

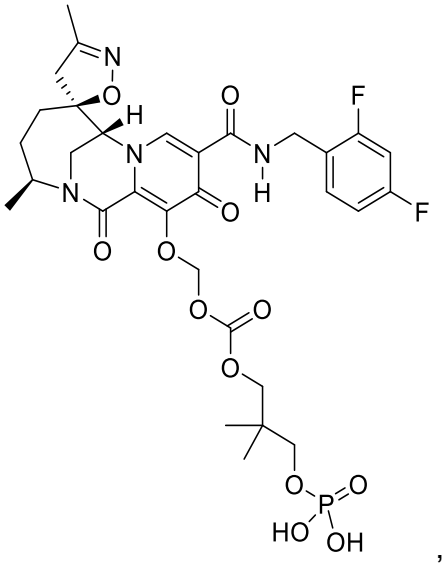
En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula I se selecciona del grupo que consiste en:

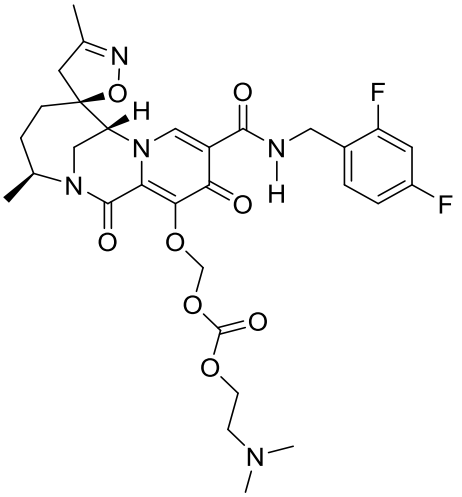

,

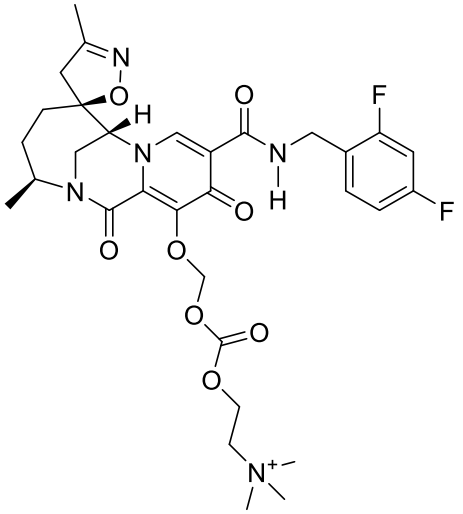

,


,

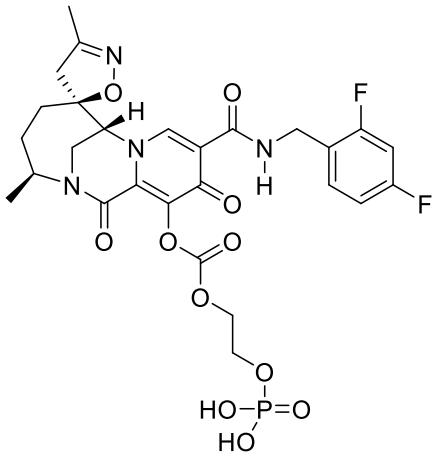

,


,

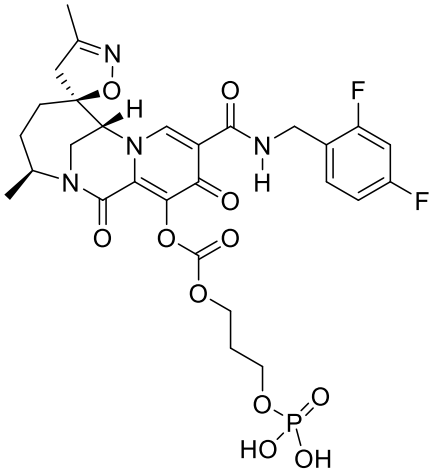

,



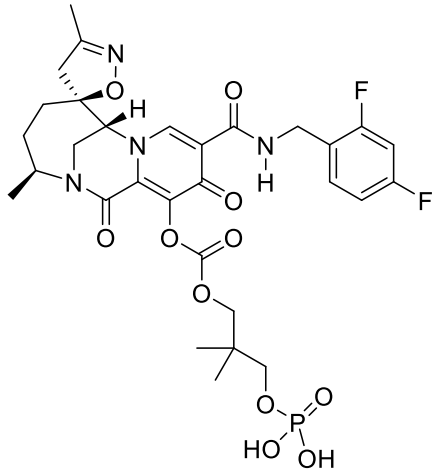
,



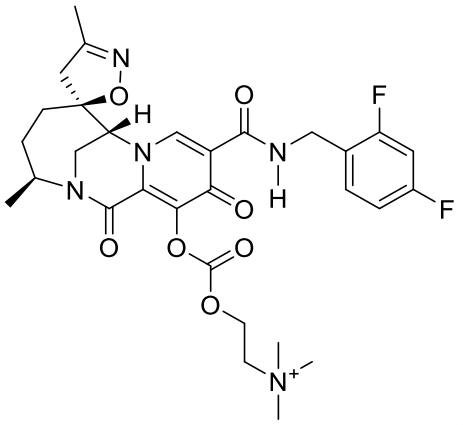
,



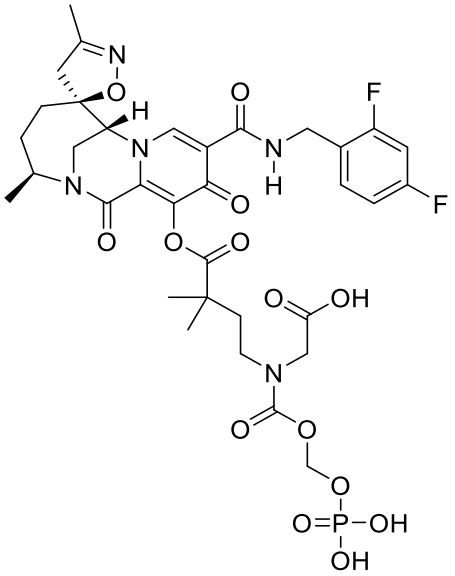
,



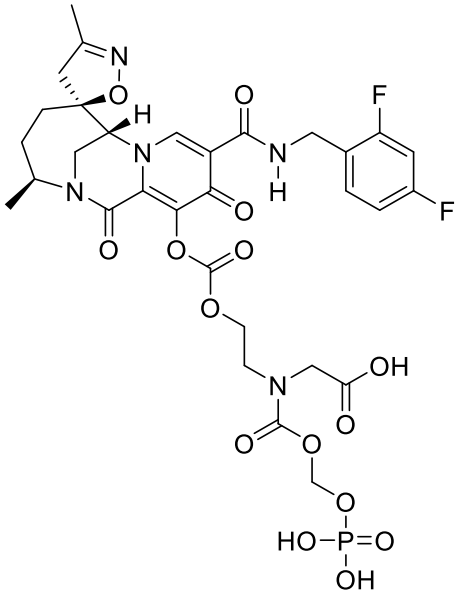
,



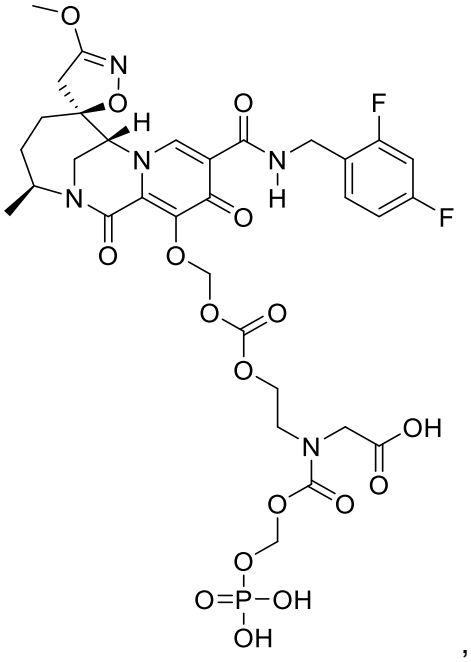
,



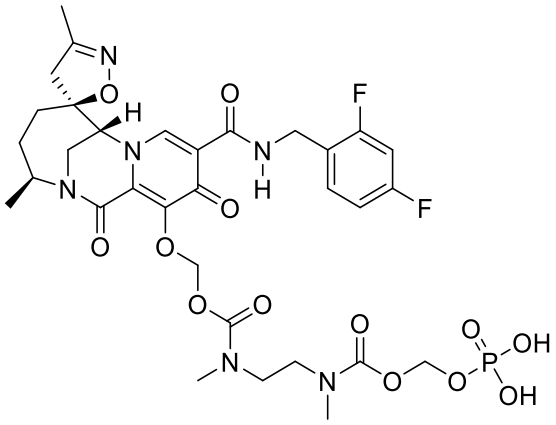
,



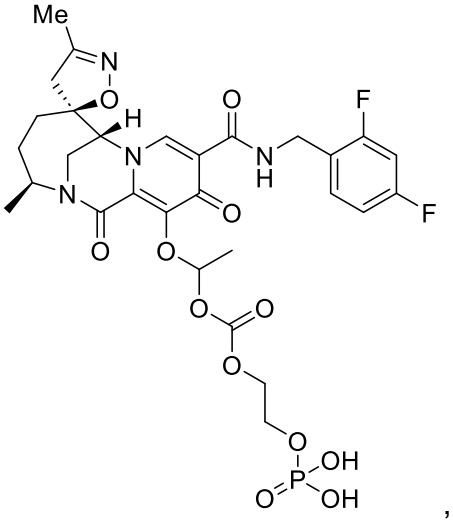
,



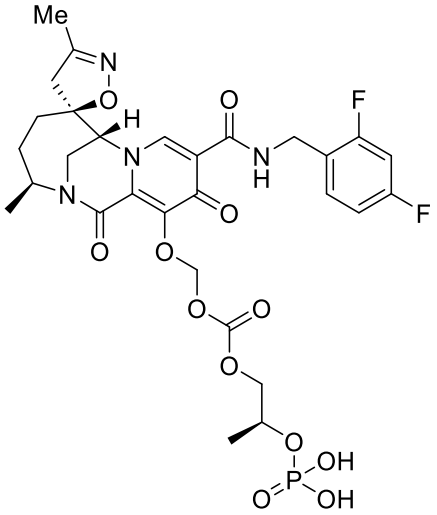
,



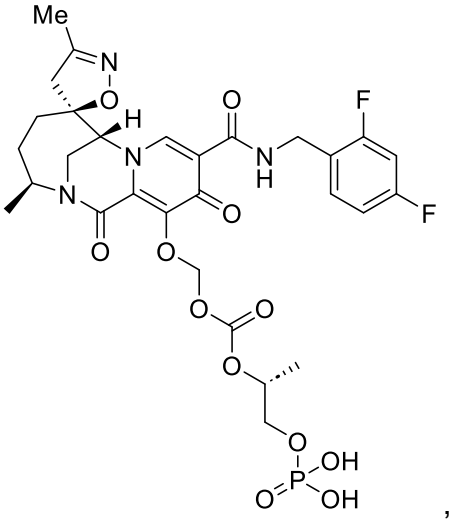
,



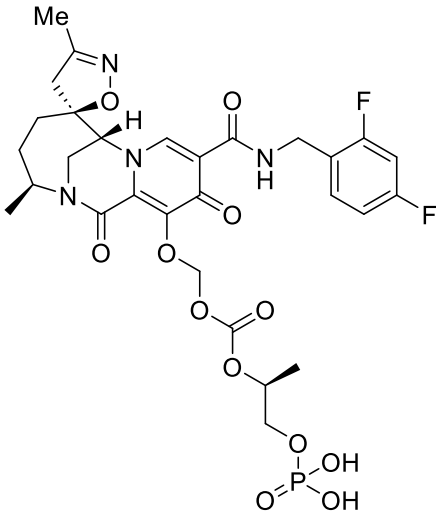
,



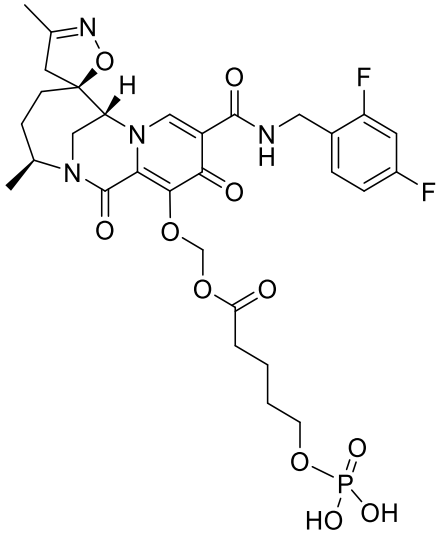
,



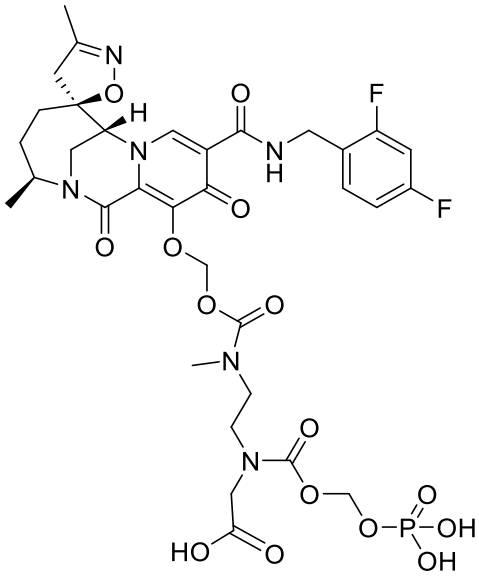
,



,

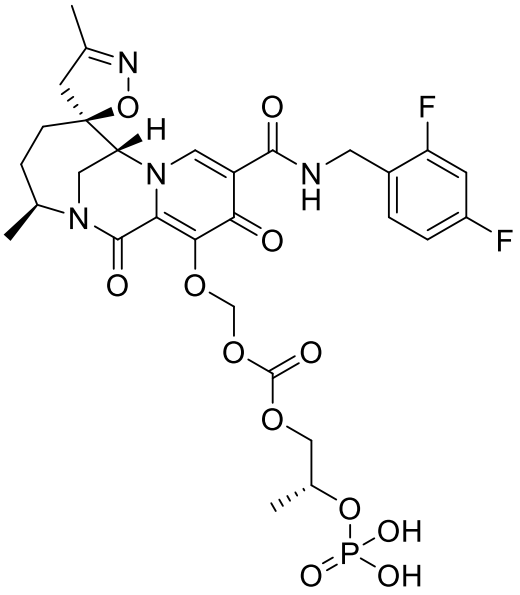
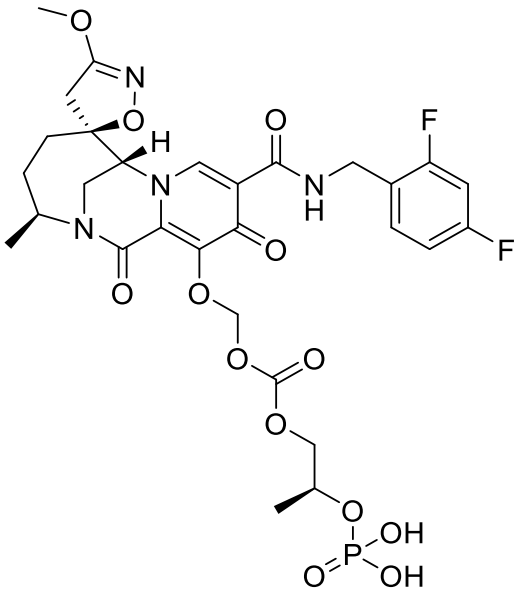
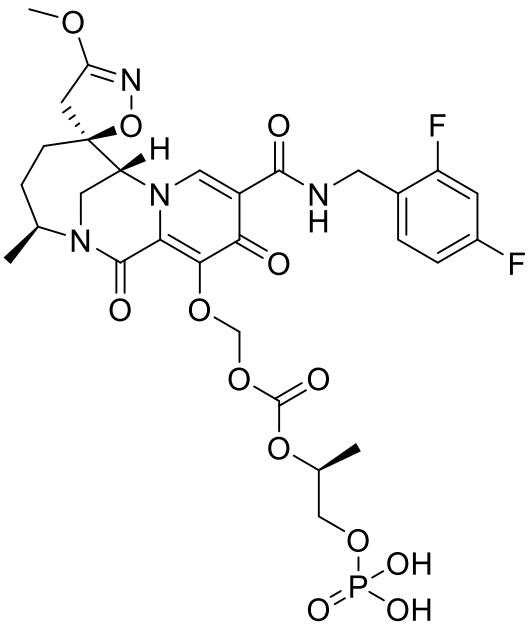
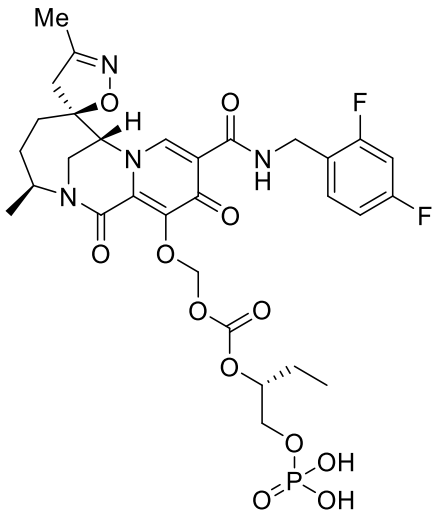


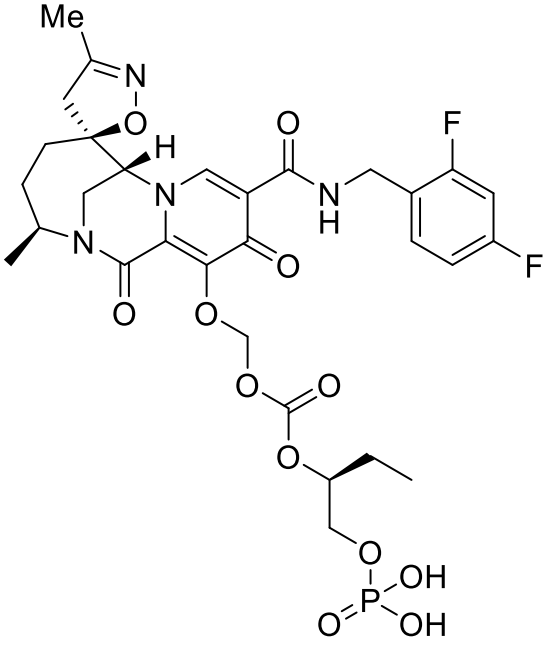
, y



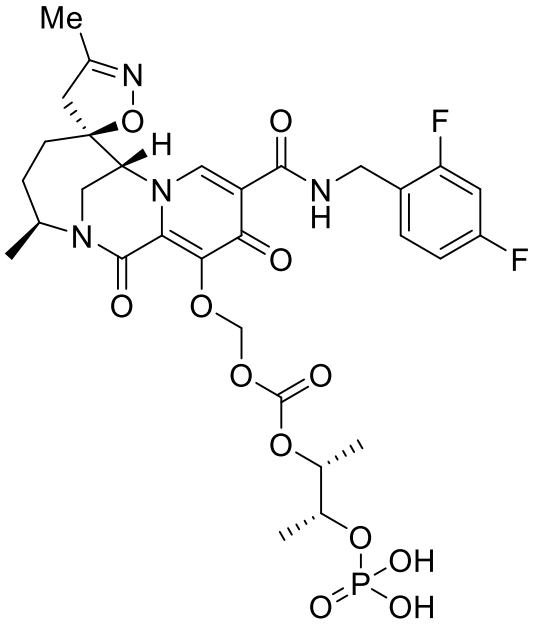
, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula I se selecciona del grupo que consiste en:

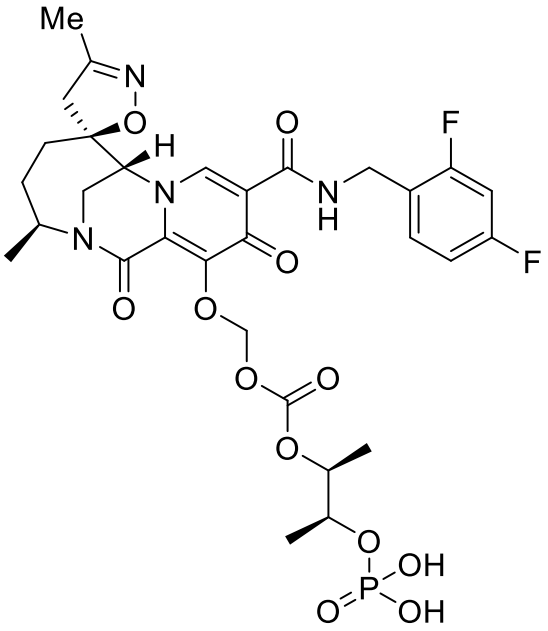

,

,

,

,


Me
N
O
H
N
O
O
N
H
F
F
O
O
O
O
O
O
O
O
O
P
OH
O
OH

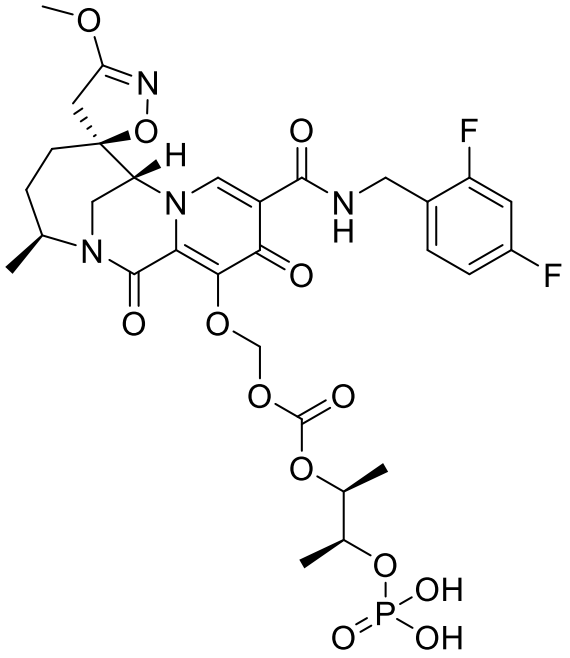
,


Me
N
O
H
N
O
O
N
H
F
F
O
O
O
O
O
O
O
O
O
P
OH
O
OH

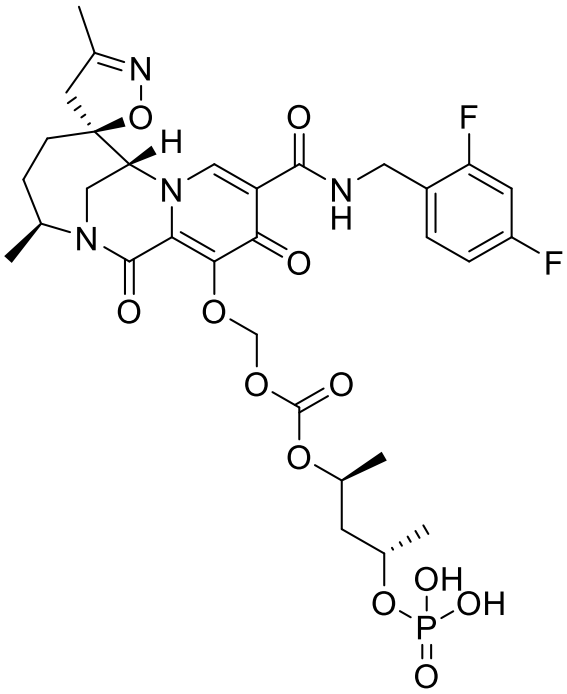
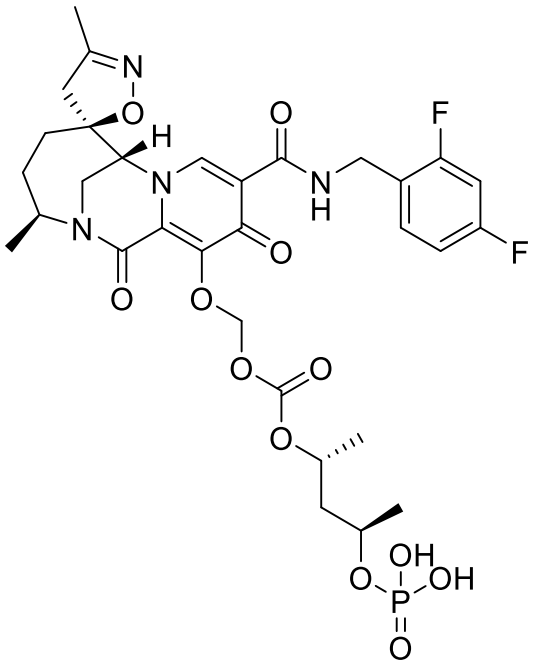
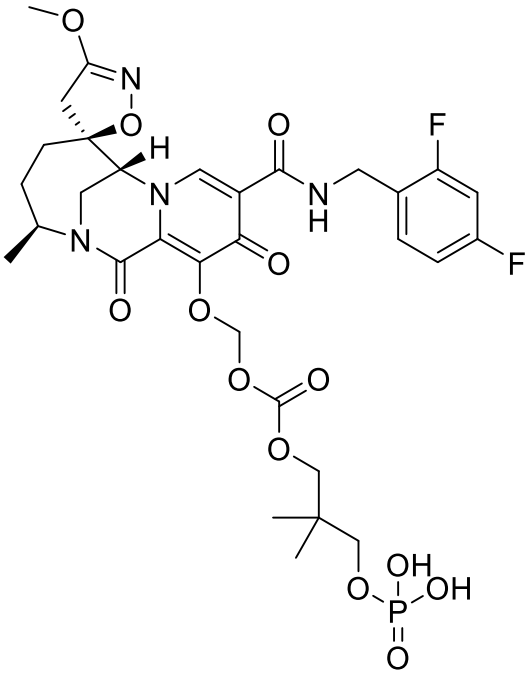
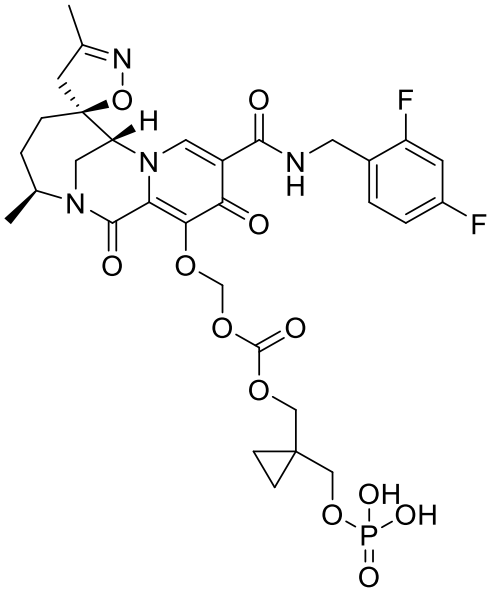
,

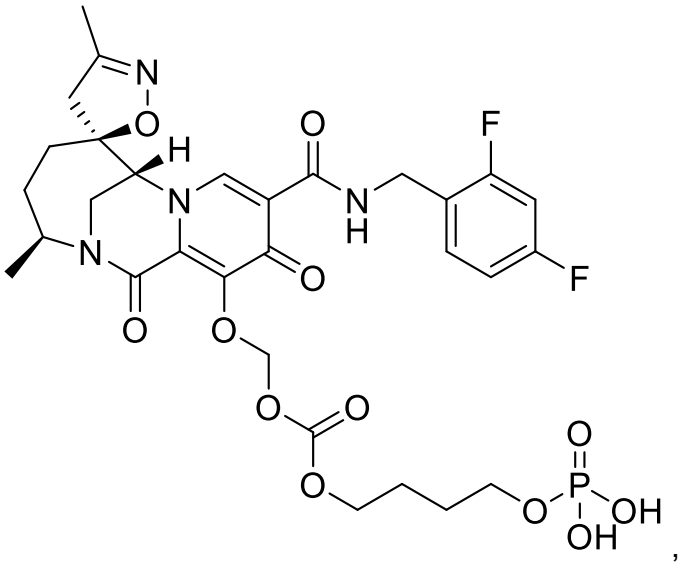

Me
N
O
H
N
O
O
N
H
F
F
O
O
O
O
O
O
O
O
O
P
OH
O
OH

,

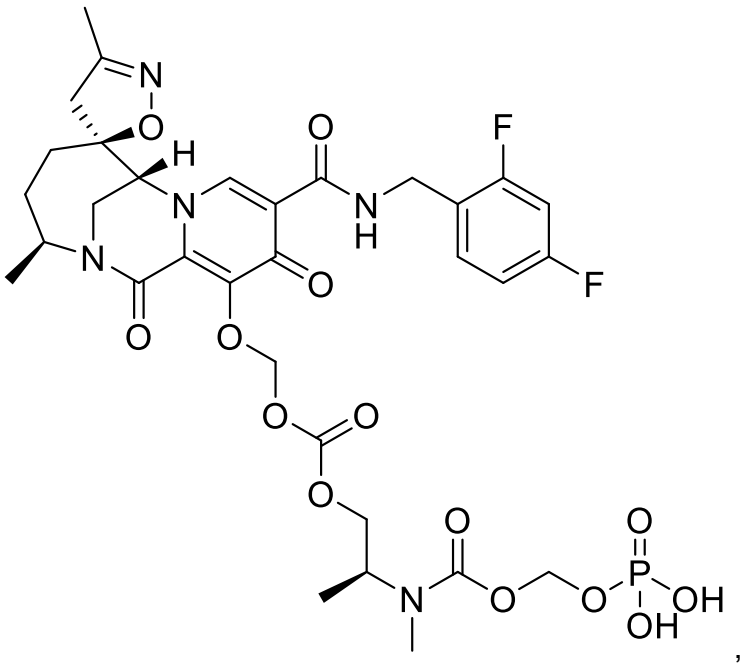

O
N
O
H
N
O
O
N
H
F
F
O
O
O
O
O
O
O
O
O
P
OH
O
OH

,

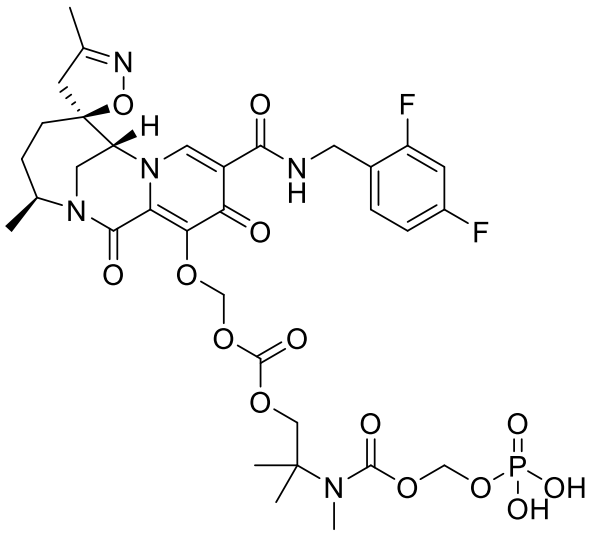
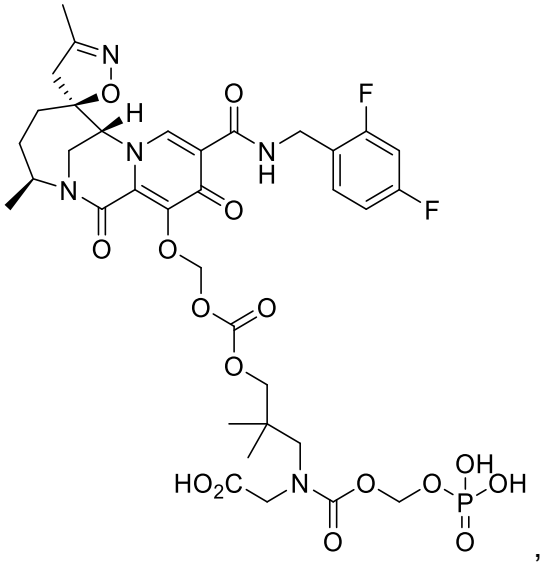
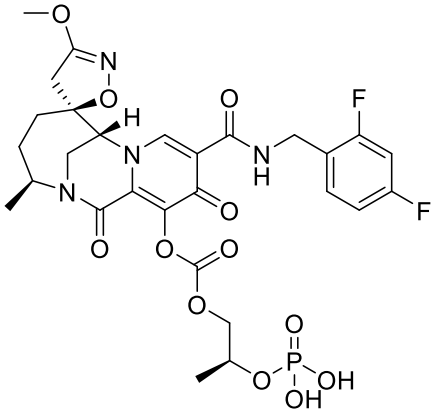
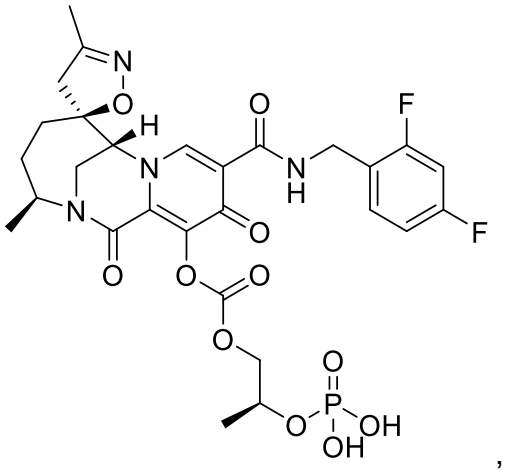
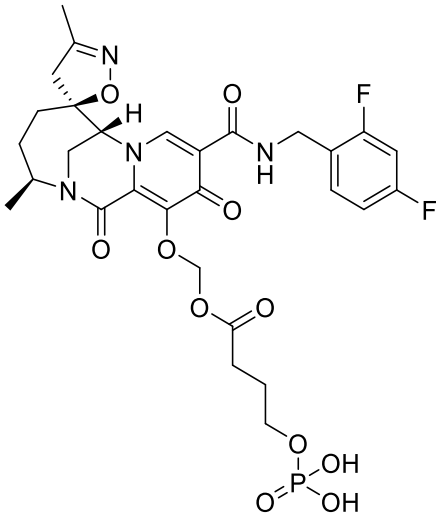
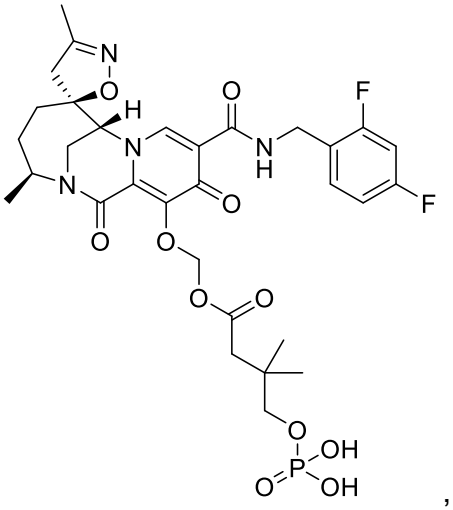

,

,

,

,

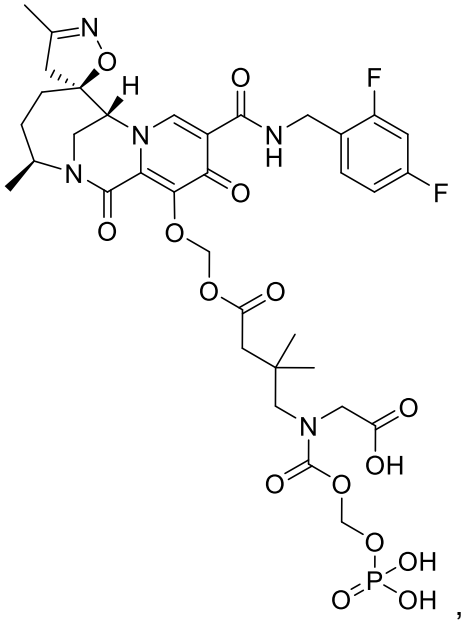


,

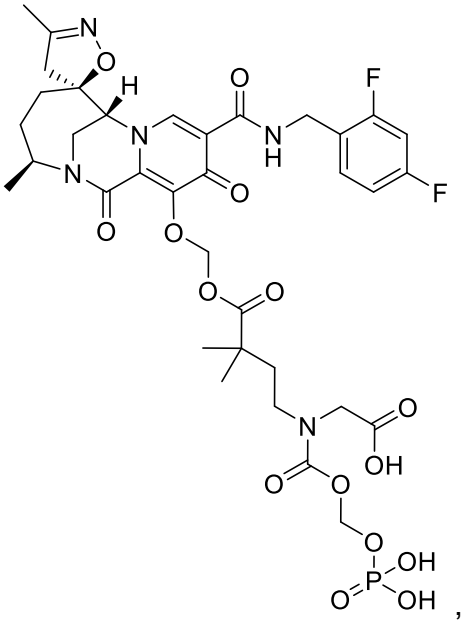


,

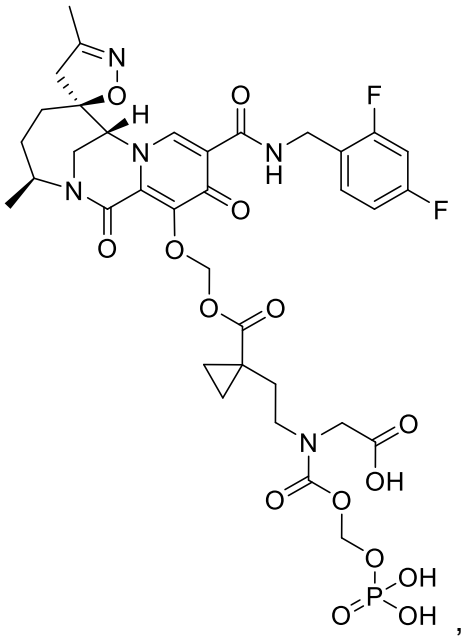

,

,

,

,

,

,



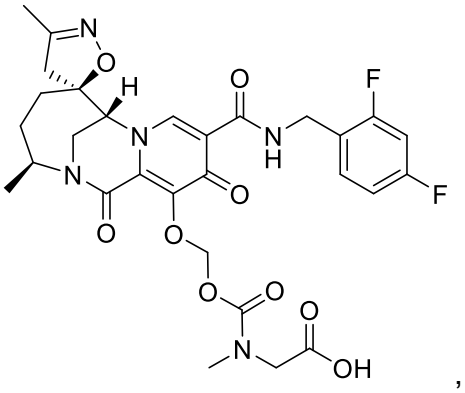
,



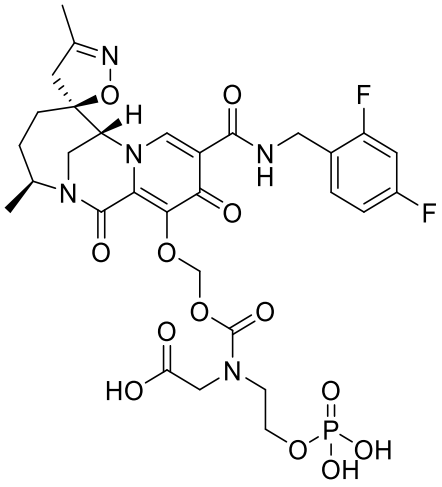
,

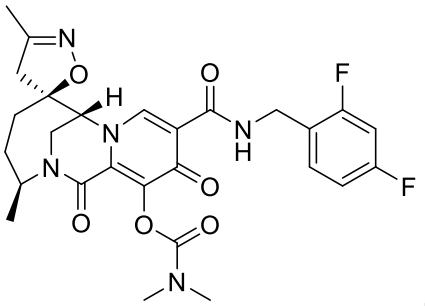


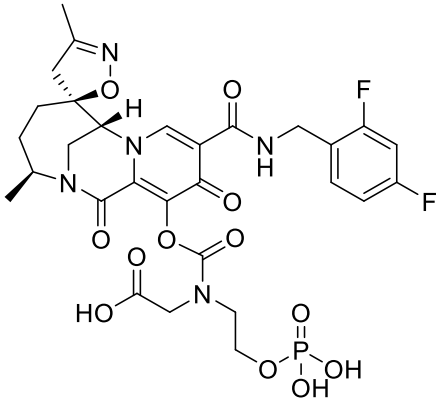
,

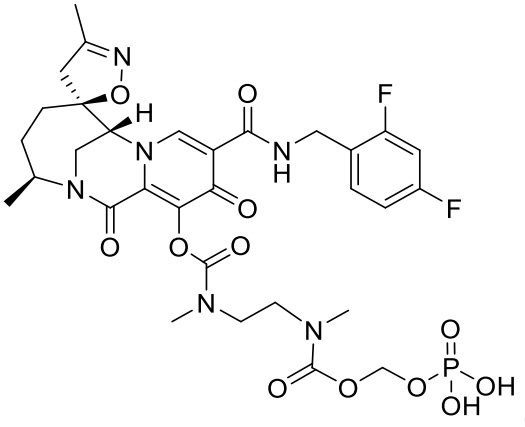


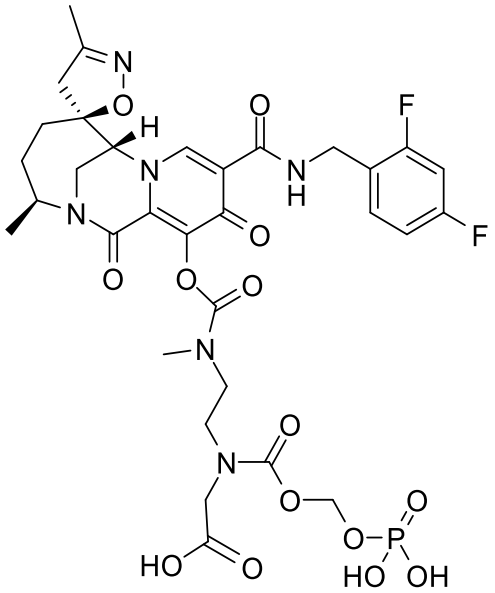
,

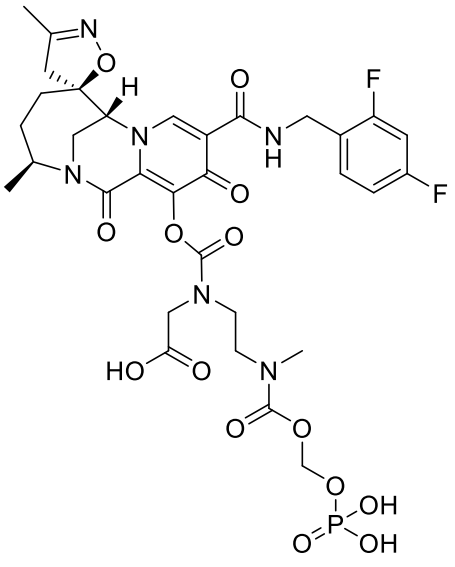

,

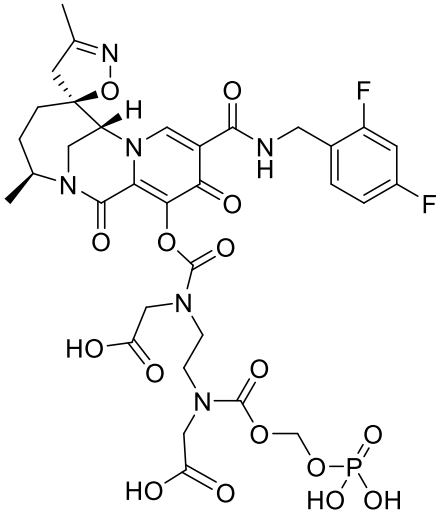

,


,

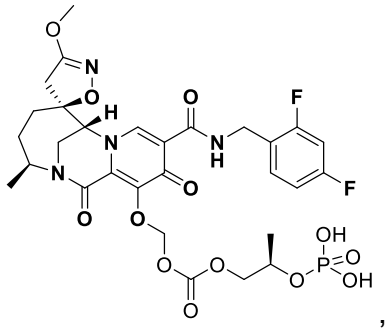
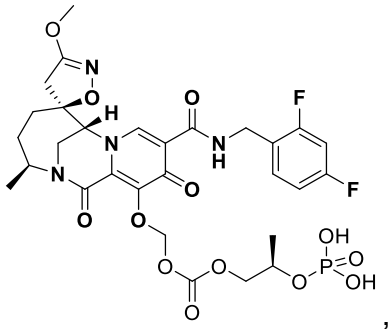
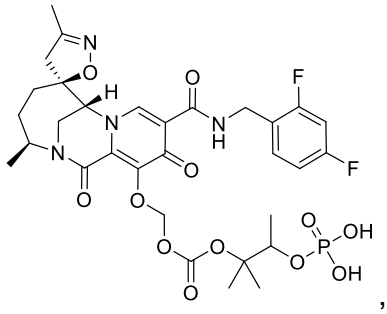
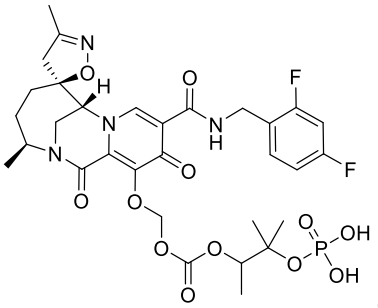
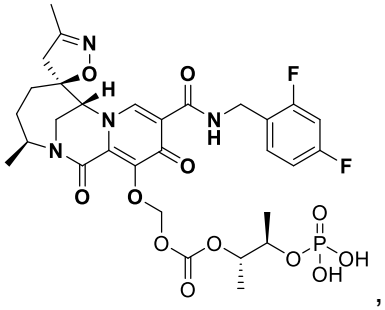
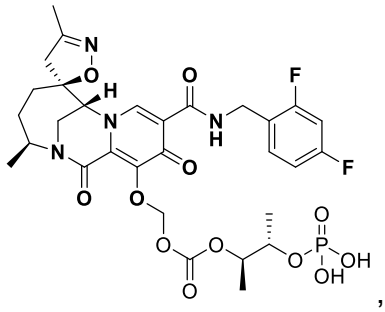
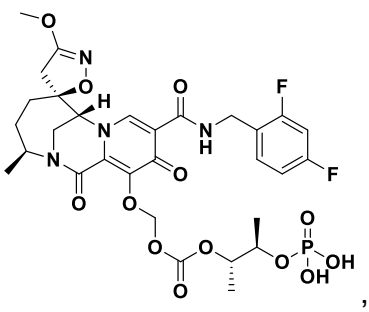
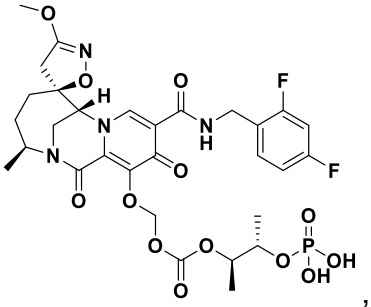

,

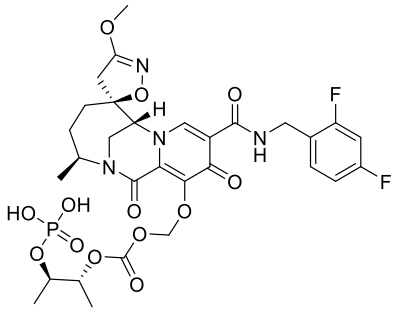
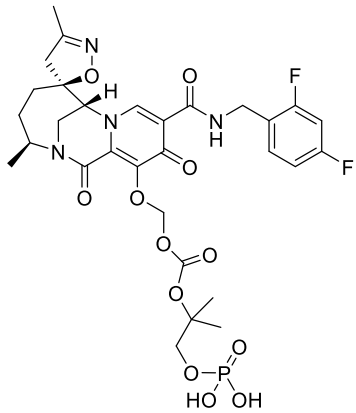
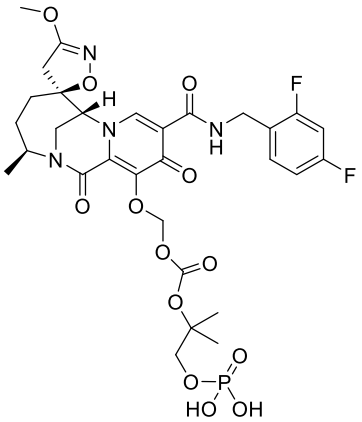
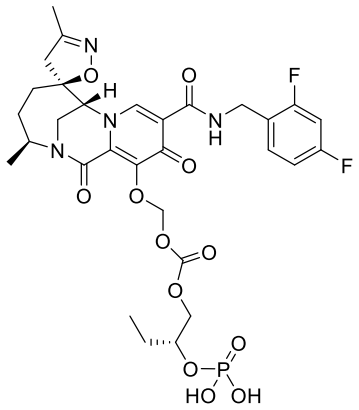
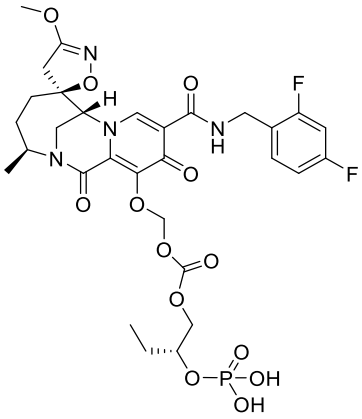
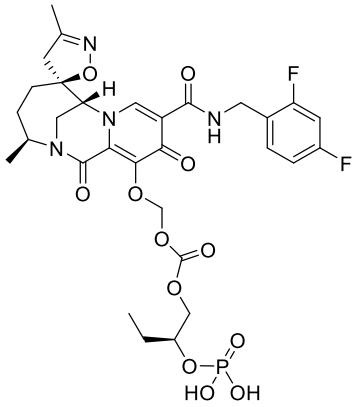
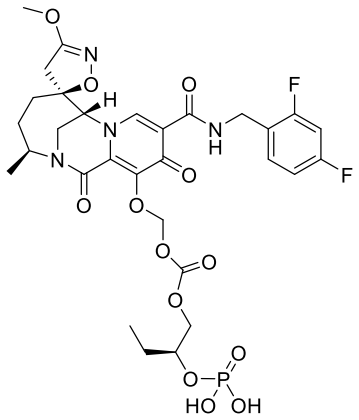
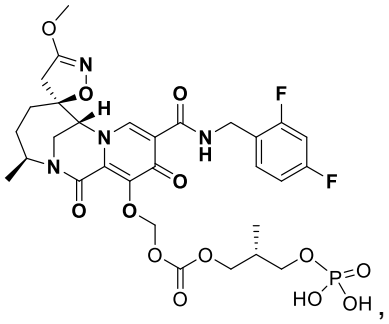
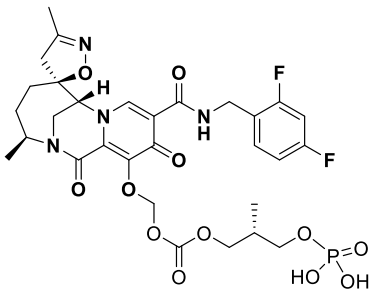
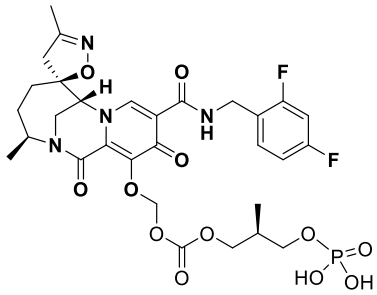
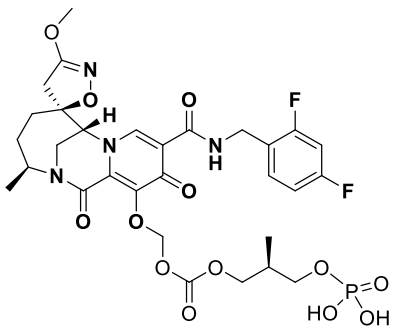
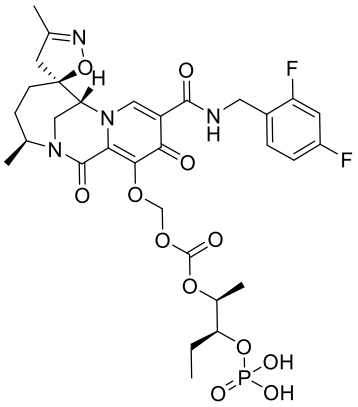

,

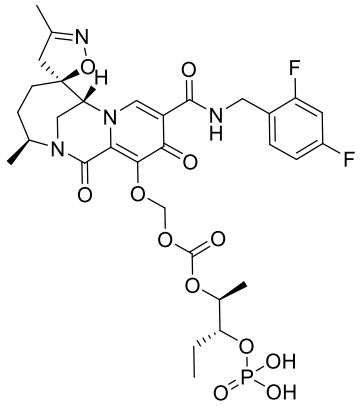
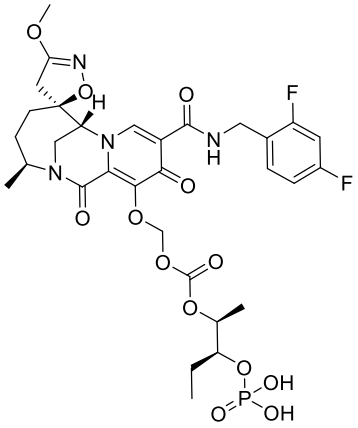
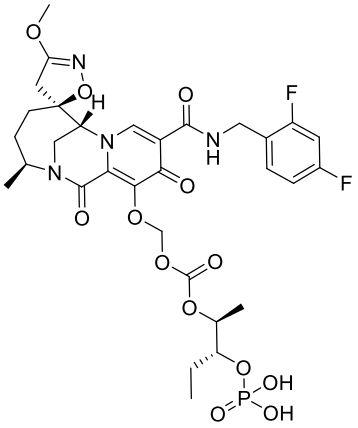
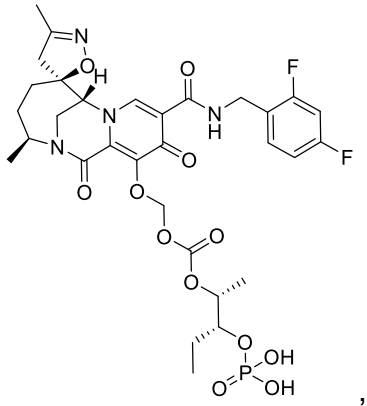
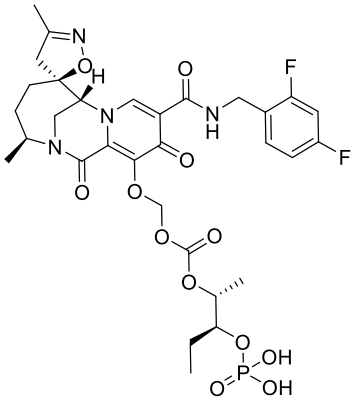
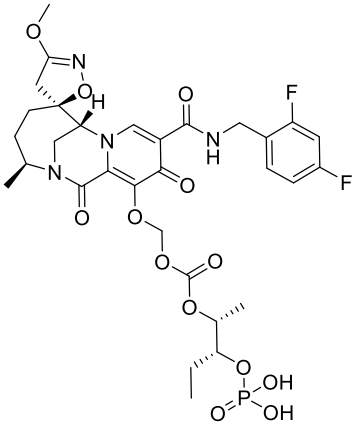
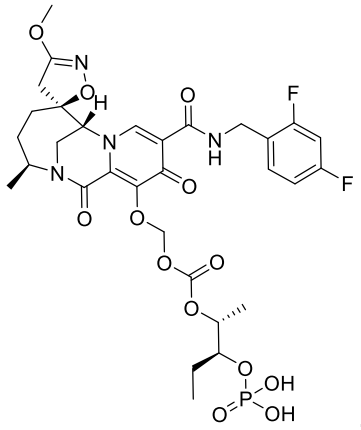
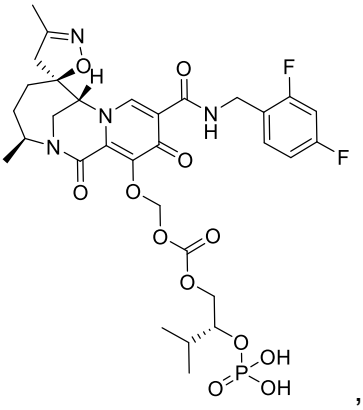
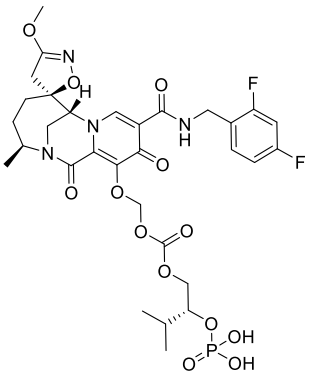
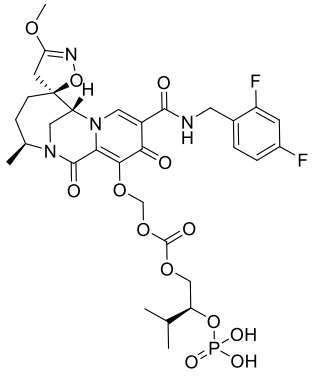

, y


, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

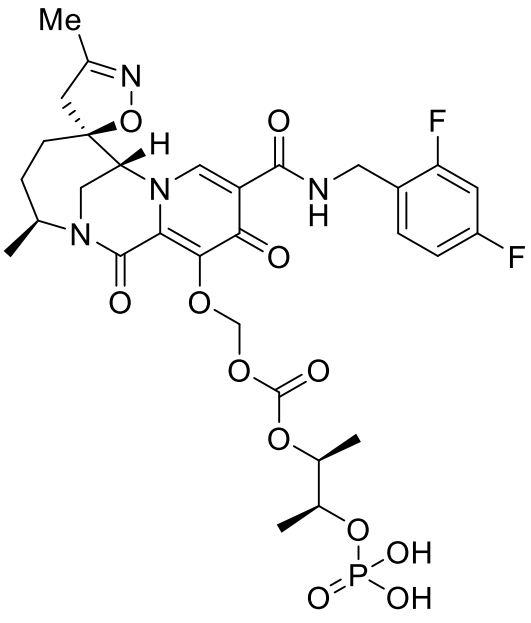
En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula I se selecciona del grupo que consiste en:


,

,

,

,

,

,

,

,

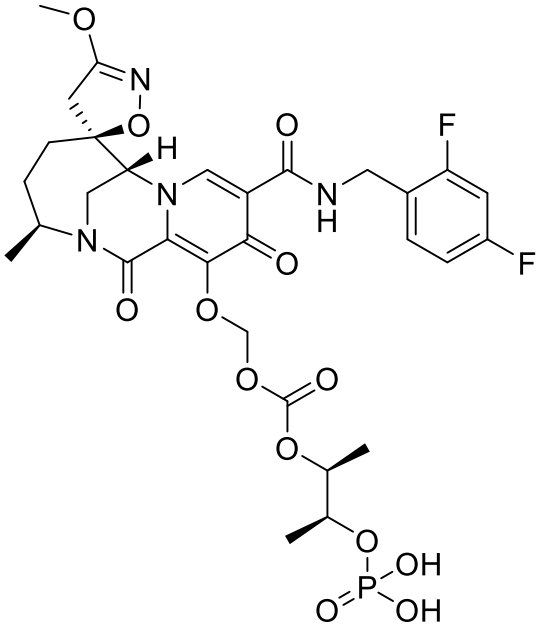

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

, y

, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula **I** se selecciona de:

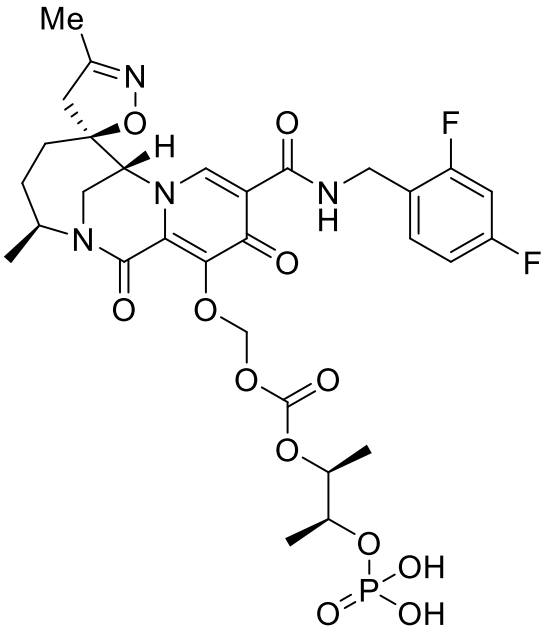


y



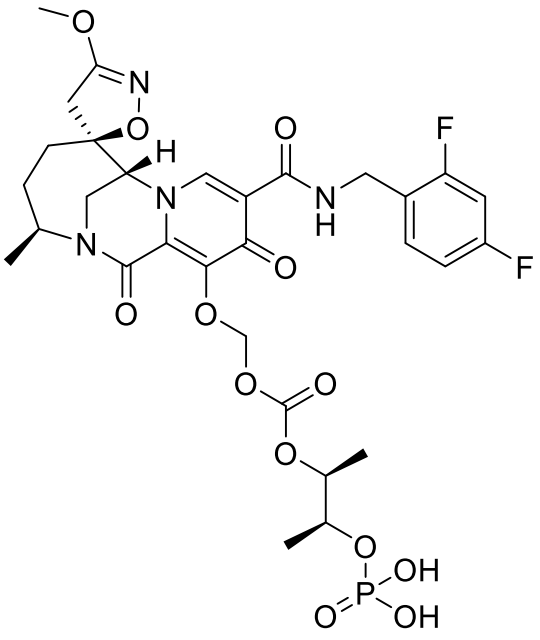
, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula **I** es:



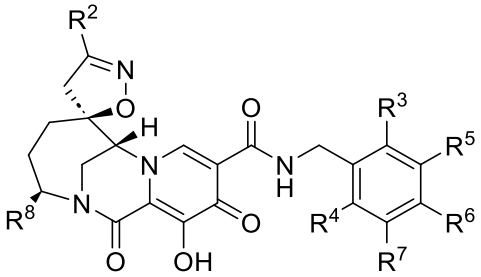
, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula **I** es:



, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

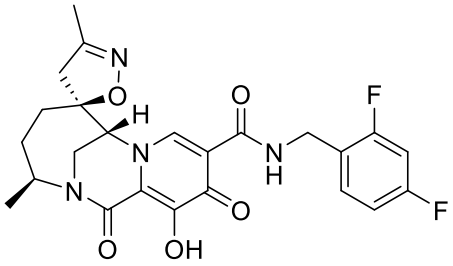
En algunas modalidades, los compuestos descritos en la presente descripción tienen actividad terapéutica. En algunas modalidades, los compuestos descritos en la presente descripción son profármacos, que tras la administración al cuerpo humano se pueden convertir en compuestos que tienen actividad terapéutica. En algunas modalidades, los compuestos descritos en la presente descripción son profármacos de ciertos compuestos descritos en las solicitudes de EE. UU. núms. 18/296.285, 18/334.588, y 18/334.611, y la solicitud de PCT núm. PCT/US2023/065401, cuyas descripciones se incorporan en la presente descripción como referencia en su totalidad. Por ejemplo, los compuestos de la Fórmula **I** descritos en la presente descripción se pueden convertir en compuestos de la Fórmula **II**:



II

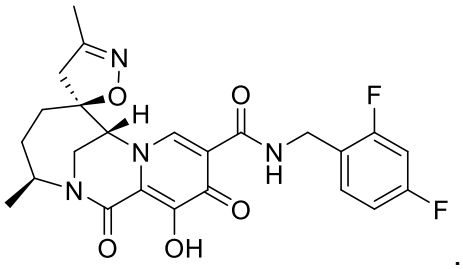
o sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, y R^8 son como se definen de acuerdo con cualquier otra modalidad descrita en la presente descripción.

En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula **II** es



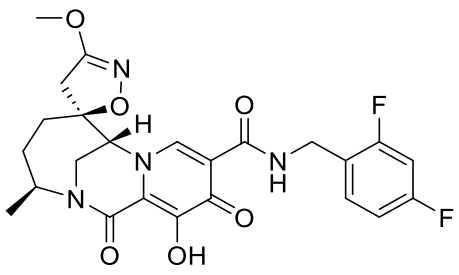
, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula **II** es



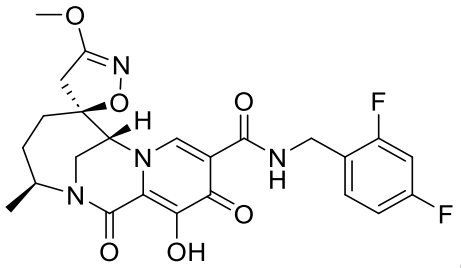
.

En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula **II** es



, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula **II** es



.

La presente invención incluye un método para convertir un compuesto de la Fórmula **I**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en la Fórmula **II**, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta. Un compuesto de la Fórmula **I**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, puede convertirse en un compuesto de la Fórmula **II**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, al (1) poner en contacto el compuesto de la Fórmula **I**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, con medios acuosos que contienen células capaces de convertir -OR^1 en -OH (p. ej., ya sea enzimática o químicamente mediante hidrólisis ácida o básica); o (2) administrar el compuesto a un paciente mediante el cual el compuesto de la Fórmula **I**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se convierte en un compuesto de la Fórmula **II**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, a través de vías biológicas (p. ej., enzimas) o mediante contacto con fluidos biológicos y/o tejidos conducentes a la conversión de -OR^1 en -OH (p. ej., mediante hidrólisis ácida o básica).

La presente invención proporciona además el tratamiento o profilaxis de la infección por VIH en un paciente que lo necesita al poner en contacto al paciente con un compuesto de la Fórmula **II**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, mediante el cual el compuesto de la Fórmula **II**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se genera dentro del paciente después de la administración al paciente de un compuesto de la Fórmula **I**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula **II** que se genera dentro del paciente es el Intermedio B o el Intermedio C, como se describe a continuación en la sección de Ejemplos. En algunas modalidades, el tratamiento o la profilaxis de la infección por VIH en un paciente que lo necesite usa una combinación divulgada en la presente descripción que comprende un compuesto de la Fórmula **II**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

III. Composiciones farmacéuticas

Los compuestos proporcionados en la presente descripción se administran, usualmente, en forma de composiciones farmacéuticas. Por lo tanto, en la presente descripción también se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más de los compuestos proporcionados en la presente descripción o sales, isómero o una mezcla de estos farmacéuticamente aceptables y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables seleccionados de portadores, adyuvantes y excipientes. Los compuestos proporcionados en la presente descripción pueden ser el único ingrediente activo o uno de los ingredientes activos de las composiciones farmacéuticas. Los vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados pueden incluir, por ejemplo, diluyentes y cargas sólidos inertes, diluyentes, que incluyen una solución acuosa estéril y varios solventes orgánicos, potenciadores de la permeación,

solubilizantes y adyuvantes. Tales composiciones se preparan de una manera muy conocida en la técnica farmacéutica. *Ver*, *p. ej.*, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mace Publishing Co., Philadelphia, Pa. 17.ª Ed. (1985); y Modern Pharmaceutics, Marcel Dekker, Inc. 3.ª Ed. (G.S. Banker & C.T. Rhodes, Eds.).

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

En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente descripción comprenden uno o más (*p. ej.*, uno, dos, tres, cuatro, uno o dos, uno a tres, o uno a cuatro) agentes terapéuticos adicionales, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos. En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas comprenden además una cantidad terapéuticamente efectiva del uno o más (*p. ej.*, uno, dos, tres, cuatro, uno o dos, uno a tres o uno a cuatro) agentes terapéuticos adicionales o una sal farmacéuticamente aceptable de estos. En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas comprenden además uno, dos, tres, o cuatro agentes terapéuticos adicionales.

Las composiciones farmacéuticas pueden administrarse en dosis únicas o múltiples. Las composiciones farmacéuticas pueden administrarse mediante diversos métodos que incluyen, por ejemplo, las vías rectal, bucal, intranasal y transdérmica. En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas pueden

administrarse mediante inyección intraarterial, por vía intravenosa, intraperitoneal, parenteral, intramuscular, subcutánea, oral, tópica, o como un inhalante.

Un modo de administración es parenteral, por ejemplo, mediante inyección. Las formas en las que las composiciones farmacéuticas descritas en la presente descripción pueden incorporarse para su administración mediante inyección incluyen, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleosas, o emulsiones, con aceite de sésamo, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón o aceite de cacahuate, así como elixires, manitol, dextrosa o una solución acuosa estéril, y vehículos farmacéuticos similares.

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

Algunos ejemplos de excipientes adecuados incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma de acacia, fosfato cálcico, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua estéril, jarabe y metilcelulosa, succinato de polietilenglicol y tocoferol de vitamina E (Vitamin E-TPGS), y aceite de ricino polietoxilado (también conocido como Cremophor EL o Kolliphor EL), o cualquier combinación de estos. Las composiciones farmacéuticas pueden incluir, adicionalmente, agentes lubricantes, tales como talco, estearato de magnesio y aceite mineral; agentes humectantes; agentes emulsionantes y de suspensión; agentes conservantes, tales como benzoatos de metilo y de propilhidroxi; agentes edulcorantes; y agentes saborizantes; o cualquier combinación de estos.

Las composiciones farmacéuticas que incluyen al menos un compuesto descrito en la presente descripción o sales, isómero o una mezcla de estos farmacéuticamente aceptables pueden formularse para proporcionar una liberación rápida, sostenida o retardada del ingrediente activo (tal como un compuesto proporcionado en la presente descripción) después de la administración al sujeto mediante el empleo de procedimientos conocidos en la técnica. Los sistemas de liberación controlada de fármacos para administración oral incluyen sistemas de bomba osmótica y sistemas de disolución que contienen reservorios revestidos con polímeros o formulaciones de matriz polimérica de fármacos. Los ejemplos de sistemas de liberación controlada se proporcionan en las patentes de los EE. UU. núms. 3.845.770; 4.326.525; 4.902.514; y 5.616.345. Otra formulación para usar en los métodos de la presente descripción emplea dispositivos de suministro transdérmico (“parches”). Dichos parches transdérmicos pueden usarse para proporcionar una infusión continua o discontinua de los compuestos proporcionados en la presente descripción en cantidades

controladas. La construcción y uso de parches transdérmicos para el suministro de agentes farmacéuticos es muy conocida en la técnica. *Ver*, *p. ej*., las patentes de los EE. UU. núms. 5.023.252, 4.992.445 y 5.001.139. Tales parches pueden construirse para un suministro continuo, pulsátil o a demanda de agentes farmacéuticos.

Para preparar composiciones sólidas, tales como tabletas, el ingrediente activo principal se puede mezclar con un excipiente farmacéutico para formar una composición de preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto descrito en la presente descripción o sales, isómero o una mezcla de estos farmacéuticamente aceptables. Cuando se hace referencia a estas composiciones de preformulación como homogéneas, el ingrediente activo puede estar disperso uniformemente en toda la composición, de tal manera que la composición puede subdividirse fácilmente en formas de dosis unitaria igualmente efectivas, tales como tabletas, píldoras y cápsulas.

Las tabletas o píldoras de los compuestos descritos en la presente descripción pueden estar recubiertos o compuestos de otro modo para proporcionar una forma de dosis que proporciona la ventaja de una acción prolongada, o para proteger de las condiciones ácidas del estómago. Por ejemplo, la tableta o píldora puede incluir un componente de dosis interior y uno de dosis exterior, el último en forma de une envoltura por encima del primero. Los dos componentes pueden estar separados por una capa entérica que sirve para resistir a la desintegración en el estómago y para permitir que el componente interior pase intacto hacia el duodeno o se retrase su liberación. Puede usarse una variedad de materiales para tales capas o recubrimientos entéricos, tales materiales incluyen varios ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con materiales tales como goma laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

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

En algunas modalidades, los compuestos de la Fórmula **I** o la Fórmula **II**, o sales farmacéuticamente aceptables de estos, y los inhibidores de PGP descritos en la presente descripción se proporcionan en forma de composiciones farmacéuticas.

Un compuesto de la Fórmula **I** o la Fórmula **II**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, descrito en la presente descripción puede estar presente en la misma composición farmacéutica que el inhibidor de PGP o puede estar presente en una composición farmacéutica diferente a la del inhibidor de PGP. En una modalidad, el compuesto de la Fórmula **I** o la Fórmula **II**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se formula en la misma composición farmacéutica que el inhibidor de PGP, *p. ej.*, como una combinación fija.

En una modalidad, el compuesto de la Fórmula **I** o la Fórmula **II**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y el inhibidor de PGP se formulan en

diferentes composiciones farmacéuticas, *p. ej.*, para una administración separada, simultánea o secuencial. Cuando se formula por separado, el compuesto de la Fórmula **I** o la Fórmula **II**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y los inhibidores de PGP proporcionados en la presente descripción pueden ser el único ingrediente activo de las composiciones farmacéuticas.

Cada composición farmacéutica puede comprender uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables seleccionados de portadores, adyuvantes y excipientes.

V. Métodos de tratamiento

En una modalidad, se proporcionan métodos para tratar una infección por VIH (*p. ej.*, VIH-1 y/o VIH-2) en un ser humano que tiene o está en riesgo de tener la infección que comprenden administrar al ser humano una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula **I**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de un compuesto de la Fórmula **I**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, los métodos comprenden, además, administrar al ser humano una cantidad terapéuticamente efectiva de uno, dos, tres o cuatro agentes terapéuticos adicionales. En ciertas modalidades, el agente o agentes terapéuticos adicionales son agentes anti-VIH. En modalidades particulares, el agente o agentes terapéuticos adicionales son inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleósidos o no nucleótidos del VIH de la transcriptasa inversa, inhibidores nucleósidos o nucleótidos del VIH de la transcriptasa inversa, inhibidores de la cápside del VIH, inhibidores de la gp41, inhibidores del CXCR4, inhibidores de la gpl20, inhibidores del CCR5, agentes de inversión de la latencia,

inhibidores de la polimerización de la cápside, bNAb contra el VIH (anticuerpos contra el VIH ampliamente neutralizantes), agonistas para TLR7, potenciadores farmacocinéticos, otros fármacos para tratar el VIH, o combinaciones de estos.

En algunas modalidades, el agente o agentes terapéuticos adicionales son inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleósidos o no nucleótidos del VIH de la transcriptasa inversa, inhibidores nucleósidos o nucleótidos del VIH de la transcriptasa inversa y/o translocación, inhibidores de la cápside del VIH, inhibidores de la gp41, inhibidores del CXCR4, inhibidores de la gpl20, inhibidores del CCR5, agentes de inversión de la latencia, inhibidores de la polimerización de la cápside, bNAb contra el VIH (anticuerpos contra el VIH ampliamente neutralizantes), agonistas para TLR7, potenciadores farmacocinéticos, otros fármacos para tratar el VIH, o combinaciones de estos.

En algunas modalidades, el agente o agentes terapéuticos adicionales son abacavir, alafenamida de tenofovir, disoproxilo de tenofovir, N-((*S*)-1-(3-(4-cloro-3-(metilsulfonamido)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-indazol-7-il)-6-(3-metil-3-(metilsulfonil)but-1-in-1-il)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3b*S*,4a*R*)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1*H*-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-*c*]pirazol-1-il)acetamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos. En una modalidad, el agente o agentes terapéuticos adicionales son abacavir, alafenamida de tenofovir, disoproxilo de tenofovir, lenacapavir, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos. En una modalidad, el agente o agentes terapéuticos adicionales son abacavir, alafenamida de tenofovir, disoproxilo de tenofovir, lenacapavir, GS-5894, islatravir, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos. En ciertas modalidades, el agente o agentes terapéuticos adicionales son lenacapavir,

islatravir. En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es lenacapavir. En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es islatravir.

En otra modalidad, se proporciona un uso de un compuesto de la Fórmula **I**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de un compuesto de la Fórmula **I** o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para tratar una infección por VIH *p. ej.*, (VIH-1 y/o VIH-2) en un ser humano que tiene o está en riesgo de tener la infección.

En otra modalidad, se proporciona un compuesto de la Fórmula **I**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de un compuesto de la Fórmula **I**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para usar en terapia médica.

En otra modalidad, se proporciona un compuesto de la Fórmula **I**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de la Fórmula **I**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para uso en el tratamiento de una infección por VIH.

En otra modalidad, se proporciona un compuesto de la Fórmula **I**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de un compuesto de la Fórmula **I** o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para uso en un método para tratar una infección por VIH en un ser humano que tiene o está en riesgo de tener la infección.

En otra modalidad, un compuesto de la Fórmula **I**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de un compuesto de la Fórmula **I**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para uso en un método para tratar una infección por VIH en un ser humano que tiene o

está en riesgo de tener la infección, en donde dicho método comprende además administrar al ser humano uno, dos, tres o cuatro agentes terapéuticos adicionales.

En otra modalidad, se proporciona un compuesto de la Fórmula **I**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de un compuesto de la Fórmula **I**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para usar en un método para tratar una infección por VIH en un ser humano que tiene o está en riesgo de tener la infección, en donde dicho método comprende además administrar al ser humano uno, dos, tres o cuatro agentes terapéuticos adicionales seleccionados del grupo que consiste en inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleósidos o no nucleótidos del VIH de la transcriptasa inversa, inhibidores nucleósidos o nucleótidos del VIH de la transcriptasa inversa, inhibidores de la cápside del VIH, inhibidores de la gp41, inhibidores del CXCR4, inhibidores de la gpl20, inhibidores del CCR5, agentes de inversión de la latencia, inhibidores de la polimerización de la cápside, bNAb contra el VIH, agonistas para TLR7, potenciadores farmacocinéticos, otros fármacos para tratar el VIH, o combinaciones de estos. En una modalidad, el uno, dos, tres o cuatro agentes terapéuticos adicionales se seleccionan de inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleósidos del VIH de la transcriptasa inversa, inhibidores nucleósidos o nucleótidos del VIH de la transcriptasa inversa, agentes de inversión de la latencia, inhibidores de la cápside del VIH, bNAb contra el VIH, agonistas para TLR7 y combinaciones de estos.

En otra modalidad, un compuesto de la Fórmula **I**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de un compuesto de la Fórmula **I**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para usar en un método para tratar una infección por VIH en un ser humano que tiene o está en riesgo de tener la

infección, en donde dicho método comprende además administrar al ser humano una cantidad terapéuticamente efectiva de tenofovir disoproxil y emtricitabina.

En otra modalidad, se proporciona un compuesto de la Fórmula **I**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de un compuesto de la Fórmula **I**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para usar en un método para tratar una infección por VIH en un ser humano que tiene o está en riesgo de tener la infección, en donde dicho método comprende además administrar al ser humano una cantidad terapéuticamente efectiva de tenofovir alafenamida y emtricitabina.

En otra modalidad, se proporciona un compuesto de la Fórmula **I**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de un compuesto de la Fórmula **I**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para usar en un método para tratar una infección por VIH en un ser humano que tiene o está en riesgo de tener la infección, en donde dicho método comprende además administrar al ser humano una cantidad terapéuticamente efectiva de tenofovir disoproxil.

En otra modalidad, un compuesto de la Fórmula **I**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de un compuesto de la Fórmula **I**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para uso en un método para tratar una infección por VIH en un ser humano que tiene o está en riesgo de tener la infección, en donde dicho método comprende además administrar al ser humano una cantidad terapéuticamente efectiva de tenofovir alafenamida.

En otra modalidad, se proporciona un método para usar un compuesto de la Fórmula **I** en terapia. En particular, se proporciona un método para tratar la proliferación del virus VIH, tratar el SIDA o retrasar la aparición del SIDA o síntomas ARC en un mamífero (*p. ej.*, un ser humano), que comprende administrar al

mamífero un compuesto de la Fórmula **I**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En otra modalidad, se proporciona una composición que comprende un compuesto de la Fórmula **I**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un excipiente farmacéuticamente aceptable, para uso en un método para tratar la proliferación del virus VIH, tratar el SIDA o retrasar la aparición del SIDA o síntomas ARC en un mamífero (*p. ej.*, un ser humano).

En una modalidad, se proporciona un compuesto de la Fórmula **I**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de un compuesto de la Fórmula **I** o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para uso en la prevención de la infección por VIH.

En algunas modalidades, un compuesto de la Fórmula **I**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de un compuesto de la Fórmula **I**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se proporciona para usar en la prevención de una infección por VIH antes y/o después de un evento que expondría a un individuo al VIH o que de alguna otra manera aumentaría el riesgo del individuo de adquirir VIH, *p. ej.*, como profilaxis previa a la exposición (PrEP) y/o como profilaxis posterior a la exposición (PEP).

Por ejemplo, en una modalidad, se proporciona un compuesto de la Fórmula **I**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de un compuesto de la Fórmula **I**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para usar en la profilaxis previa a la exposición (PrEP), es decir, antes de la exposición del individuo al virus VIH para prevenir el afianzamiento de la infección por VIH si el individuo está expuesto al virus y/o para evitar que el virus establezca

una infección permanente y/o prevenir la aparición de síntomas de la enfermedad y/o prevenir que el virus llegue a niveles que sean detectables en la sangre.

En otra una modalidad, se proporciona un compuesto de la Fórmula **I**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula **I**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para usar en la profilaxis posterior a la exposición (PEP), es decir, después de la exposición del individuo al virus VIH para prevenir el afianzamiento de la infección por VIH y/o para evitar que el virus establezca una infección permanente y/o prevenir la aparición de síntomas de la enfermedad y/o prevenir que el virus llegue a niveles que sean detectables en la sangre.

En otra modalidad, se describe el uso de un compuesto de la Fórmula **I**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para la elaboración de un medicamento para tratar una infección por VIH en un ser humano que tiene o está en riesgo de tener la infección.

En otra modalidad, se describe el uso de un compuesto de la Fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id o II, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como un instrumento de investigación.

En otra modalidad, un artículo de elaboración comprende una composición efectiva para tratar una infección por VIH; y se describe el material de envase que comprende una etiqueta que indica que la composición puede usarse para tratar la infección por VIH. Las composiciones ilustrativas comprenden un compuesto de la Fórmula **I**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En aun otra modalidad, se describe un método para inhibir la replicación del VIH. El método comprende exponer el virus a una cantidad eficaz del compuesto de la Fórmula I, o una sal de este, en condiciones donde se inhibe la replicación del VIH.

En otra modalidad, se describe el uso de un compuesto de la Fórmula **I**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para inhibir la actividad de la enzima integrasa del VIH.

En otra modalidad, se describe el uso de un compuesto de la Fórmula **I**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para inhibir la replicación del VIH.

VI. Administración

Los compuestos descritos en la presente pueden administrarse por cualquier vía adecuada a la afección a tratar. Las vías adecuadas incluyen la vía oral, rectal, nasal, tópica (que incluye bucal y sublingual), transdérmica, vaginal y parenteral (que incluye subcutánea, intramuscular, intravenosa, intradérmica, intratecal y epidural), y lo similar. En algunas modalidades, la administración es oral, intravenosa, subcutánea o intramuscular. Se apreciará que la vía preferida puede variar con, por ejemplo, la afección del receptor. Una ventaja de ciertos compuestos descritos en la presente descripción es que están biodisponibles por vía oral y pueden administrarse en dosis orales.

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

El nivel de dosis específico de un compuesto de la presente descripción para cualquier sujeto particular dependerá de una variedad de factores que incluyen la

actividad del compuesto específico usado, la edad, peso corporal, salud general, sexo, dieta, hora de administración, vía de administración y velocidad de excreción, combinación de fármacos y la gravedad de la enfermedad particular en el sujeto sometido a terapia. Por ejemplo, una dosis puede expresarse como un número de miligramos de un compuesto descrito en la presente descripción por kilogramo de peso corporal del sujeto (mg/kg). Las dosis de entre aproximadamente 0,1 y 150 mg/kg pueden ser adecuadas. En algunas modalidades, aproximadamente 0,1 y 100 mg/kg pueden ser adecuados. En otras modalidades, una dosis de entre 0,5 y 60 mg/kg puede ser adecuada. La normalización de acuerdo con el peso corporal del sujeto es particularmente útil cuando se ajustan dosis entre sujetos de tamaño muy diferente, tal como ocurre cuando se usa el fármaco tanto en humanos niños como en humanos adultos o cuando se convierte una dosis efectiva en un sujeto no humano, tal como un perro, en una dosis adecuada para un sujeto humano.

La dosis también puede describirse también como una cantidad total de un compuesto descrito en la presente descripción administrado por dosis. La dosis de un compuesto de la Fórmula **I**, o una sal farmacéuticamente aceptable o un tautómero farmacéuticamente aceptable de este, puede estar entre aproximadamente 1 mg y 4000 mg, entre aproximadamente 2000 a 4000 mg/día, entre aproximadamente 1 a 2000 mg/día, entre aproximadamente 1 a 1000 mg/día, entre aproximadamente 10 a 500 mg/día, entre aproximadamente 20 a 500 mg/día, entre aproximadamente 50 a 300 mg/día, entre aproximadamente 75 a 200 mg/día, o entre aproximadamente 15 a 150 mg/día.

La dosis de un compuesto de la Fórmula **II**, o una sal farmacéuticamente aceptable o un tautómero farmacéuticamente aceptable de este, puede estar entre aproximadamente 1 mg y 4000 mg, entre aproximadamente 2000 a

4000 mg/día, entre aproximadamente 1 a 2000 mg/día, entre aproximadamente 1 a 1000 mg/día, entre aproximadamente 10 a 500 mg/día, entre aproximadamente 20 a 500 mg/día, entre aproximadamente 50 a 300 mg/día, entre aproximadamente 75 a 200 mg/día, o entre aproximadamente 15 a 150 mg/día.

La dosificación de un inhibidor de PGP puede estar entre aproximadamente 1 mg y 4000 mg, entre aproximadamente 2000 a 4000 mg, entre aproximadamente 1 a 2000 mg, entre aproximadamente 1 a 1000 mg, entre aproximadamente 1 a 500 mg, entre aproximadamente 10 a 500 mg, entre aproximadamente 20 a 500 mg, entre aproximadamente 1 a 300 mg, entre aproximadamente 10 a 300 mg, entre aproximadamente 20 a 300 mg, entre aproximadamente 1 a 200 mg, entre aproximadamente 10 a 200 mg, entre aproximadamente 20 a 200 mg, entre aproximadamente 1 a 100 mg, entre aproximadamente 10 a 100 mg, entre aproximadamente 20 a 100 mg, entre aproximadamente 50 a 300 mg, entre aproximadamente 75 a 200 mg, o entre aproximadamente 15 a 150 mg. Por ejemplo, la dosificación de un inhibidor de PGP puede ser de aproximadamente 15 mg.

La dosis o la frecuencia de dosificación de un compuesto de la presente descripción puede ajustarse en el transcurso del tratamiento, basada en el criterio del médico que la administra.

Los compuestos de la presente descripción pueden administrarse a un individuo (*p. ej.*, un ser humano) en una cantidad terapéuticamente efectiva. En algunas modalidades, el compuesto se administra una vez al día. En algunas modalidades, el compuesto se administra una vez por semana. En algunas modalidades, el compuesto se administra una vez al mes. En algunas modalidades, el compuesto se administra cada dos meses. En algunas modalidades, el compuesto se administra cada tres meses. En algunas modalidades, el compuesto se administra cada cuatro meses. En

algunas modalidades, el compuesto se administra cada cinco meses. En algunas modalidades, el compuesto se administra cada seis meses. En algunas modalidades, el compuesto se administra cada siete meses. En algunas modalidades, el compuesto se administra cada ocho meses. En algunas modalidades, el compuesto se administra cada nueve meses. En algunas modalidades, el compuesto se administra cada diez meses. En algunas modalidades, el compuesto se administra cada once meses. En algunas modalidades, el compuesto se administra cada año.

Los compuestos proporcionados en la presente descripción pueden administrarse por cualquier vía y medio útil, tal como mediante administración oral o parenteral (p. ej., intravenosa). Las cantidades terapéuticamente efectivas del compuesto pueden incluir de aproximadamente 0,00001 mg/kg de peso corporal por día a aproximadamente10 mg/kg de peso corporal por día, tal como de aproximadamente 0,0001 mg/kg de peso corporal por día a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal por día, o tal como de aproximadamente 0,001 mg/kg de peso corporal por día a aproximadamente 1 mg/kg de peso corporal por día, o tal como de aproximadamente 0,01 mg/kg de peso corporal por día a aproximadamente 1 mg/kg de peso corporal por día, o tal como de aproximadamente 0,05 mg/kg de peso corporal por día a aproximadamente 0,5 mg/kg de peso corporal por día. En algunas modalidades, una cantidad terapéuticamente efectiva de los compuestos proporcionados en la presente descripción incluye de aproximadamente 0,3 mg a aproximadamente 30 mg por dosis, o de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 300 mg por dosis, o de aproximadamente 0,3 µg a aproximadamente 30 mg por dosis, o de aproximadamente 30 µg a aproximadamente 300 µg por dosis.

Un compuesto de la presente descripción puede combinarse con uno o más agentes terapéuticos adicionales en cualquier cantidad de dosis del compuesto de la

presente descripción (p. ej., de 1 mg a 1000 mg de compuesto). Las cantidades terapéuticamente efectivas pueden incluir de aproximadamente 0,1 mg por dosis a aproximadamente 1000 mg por dosis, tal como de aproximadamente 50 mg por dosis a aproximadamente 500 mg por dosis, o tal como de aproximadamente 100 mg por dosis a aproximadamente 400 mg por dosis, o tal como de aproximadamente 150 mg por dosis a aproximadamente 350 mg por dosis, o tal como de aproximadamente 200 mg por dosis a aproximadamente 300 mg por dosis, o tal como de aproximadamente 0,01 mg por dosis a aproximadamente 1000 mg por dosis, o tal como de aproximadamente 0,01 mg por dosis a aproximadamente 100 mg por dosis, o tal como de aproximadamente 0,1 mg por dosis a aproximadamente 100 mg por dosis, o tal como de aproximadamente 1 mg por dosis a aproximadamente 100 mg por dosis, o tal como de aproximadamente 1 mg por dosis a aproximadamente 10 mg por dosis, o tal como de aproximadamente 1 mg por dosis a aproximadamente 1000 mg por dosis. Otras cantidades terapéuticamente efectivas del compuesto de la Fórmula I son aproximadamente 1 mg por dosis, o aproximadamente 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, o aproximadamente 100 mg por dosis. Otras cantidades terapéuticamente eficaces del compuesto de la presente descripción son aproximadamente 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 475, 500, 525, 550, 575, 600, 625, 650, 675, 700, 725, 750, 775, 800, 825, 850, 875, 900, 925, 950, 975 o aproximadamente 1000 mg por dosis.

En algunas modalidades, los métodos descritos en la presente descripción comprenden administrar al sujeto una dosis diaria inicial de aproximadamente 1 a 500 mg de un compuesto descrito en la presente descripción y aumentar la dosis en incrementos hasta lograr la eficacia clínica. Pueden usarse incrementos de aproximadamente 5, 10, 25, 50 o 100 mg para aumentar la dosis. La dosis puede

aumentarse diariamente, cada dos días, dos veces por semana, una vez por semana, una vez cada dos semanas, una vez cada tres semanas o una vez al mes.

Cuando se administra por vía oral, la dosificación diaria total para un sujeto humano puede estar entre aproximadamente 1 mg y 1000 mg, entre aproximadamente 10-500 mg/día, entre aproximadamente 50-300 mg/día, entre aproximadamente 75-200 mg/día o entre aproximadamente 100-150 mg/día. En algunas modalidades, la dosificación diaria total para un sujeto humano puede ser aproximadamente 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900 o 1000 mg/día administrados en una dosis única. En algunas modalidades, la dosificación diaria total para un sujeto humano puede ser aproximadamente 200, 300, 400, 500, 600, 700 o 800 mg/día administrados en una dosis única. En algunas modalidades, la dosificación diaria total para un sujeto humano puede ser aproximadamente 300, 400, 500 o 600 mg/día administrados en una dosis única.

En algunas modalidades, la dosificación diaria total para un sujeto humano puede ser aproximadamente 100 mg/día administrados en una dosis única. En algunas modalidades, la dosificación diaria total para un sujeto humano puede ser aproximadamente 150 mg/día administrados en una dosis única. En algunas modalidades, la dosificación diaria total para un sujeto humano puede ser aproximadamente 200 mg/día administrados en una dosis única. En algunas modalidades, la dosificación diaria total para un sujeto humano puede ser aproximadamente 250 mg/día administrados en una dosis única. En algunas modalidades, la dosificación diaria total para un sujeto humano puede ser aproximadamente 300 mg/día administrados en una dosis única. En algunas modalidades, la dosificación diaria total para un sujeto humano puede ser aproximadamente 350 mg/día administrados en una dosis única. En algunas

modalidades, la dosificación diaria total para un sujeto humano puede ser aproximadamente 400 mg/día administrados en una dosis única. En algunas modalidades, la dosificación diaria total para un sujeto humano puede ser aproximadamente 450 mg/día administrados en una dosis única. En algunas modalidades, la dosificación diaria total para un sujeto humano puede ser aproximadamente 500 mg/día administrados en una dosis única. En algunas modalidades, la dosificación diaria total para un sujeto humano puede ser aproximadamente 550 mg/día administrados en una dosis única. En algunas modalidades, la dosificación diaria total para un sujeto humano puede ser aproximadamente 600 mg/día administrados en una dosis única. En algunas modalidades, la dosificación diaria total para un sujeto humano puede ser aproximadamente 650 mg/día administrados en una dosis única. En algunas modalidades, la dosificación diaria total para un sujeto humano puede ser aproximadamente 700 mg/día administrados en una dosis única. En algunas modalidades, la dosificación diaria total para un sujeto humano puede ser aproximadamente 750 mg/día administrados en una dosis única. En algunas modalidades, la dosificación diaria total para un sujeto humano puede ser aproximadamente 800 mg/día administrados en una dosis única. En algunas modalidades, la dosificación diaria total para un sujeto humano puede ser aproximadamente 850 mg/día administrados en una dosis única. En algunas modalidades, la dosificación diaria total para un sujeto humano puede ser aproximadamente 900 mg/día administrados en una dosis única. En algunas modalidades, la dosificación diaria total para un sujeto humano puede ser aproximadamente 950 mg/día administrados en una dosis única. En algunas

modalidades, la dosificación diaria total para un sujeto humano puede ser aproximadamente 1000 mg/día administrados en una dosis única.

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

En algunas modalidades, un compuesto descrito en la presente descripción se administra una vez cada 10 días. En algunas modalidades, un compuesto descrito en la presente descripción se administra una vez cada 15 días. En algunas modalidades, un compuesto descrito en la presente descripción se administra una vez cada 20 días. En algunas modalidades, un compuesto descrito en la presente descripción se administra una vez cada 10-15 días. En algunas modalidades, un compuesto descrito en la presente descripción se administra una vez cada 15-20 días. En algunas modalidades, un compuesto descrito en la presente descripción se administra una vez cada 10-20 días. En algunas modalidades, un compuesto descrito en la presente descripción se administra una vez cada mes. En algunas modalidades, un compuesto descrito en la presente descripción se administra una vez cada 2 meses. En algunas modalidades, un compuesto descrito en la presente

descripción se administra una vez cada 3 meses. En algunas modalidades, un compuesto descrito en la presente descripción se administra una vez cada 4 meses. En algunas modalidades, un compuesto descrito en la presente descripción se administra una vez cada 5 meses. En algunas modalidades, un compuesto descrito en la presente descripción se administra una vez cada 6 meses. En algunas modalidades, un compuesto descrito en la presente descripción se administra una vez cada 8 meses. En algunas modalidades, un compuesto descrito en la presente descripción se administra una vez cada 10 meses. En algunas modalidades, un compuesto descrito en la presente descripción se administra una vez cada año.

La frecuencia de dosificación del compuesto de la presente descripción se determinará por las necesidades del paciente individual y puede ser, por ejemplo, una vez al día, una vez por semana, una vez cada dos semanas, una vez al mes, una vez cada dos meses, una vez cada tres meses, una vez cada cuatro meses, una vez cada seis meses o menos. La administración del compuesto continúa mientras sea necesario para tratar la infección por VIH.

VII. Kits y artículos de elaboración

En un aspecto, en la presente descripción se proporcionan kits que comprenden un compuesto proporcionado en la presente descripción (*p. ej.*, un compuesto de la Fórmula **I**), o una sal, estereoisómero, profármaco, o solvato farmacéuticamente aceptables de este, y un envase adecuado. En algunas modalidades, el kit comprende además instrucciones de uso. En algunas modalidades, el kit comprende un compuesto proporcionado en la presente descripción (*p. ej.*, un compuesto de la Fórmula **I**), o una sal, estereoisómero, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptables de este, y una etiqueta e/o

instrucciones para el uso de los compuestos en el tratamiento de las indicaciones, que incluyen las enfermedades o afecciones, descritas en la presente descripción.

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

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

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

En algunas modalidades, el kit comprende (i) una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la Fórmula **I**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o el compuesto de la Fórmula **II**, o una sal farmacéuticamente

aceptable de este, (ii) una composición farmacéutica que comprende el inhibidor de la glicoproteína P, y (iii) instrucciones de uso.

En algunas modalidades, el kit comprende (i) una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o el compuesto de la Fórmula II, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y el inhibidor de la glicoproteína P, y (ii) instrucciones de uso.

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

En un aspecto, se proporcionan en la presente descripción artículos de elaboración que comprenden (i) un compuesto de la Fórmula I o de la Fórmula II descrito en la presente descripción o sales farmacéuticamente aceptables, un isómero o una mezcla de estos, y (ii) un inhibidor de la glicoproteína P en un recipiente adecuado. En algunas modalidades, el recipiente puede ser un vial, frasco, ampolla, jeringa precargada o bolsa intravenosa.

VII. Terapia de combinación

En ciertas modalidades, se proporciona un método para tratar una infección por VIH, que comprende administrar al humano una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto descrito en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva de uno, dos, tres o cuatro agentes terapéuticos adicionales. En una modalidad, se proporciona un método para tratar una infección por VIH, que comprende administrar al humano una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto descrito en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en

combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva de uno, dos, tres o cuatro agentes terapéuticos adicionales.

En una modalidad, se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto descrito en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en combinación con uno, dos, tres o cuatro agentes terapéuticos adicionales y un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

En ciertas modalidades, la presente descripción proporciona un método para tratar una infección por VIH, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto descrito en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva de uno, dos, tres o cuatro agentes terapéuticos adicionales que son adecuados para tratar una infección por VIH.

En ciertas modalidades, un compuesto descrito en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se combina con uno, dos, tres, cuatro o más agentes terapéuticos adicionales. En ciertas modalidades, un compuesto descrito en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se combina con uno, dos, tres o cuatro agentes terapéuticos adicionales. En ciertas modalidades, un compuesto descrito en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se combina con dos agentes terapéuticos adicionales. En otras modalidades, un compuesto descrito en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se combina con tres agentes terapéuticos adicionales. En otras modalidades, un compuesto descrito en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se combina con cuatro agentes terapéuticos adicionales. Uno,

dos, tres, cuatro o más agentes terapéuticos adicionales pueden ser agentes terapéuticos diferentes seleccionados de la misma clase de agentes terapéuticos y/o pueden seleccionarse de clases diferentes de agentes terapéuticos.

Administración de la terapia de combinación contra el VIH

En ciertas modalidades, un compuesto descrito en la presente descripción se administra con uno, dos, tres o cuatro agentes terapéuticos adicionales. La coadministración de un compuesto descrito en la presente descripción con uno, dos, tres o cuatro agentes terapéuticos adicionales se refiere, generalmente, a la administración simultánea o secuencial de un compuesto descrito en la presente descripción y uno, dos, tres o cuatro agentes terapéuticos adicionales, de tal manera que las cantidades terapéuticamente efectivas del compuesto descrito en la presente descripción y el uno, dos, tres o cuatro agentes terapéuticos adicionales estén presentes en el cuerpo del paciente. Cuando se administra secuencialmente, la combinación puede administrarse en dos o más administraciones.

La coadministración incluye la administración de dosis unitarias de los compuestos descritos en la presente descripción antes o después de la administración de dosis unitarias de uno, dos, tres o cuatro agentes terapéuticos adicionales. Por ejemplo, el compuesto descrito en la presente descripción puede administrarse en segundos, minutos u horas después de la administración del uno, dos, tres o cuatro agentes terapéuticos adicionales. En algunas modalidades, una dosis unitaria de un compuesto descrito en la presente descripción se administra primero, seguida en segundos o minutos por la administración de una dosis unitaria de uno, dos, tres o cuatro agentes terapéuticos adicionales. Alternativamente, se administra primero una dosis unitaria de uno, dos, tres o cuatro agentes

terapéuticos adicionales, seguida por la administración de una dosis unitaria de un compuesto descrito en la presente descripción en segundos o minutos. En otras modalidades, se administra primero una dosis unitaria de un compuesto descrito en la presente descripción, seguida, después de un período de horas (p. ej., 1-12 horas), por la administración de una dosis unitaria de uno, dos, tres o cuatro agentes terapéuticos adicionales. En aun otras modalidades, se administra primero una dosis unitaria de uno, dos, tres o cuatro agentes terapéuticos adicionales, seguida, después de un período de horas (p. ej., 1-12 horas), por la administración de una dosis unitaria de un compuesto descrito en la presente descripción.

En ciertas modalidades, se proporciona un kit que comprende un compuesto descrito en la presente descripción (p. ej., un compuesto de la Fórmula **I**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y uno o más (p. ej., uno, dos, tres, o cuatro) agentes terapéuticos adicionales.

En una modalidad específica, el kit incluye un compuesto descrito en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, un inhibidor del nucleósido o nucleótido del VIH de la transcriptasa inversa y un inhibidor de la cápside del VIH o un inhibidor de la polimerización de integrasa del VIH.

Terapia de combinación contra HIV

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

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

proteína POL del VIH, moduladores del factor complementario H, inhibidores de la ubiquitina ligasa, inhibidores de la desoxicitidina quinasa, inhibidores de la quinasa dependiente de ciclina, inhibidores de HPK1 (MAP4K1), estimuladores de la proproteína convertasa PC9, inhibidores de la helicasa de ARN DDX3X dependiente de ATP, inhibidores del complejo de cebado de la transcriptasa inversa, inhibidores de G6PD y NADH-oxidasa, inhibidores del complejo 1 de mTOR, inhibidores del complejo 2 de mTOR, moduladores de la P-glicoproteína, moduladores de la ARN polimerasa, inhibidores de la proteína TAT, inhibidores de la prolilendopeptidasa, inhibidores de la fosfolipasa A2, potenciadores farmacocinéticos, terapia génica contra el VIH, vacunas contra el VIH, péptidos anti-VIH, y combinaciones de estos.

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

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en fármacos de combinación para el VIH, otros fármacos para tratar el VIH, inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de la integrasa del sitio no catalítico (o alostérico) del VIH, inhibidores de la entrada (fusión) del VIH, inhibidores de la maduración del VIH, agentes de inversión de la latencia,

inhibidores de la cápside, terapias de base inmunitaria, inhibidores de PI3K, anticuerpos y anticuerpos biespecíficos para el VIH y proteínas terapéuticas "similares al anticuerpo", y combinaciones de estos.

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

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

Fármacos de combinación para el VIH

Los ejemplos de los fármacos de combinación incluyen, pero no se limitan a, ATRIPLA® (efavirenz, disoproxilo de tenofovir fumarato, y emtricitabina); COMPLERA® (EVIPLERA®; rilpivirina, fumarato de disoproxilo de tenofovir y emtricitabina); STRIBILD® (elvitegravir, cobicistat, fumarato de disoproxilo de tenofovir y emtricitabina); TRUVADA® (fumarato de disoproxilo de tenofovir y emtricitabina; TDF+FTC); DESCOVY® (alafenamida de tenofovir y emtricitabina);

ODEFSEY® (alafenamida de tenofovir, emtricitabina y rilpivirina); GENVOYA® (alafenamida de tenofovir, emtricitabina, cobicistat y elvitegravir); darunavir, hemifumarato de alafenamida de tenofovir, emtricitabina, y cobicistat; efavirenz, lamivudina y fumarato de disoproxilo de tenofovir; lamivudina y fumarato de disoproxilo de tenofovir; tenofovir y lamivudina; alafenamida de tenofovir y emtricitabina; hemifumarato de alafenamida de tenofovir y emtricitabina; hemifumarato de alafenamida de tenofovir, emtricitabina, y rilpivirina; hemifumarato de alafenamida de tenofovir, emtricitabina, cobicistat, y elvitegravir; análogo de tenofovir; COMBIVIR® (zidovudina y lamivudina; AZT+3TC); EPZICOM® (LIVEXA®; sulfato de abacavir y lamivudina; ABC+3TC); KALETRA® (ALUVIA®; lopinavir y ritonavir); TRIUMEQ® (dolutegravir, abacavir y lamivudina); BIKTARVY® (bictegravir + emtricitabina + alafenamida de tenofovir), DOVATO® (dolutegravir + lamivudina), TRIZIVIR® (sulfato de abacavir, zidovudina, y lamivudina; ABC+AZT+3TC); atazanavir y cobicistat; sulfato de atazanavir y cobicistat; sulfato de atazanavir y ritonavir; darunavir y cobicistat; dolutegravir y rilpivirina; dololutegravir y clorhidrato de rilpivirina; dolutegravir, sulfato de abacavir y lamivudina; lamivudina, nevirapina y zidovudina; raltegravir y lamivudina; doravirina, lamivudina, y fumarato de disoproxilo de tenofovir; doravirina, lamivudina, y disoproxilo de tenofovir; dolutegravir + lamivudina, lamivudina + abacavir + zidovudina, lamivudina + abacavir, lamivudina + fumarato de disoproxilo de tenofovir, lamivudina + zidovudina + nevirapina, lopinavir + ritonavir, lopinavir + ritonavir + abacavir + lamivudina, lopinavir + ritonavir + zidovudina + lamivudina, tenofovir + lamivudina y fumarato de disoproxilo de tenofovir+ emtricitabina + clorhidrato de rilpivirina, lopinavir, ritonavir, zidovudina, lopinavir + ritonavir + abacavir + lamivudina, lamivudina, cabotegravir + rilpivirina, 3-BNC117 + albuvirtida, elpida (elsulfavirina, VM-1500) y VM-1500A, lenacapavir +

islatravir (oral, inyectable) e inhibidores de la proteína 7 de la nucleocápside/transcriptasa inversa del VIH-1 de doble diana.

Otros fármacos para el VIH

Los ejemplos de otros fármacos para tratar el VIH incluyen, pero no se limitan a, aspernigrina C, acemannan, alisporivir, BanLec, deferiprone, Gamimune, metenkefalin, naltrexone, Prolastin, REP 9, RPI-MN, VSSP, H1viral, SB-728-T, ácido 1,5-dicafeoilquínico, rHIV7-shl-TAR-CCR5RZ, terapia génica de AAV-eCD4-Ig, terapia génica de MazF, BlockAide, derivados de bevirimat, ABBV-382, ABX-464, AG-1105, APH-0812, APH0202, briostatina-1, análogos de briostatina, BIT-225, BRII-732, BRII-778, CYT-107, CS-TATI-1, oligonucleótidos antisentido modificados con ácido nucleico de fluoro-beta-D-arabinosa (FANA, por sus siglas en inglés), FX-101, griffithsin, GSK-3739937, GSK-3739937 (acción prolongada), HGTV-43, HPH-116, HS-10234, hidroxicloroquina, IMB-10035, IMO-3100, IND-02, JL-18008, LADAVRU, MK-1376, MK-2048, MK-4250, MK-8507, MK-8558, MK-8591 (islatravir), NOV-205, OB-002H, ODE-Bn-TFV, PA-1050040 (PA-040), PC-707, PGN-007, QF-036, S-648414, SCY-635, SB-9200, SCB-719, TR-452, TEV-90110, TEV-90112, TEV-90111, TEV-90113, RN-18, DIACC-1010, Fasnall, Immuglo, péptido 2-CLIPS, HRF-4467, análogos de trombospondina, TBL-1004HI, VG-1177, xl-081, AVI-CO-004, rfhSP-D, [18F]-MC-225, URMC-099-C, RES-529, Verdinexor, IMC-M113V, IML-106, conjugado fc antiviral (AVC, por sus siglas en inglés), WP-1096, WP-1097, Gammora, ISR-CO48, ISR-48, ISR-49, MK-8527, cannabinoides, ENOB-HV-32, HiviCide-I, T-1144, VIR-576, nipamovir, Covimro y ABBV-1882.

Inhibidores de la proteasa del VIH

Los ejemplos de inhibidores de la proteasa del VIH incluyen, pero no se limitan a, amprenavir, atazanavir, brecanavir, darunavir, fosamprenavir, calcio de fosamprenavir, indinavir, sulfato de indinavir, lopinavir, nelfinavir, mesilato de nelfinavir, ritonavir, saquinavir, mesilato de saquinavir, tipranavir, ASC-09 + ritonavir, AEBL-2, DG-17, GS-1156, TMB-657 (PPL-100), T-169, BL-008, MK-8122, TMB-607, GRL-02031 y TMC-310911.

Se describen ejemplos adicionales de inhibidores de la proteasa del VIH, p. ej., en la patente de los EE. UU. núm. 10.294.234, y las publicaciones de solicitud de patente de los EE. UU. núms. US2020030327 y US2019210978.

Inhibidores de la proteína Gag del VIH

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

Inhibidores de la ribonucleasa H del VIH

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

Inhibidores de Nef del VIH

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

Inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH

Los ejemplos de inhibidores no nucleósidos o no nucleótidos del VIH de la transcriptasa inversa incluyen dapivirina, delavirdina, mesilato de delavirdina, doravirina, efavirenz, etravirina, lentinano, nevirapina, rilpivirina, ACC-007, ACC-008, AIC-292, F-18, KM-023, PC-1005, M1-TFV, M2-TFV, VM-1500A-LAI, PF-3450074, elsulfavirina (infección por VIH, oral de liberación sostenida), doravirina + islatravir (combinación de dosis fija/formulación de tableta oral, infección por VIH-1), elsulfavirina (nanosuspensión inyectable de acción prolongada, infección por VIH) y elsulfavirina (VM-1500).

Los ejemplos de inhibidores nucleósidos o nucleótidos de la transcriptasa inversa del VIH incluyen, pero no se limitan a, adefovir, adefovir dipivoxil, azvudina, emtricitabina, tenofovir, alafenamida de tenofovir, fumarato de alafenamida de tenofovir, hemifumarato de alafenamida de tenofovir, disoproxilo de tenofovir, fumarato de disoproxilo de tenofovir, octadeciloxietil éster de tenofovir (AGX-1009), hemifumarato de disoproxilo de tenofovir, VIDEX® y VIDEX EC® (didanosina, ddI), abacavir, sulfato de abacavir, alovudina, apricitabina, censavudina, didanosina, elvucitabina, festinavir, fosalvudina tidoxil, CMX-157, dapivirina, doravirina, etravirina, OCR-5753, orotato de disoproxilo de tenofovir, tidoxilo de fozivudina, lamivudina, fosfazida, estavudina, zalcitabina, zidovudina, rovafovir etalafenamida (GS-9131), GS-9148, MK-8504, islatravir, MK-8583, VM-2500 y KP-1461.

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

Inhibidores de la integrasa del VIH

Los ejemplos de inhibidores de la integrasa del VIH incluyen, pero no se limitan a, elvitegravir, elvitegravir (microcápsulas de liberación prolongada), curcumina, derivados de curcumina, ácido chicórico, derivados de ácido chicórico, ácido 3,5-dicafeoilquínico, derivados de ácido 3,5-dicafeoilquínico, ácido aurintricarboxílico, derivados de ácido aurintricarboxílico, éster fenetílico de ácido cafeico, derivados de éster fenetílico de ácido cafeico, tirfostina, derivados de tirfostina, quercetina, derivados de la quercetina, raltegravir pegilado, dolutegravir, JTK-351, bictegravir, AVX-15567, cabotegravir (inyectable de acción prolongada), derivados de diceto quinolin-4-1, inhibidor de la integrasa LEDGF, ledginas, M-522, M-532, MK-0536, NSC-310217, NSC-371056, NSC-48240, NSC-642710, NSC-699171, NSC-699172, NSC-699173, NSC-699174, ácido estilbendisulfónico, T169, STP-0404, VM-3500, XVIR-110, y ACC-017.

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

Los ejemplos adicionales de inhibidores de la cápside del VIH incluyen, pero no se limitan a, los descritos en las publicaciones de solicitud de patente de los EE. UU. núms. US20200317689, US20210284642, US2014221356 y US2016016973.

Inhibidor del factor de infectividad viral del VIH

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

Inhibidores de la entrada del VIH

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

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

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

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

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

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

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

Inhibidores de la maduración del VIH

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

Agentes de inversión de latencia

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

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

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

Inhibidores de histona deacetilasa (HDAC)

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

Inhibidores de la cápside

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

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

Inhibidores del citocromo P450 3

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

Moduladores de ARN polimerasa

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

Moduladores del punto de regulación inmunitario

En varias modalidades, los agentes como se describen en la presente descripción se combinan con uno o más bloqueadores o inhibidores de proteínas o receptores del punto de regulación inmunitario inhibidor y/o con uno o más estimuladores, activadores o agonistas de una o más proteínas o receptores del punto de regulación inmunitario estimulador. El bloqueo o inhibición de los puntos de regulación inmunitarios inhibidores puede regular positivamente la activación de células T o NK y evitar el escape inmunitario de células infectadas. La activación o estimulación de los puntos de regulación inmunitarios estimulantes puede aumentar el efecto de los inhibidores del punto de regulación inmunitario en terapias infecciosas. En varias modalidades, las proteínas o receptores del punto de regulación inmunitario regulan las respuestas de células T (p. ej., revisado en Xu et

al., J Exp Clin Cancer Res. (2018) 37:110). En varias modalidades, las proteínas o receptores de punto de regulación inmunitario regulan las respuestas de células NK (p. ej., revisado en Davis et al., Semin Immunol. (2017) 31:64−75 y Chiossone et al., Nat Rev Immunol. (2018) 18(11):671-688).

Los ejemplos de proteínas o receptores del punto de regulación inmunitario incluyen, sin limitarse a, CD27, CD70; CD40, CD40LG; CD47, CD48 (SLAMF2), proteína que contiene el dominio transmembrana y de inmunoglobulina 2 (TMIGD2, CD28H), CD84 (LY9B, SLAMF5), CD96, CD160, MS4A1 (CD20), CD244 (SLAMF4); CD276 (B7H3); inhibidor de activación de células T que contiene el dominio V-set 1 (VTCN1, B7H4); receptor inmunorregulador de V-set (VSIR, B7H5, VISTA); miembro 11 de la superfamilia de inmunoglobulinas (IGSF11, VSIG3); ligando 1 del receptor de citotoxicidad 3 de células destructoras naturales (NCR3LG1, B7H6); asociación a LTR de HERV-H 2 (HHLA2, B7H7); coestimulador de células T inducible (ICOS, CD278); ligando coestimulador de células T inducible (ICOSLG, B7H2); miembro 4 de la superfamilia de receptores del TNF (TNFRSF4, OX40); miembro 4 de la superfamilia de TNF (TNFSF4, OX40L); TNFRSF8 (CD30), TNFSF8 (CD30L); TNFRSF10A (CD261, DR4, TRAILR1), TNFRSF9 (CD137), TNFSF9 (CD137L); TNFRSF10B (CD262, DR5, TRAILR2), TNFRSF10 (TRAIL); TNFRSF14 (HVEM, CD270), TNFSF14 (HVEML); CD272 (asociada a linfocitos B y T (BTLA)); TNFRSF17 (BCMA, CD269), TNFSF13B (BAFF); TNFRSF18 (GITR), TNFSF18 (GITRL); secuencia A relacionada con el polipéptido del MHC clase I (MICA); secuencia B relacionada con el polipéptido del MHC clase I (MICB); CD274 (CD274, PDL1, PD-L1); muerte celular programada 1 (PDCD1, PD1, PD-1); proteína asociada a linfocitos T citotóxicos 4 (CTLA4, CD152); CD80 (B7-1), CD28; molécula de adhesión celular

de nectina 2 (NECTIN2, CD112); CD226 (DNAM-1); molécula de adhesión celular del receptor de poliovirus (PVR) (PVR, CD155); que contiene el dominio de inmunoglobulina relacionado con el PVR (PVRIG, CD112R); inmunorreceptor de células T con dominios Ig e ITIM (TIGIT); que contiene el dominio de inmunoglobulina y mucina de células T 4 (TIMD4; TIM4); receptor celular del virus de la hepatitis A 2 (HAVCR2, TIMD3, TIM3); galectina 9 (LGALS9); activador de linfocitos 3 (LAG3, CD223); miembro 1 de la familia de moléculas de activación linfocítica de señalización (SLAMF1, SLAM, CD150); antígeno de linfocitos 9 (LY9, CD229, SLAMF3); miembro 6 de la familia SLAM (SLAMF6, CD352); miembro 7 de la familia SLAM (SLAMF7, CD319); proteína de unión a UL16 1 (ULBP1); proteína de unión a UL16 2 (ULBP2); proteína de unión a UL16 3 (ULBP3); transcrito temprano de ácido retinoico 1E (RAET1E; ULBP4); transcrito temprano de ácido retinoico 1G (RAET1G; ULBP5); transcrito temprano del ácido retinoico 1L (RAET1L; ULBP6); proteína de activación de linfocitos 3 (CD223); receptor similar a inmunoglobulina de células destructoras, tres dominios Ig y cola citoplasmática larga 1 (KIR, CD158E1); receptor similar a lectina de células destructoras C1 (KLRC1, NKG2A, CD159A); receptor similar a lectina de células destructoras K1 (KLRK1, NKG2D, CD314); receptor similar a lectina de células destructoras C2 (KLRC2, CD159c, NKG2C); receptor similar a lectina de células destructoras C3 (KLRC3, NKG2E); receptor similar a lectina de células destructoras C4 (KLRC4, NKG2F); receptor similar a inmunoglobulina de células destructoras, dos dominios Ig y cola citoplasmática larga 1 (KIR2DL1); receptor similar a inmunoglobulina de células destructoras, dos dominios Ig y cola citoplasmática larga 2 (KIR2DL2); receptor similar a inmunoglobulina de células destructoras, dos dominios Ig y cola citoplasmática larga 3 (KIR2DL3); receptor

similar a inmunoglobulina de células destructoras, tres dominios Ig y cola citoplasmática larga 1 (KIR3DL1); receptor D1 similar a lectina de células destructoras (KLRD1); miembro 7 de la familia SLAM (SLAMF7); e inhibidores de la quinasa 1 progenitora hematopoyética (HPK1, MAP4K1).

En algunas modalidades, los agentes descritos en la presente descripción se combinan con uno o más bloqueadores o inhibidores de una o más proteínas o receptores del punto de regulación inmunitario inhibidores de células T. Las proteínas o receptores de punto de regulación inmunitario inhibidores de células T ilustrativos incluyen, sin limitarse a, CD274 (CD274, PDL1, PD-L1); ligando 2 de muerte celular programada 1 (PDCD1LG2, PD-L2, CD273); muerte celular programada 1 (PDCD1, PD1, PD-1); proteína asociada a linfocitos T citotóxicos 4 (CTLA4, CD152); CD276 (B7H3); inhibidor de activación de células T que contiene el dominio V-set 1 (VTCN1, B7H4); receptor inmunorregulador de V-set (VSIR, B7H5, VISTA); miembro 11 de la superfamilia de inmunoglobulinas (IGSF11, VSIG3); TNFRSF14 (HVEM, CD270), TNFSF14 (HVEML); CD272 (asociada a linfocitos B y T (BTLA)); que contiene el dominio de inmunoglobulina relacionado con el PVR (PVRIG, CD112R); inmunorreceptor de células T con dominios Ig e ITIM (TIGIT); activador de linfocitos 3 (LAG3, CD223); receptor celular del virus de la hepatitis A 2 (HAVCR2, TIMD3, TIM3); galectina 9 (LGALS9); receptor similar a inmunoglobulina de células destructoras, tres dominios Ig y cola citoplasmática larga 1 (KIR, CD158E1); receptor similar a inmunoglobulina de células destructoras, dos dominios Ig y cola citoplasmática larga 1 (KIR2DL1); receptor similar a inmunoglobulina de células destructoras, dos dominios Ig y cola citoplasmática larga 2 (KIR2DL2); receptor similar a inmunoglobulina de células destructoras, dos dominios Ig y cola citoplasmática larga 3 (KIR2DL3); y el

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

En varias modalidades, los agentes como se describen en la presente descripción se combinan con uno o más agonistas o activadores de una o más proteínas o receptores del punto de regulación inmunitario estimulador de células T. Las proteínas o receptores del punto de regulación inmunitario inhibidor de células NK ilustrativas incluyen, sin limitarse a, receptor similar a inmunoglobulina de células destructoras, tres dominios Ig y cola citoplasmática larga 1 (KIR, CD158E1); receptor similar a inmunoglobulina de células destructoras, dos dominios Ig y cola citoplasmática larga 1 (KIR2DL1); receptor similar a inmunoglobulina de células destructoras, dos dominios Ig y cola citoplasmática larga 2 (KIR2DL2); receptor similar a inmunoglobulina de células destructoras, dos dominios Ig y cola citoplasmática larga 3 (KIR2DL3); receptor similar a inmunoglobulina de células destructoras, tres dominios

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

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

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

FPT-155 (CTLA4/PD-L1/CD28), PF-06936308 (PD-1/ CTLA4), MGD-019 (PD-1/CTLA4), KN-046 (PD-1/CTLA4), MEDI-5752 (CTLA4/PD-1), XmAb-20717 (PD-1/CTLA4), y AK-104 (CTLA4/PD-1).

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

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

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

En varias modalidades, los agentes como se describen en la presente descripción se combinan con un agonista de uno o más miembros de la superfamilia de receptores del TNF (TNFRSF, por sus siglas en inglés), p. ej., un agonista de uno o más de TNFRSF1A (ident. de gen del NCBI: 7132), TNFRSF1B (ident. del gen del NCBI: 7133), TNFRSF4 (OX40, CD134; ident. de gen del NCBI: 7293), TNFRSF5 (CD40; ident. de gen del NCBI: 958), TNFRSF6 (FAS, ident. de gen del NCBI: 355), TNFRSF7 (CD27, ident. del gen del NCBI: 939), TNFRSF8 (CD30, ident. del gen del NCBI: 943), TNFRSF9 (4-1BB, CD137, ident. del gen del NCBI: 3604), TNFRSF10A (CD261, DR4, TRAILR1, ident. del gen del NCBI: 8797), TNFRSF10B (CD262, DR5, TRAILR2, ident. de gen del NCBI: 8795), TNFRSF10C (CD263, TRAILR3, ident. del gen del NCBI: 8794), TNFRSF10D (CD264, TRAILR4, ident. del gen del NCBI: 8793), TNFRSF11A (CD265, RANK, ident. de gen del NCBI: 8792), TNFRSF11B (ident. del gen del NCBI: 4982), TNFRSF12A (CD266, ident. del gen del NCBI: 51330), TNFRSF13B (CD267, ident. del gen del NCBI: 23495), TNFRSF13C (CD268, ident. de gen del NCBI: 115650), TNFRSF16 (NGFR, CD271, ident. de gen del NCBI: 4804), TNFRSF17 (BCMA, CD269, ident. de gen del NCBI: 608), TNFRSF18 (GITR, CD357, ident. de gen del NCBI: 8784), TNFRSF19 (ident. del gen del NCBI: 55504), TNFRSF21 (CD358, DR6, ident. de gen del NCBI: 27242), y TNFRSF25 (DR3, ident. de gen del NCBI: 8718).

Los ejemplos de anticuerpos anti-TNFRSF4 (OX40) que pueden coadministrarse incluyen, sin limitarse a, MEDI6469, MEDI6383, MEDI0562 (tavolixizumab), MOXR0916, PF-04518600, RG-7888, GSK-3174998, INCAGN1949, BMS-986178,

GBR-8383, ABBV-368, y los descritos en WO2016179517, WO2017096179, WO2017096182, WO2017096281, y WO2018089628.

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

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

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

Los ejemplos de anticuerpos anti-TNFRSF4 (GITR) que pueden coadministrarse incluyen, sin limitación, MEDI1873, FPA-154, INCAGN-1876, TRX-518, BMS-986156, MK-1248, GWN-323, y los descritos en WO2017096179, WO2017096276, WO2017096189, y WO2018089628. En algunas modalidades, se coadministra un anticuerpo, o fragmento de este, codirigido a TNFRSF4 (OX40) y TNFRSF18 (GITR). Tales anticuerpos se describen, p. ej., en WO2017096179 y WO2018089628.

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

En varias modalidades, los agentes como se describen en la presente descripción, se combinan con un activador de células NK biespecífico (BiKE) o un activador de células NK triespecífico (TriKE) (p. ej., que no tienen un Fc) o anticuerpos biespecíficos (p. ej., que no tienen un Fc) contra un receptor de activación de células NK, p. ej., CD16A, receptores de lectina tipo C (CD94/NKG2C, NKG2D, NKG2E/H y NKG2F), receptores de citotoxicidad naturales (NKp30, NKp44 y NKp46), receptor

similar a lectina tipo C de células destructoras (NKp65, NKp80), receptor de Fc FcγR (que media en la citotoxicidad de células dependiente de anticuerpo), receptores de la familia SLAM (p. ej., 2B4, SLAM6 y SLAM7), receptores similares a inmunoglobulina de células destructoras (KIR) (KIR-2DS y KIR-3DS), DNAM-1 y CD137 (41BB). Según corresponda, las moléculas biespecíficas de unión al anti-CD16 pueden o no pueden tener un Fc. Los acopladores de células NK biespecíficas ilustrativos que pueden coadministrarse dirigidos a CD16 y uno o más antígenos asociados al VIH como se describe en la presente descripción. BiKE y TriKE se describen, p. ej., en Felices et al., Methods Mol Biol. (2016) 1441:333-346; Fang et al., Semin Immunol. (2017) 31:37-54. Los ejemplos de activadores de células NK triespecíficos (TRiKE) incluyen, pero no se limitan a, OXS-3550, VIH-TriKE, y CD16-IL-15-B7H3 TriKe.

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

En varias modalidades, los agentes como se describen en la presente descripción se combinan con un inhibidor de la indolamina 2,3-dioxigenasa 1 (IDO1; ident. de gen del NCBI: 3620). Los ejemplos de inhibidores de IDO1 incluyen, sin limitarse a, BLV-0801, epacadostat, F-001287, GBV-1012, GBV-1028, GDC-0919, indoximod, NKTR-218, vacuna basada en NLG-919, PF-06840003, derivados de piranonaftoquinona (SN-35837), resminostat, SBLK-200802, BMS-986205, shIDO-ST, EOS-200271, KHK-2455, y LY-3381916.

Agonistas del receptor tipo Toll (TLR)

En varias modalidades, los agentes como se describen en la presente descripción se combinan con un agonista de un receptor tipo toll (TLR), por

ejemplo, un agonista de TLR1 (ident. de gen del NCBI: 7096), TLR2 (ident. del gen del NCBI: 7097), TLR3 (ident. del gen del NCBI: 7098), TLR4 (ident. del gen del NCBI: 7099), TLR5 (ident. del gen del NCBI: 7100), TLR6 (ident. del gen del NCBI: 10333), TLR7 (ident. del gen del NCBI: 51284), TLR8 (ident. del gen del NCBI: 51311), TLR9 (ident. del gen del NCBI: 54106), y/o TLR10 (ident. del gen NCBI: 81793). Los agonistas de TLR7 ilustrativos que pueden coadministrarse incluyen, sin limitarse a, AL-034, DSP-0509, GS-9620 (vesatolimod), análogos de vesatolimod, LHC-165, TMX-101 (imiquimod), GSK-2245035, resiquimod, DSR-6434, DSP-3025, IMO-4200, MCT-465, MEDI-9197, 3M-051, SB-9922, 3M-052, limtop, TMX-30X, TMX-202, RG-7863, RG-7854, RG-7795, y los compuestos descritos en US20100143301 (Gilead Sciences), US20110098248 (Gilead Sciences) y US20090047249 (Gilead Sciences), US20140045849 (Janssen), US20140073642 (Janssen), WO2014/056953 (Janssen), WO2014/076221 (Janssen), WO2014/128189 (Janssen), US20140350031 (Janssen), WO2014/023813 (Janssen), US20080234251 (Array Biopharma), US20080306050 (Array Biopharma), US20100029585 (Ventirx Pharma), US20110092485 (Ventirx Pharma), US20110118235 (Ventirx Pharma), US20120082658 (Ventirx Pharma), US20120219615 (Ventirx Pharma), US20140066432 (Ventirx Pharma), US20140088085 (Ventirx Pharma), US20140275167 (Novira Therapeutics) y US20130251673 (Novira Therapeutics). Los agonistas de TLR7/TLR8 incluyen, sin limitación, NKTR-262, telratolimod y BDB-001. Los agonistas de TLR8 incluyen, sin limitarse a, E-6887, IMO-4200, IMO-8400, IMO-9200, MCT-465, MEDI-9197, motolimod, resiquimod, GS-9688, VTX-1463, VTX-763, 3M-051, 3M-052, y los compuestos descritos en US20140045849 (Janssen), US20140073642 (Janssen), WO2014/056953

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

Inhibidores o antagonistas de CDK

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

Agonistas de STING, moduladores RIG-I y NOD2

En algunas modalidades, los agentes descritos en la presente descripción se combinan con un estimulador de genes interferón (STING). En algunas modalidades, el agonista o activador del receptor STING se selecciona del grupo que consiste en

ADU-S100 (MIW-815), SB-11285, MK-1454, SR-8291, AdVCA0848, GSK-532, SYN-STING, MSA-1, SR-8291, agonista de STING (VIH latente), ácido 5,6-dimetilxanten-4-acético (DMXAA), GAMP cíclico (cGAMP) y di-AMP cíclico. En algunas modalidades, los agentes descritos en la presente descripción se combinan con un modulador de RIG-I, tal como RGT-100, o modulador de NOD2, tal como SB-9200 e IR-103.

Inhibidores de LAG-3 y TIM-3

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

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

Agonistas de interleucina

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

985, SO-C101, Synthorin IL-15 (IL-15 pegilado), P-22339, y una proteína de fusión de IL-15 -PD-1 N-809; los ejemplos de IL-7 incluyen, sin limitarse a, CYT-107.

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

Inhibidores de la fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K)

Los ejemplos de inhibidores de la PI3K incluyen, pero no se limitan a, idelalisib, alpelisib, buparlisib, orotato de CAI, copanlisib, duvelisib, gedatolisib, neratinib, panulisib, perifosina, pictilisib, pilaralisib, mesilato de puquitinib, rigosertib, rigosertib sodio, sonolisib, taselisib, AMG-319, AZD-8186, BAY-1082439, CLR-1401, CLR-457, CUDC-907, DS-7423, EN-3342, GSK-2126458, GSK-2269577, GSK-2636771, INCB-040093, LY-3023414, MLN-1117, PQR-309, RG-7666, RP-6530, RV-1729, SAR-245409, SAR-260301, SF-1126, TGR-1202, UCB-5857, VS-5584, XL-765, y ZSTK-474.

Antagonistas de alfa-4/beta-7

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

Inhibidores de HPK1

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

Anticuerpos dirigidos contra el VIH

Los ejemplos de anticuerpos contra el VIH, anticuerpos biespecíficos y proteínas terapéuticas “similares a anticuerpo” incluyen, pero no se limitan a, DARTs®, DUOBODIES®, BITES®, XmAbs®, TandAbs®, derivados de Fab, bNAb (anticuerpos ampliamente neutralizantes contra el VIH-1), TMB-360, TMB-370, y aquellos dirigidos a la gp120 o gp41 del VIH, moléculas de reclutamiento de anticuerpos dirigidas al VIH, anticuerpos monoclonales anti-CD63, anticuerpos antivirus C del GB, anticuerpo monoclonal biespecífico para gp-120, anti-gp120/CD4, anticuerpos biespecíficos para CCR5, anticuerpos de dominio único anti-Nef, anticuerpos anti-Rev, anticuerpos anti-CD18 derivados de camélidos, anticuerpos anti-ICAM-1 derivados de camélidos, DCVax-001, anticuerpos dirigidos a gp140, anticuerpos terapéuticos contra el VIH basados en gp41, mAb recombinantes humanos (PGT-121), PGT121.414.LS, ibalizumab, ibalizumab (segunda generación), Immuglo, MB-66, anticuerpo monoclonal humano de clon 3 dirigido a KLIC (infección por VIH), GS-9721, BG-HIV, VRC-HIVMAB091-00-AB.

Pueden usarse diversos bNAb. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, aquellos descritos en la patente de los EE. UU. núm. 8673307, 9.493.549, 9.783.594, 10.239.935, US2018371086, US2020223907, WO2014/063059, WO2012/158948, WO2015/117008, y PCT/US2015/41272, y WO2017/096221, que incluyen anticuerpos 12A12, 12A21, NIH45-46, bANC131, 8ANC134, IB2530,

INC9, 8ANC195. 8ANC196, 10-259, 10-303, 10-410, 10- 847, 10-996, 10-1074, 10-1121, 10-1130, 10-1146, 10-1341, 10-1369, y 10-1074GM. Los ejemplos adicionales incluyen aquellos descritos en Klein et al. *Nature*, 492(7427): 118-22 (2012), Horwitz et al., *Proc Natl Acad Sci USA*, 110(41): 16538-43 (2013), Scheid et al., *Science*, 333: 1633-1637 (2011), Scheid et al., *Nature*, 458:636-640 (2009), Eroshkin et al, *Nucleic Acids Res*., 42 (emisión de base de datos):Dl 133-9 (2014), Mascola et al., *Immunol Rev.*, 254(l):225-44 (2013), tal como 2F5, 4E10, M66.6, CAP206-CH12, 10E81 (todos los cuales se unen al MPER de gp41); PG9, PG16, CH01-04 (todos los cuales se unen al V1 V2-glicano), 2G12 (que se une al glicano de dominio exterior); b12, HJ16, CH103-106, VRC01-03, VRC-PG04, 04b, VRC-CH30-34, 3BNC62, 3BNC89, 3BNC91, 3BNC95, 3BNC104, 3BNC176 y 8ANC131 (todos los cuales se unen al sitio de unión de CD4).

Se describen otros anticuerpos ampliamente neutralizantes que pueden usarse como un segundo agente terapéutico en una terapia de combinación, p. ej., en las patentes de los EE. UU. núms. 8.673.307; 9.493.549; 9.783.594; y WO 2012/154312; WO2012/158948; WO 2013/086533; WO 2013/142324; WO 2014/063059; WO 2014/089152, WO 2015/048462; WO 2015/103549; WO 2015/117008; WO 2016/014484; WO 2016/154003; WO 2016/196975; WO 2016/149710; WO2017/096221; WO 2017/133639; WO 2017/133640, que se incorporan en la presente descripción como referencia en su totalidad para todos los propósitos. Los ejemplos adicionales incluyen, pero no se limitan a, los descritos en Sajadi et al., Cell. (2018) 173(7):1783-1795; Sajadi et al., J Infect Dis. (2016) 213(1):156-64; Klein et al., Nature, 492(7427): 118-22 (2012), Horwitz et al., Proc Natl Acad Sci USA, 110(41): 16538-43 (2013), Scheid et al., Science, 333: 1633-1637 (2011), Scheid, et al., Nature, 458:636-640 (2009), Eroshkin et al, Nucleic Acids Res., 42 (emisión de base

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

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

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

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

Potenciadores farmacocinéticos

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

Agentes terapéuticos adicionales

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

Vacunas contra el VIH

Los ejemplos de vacunas contra el VIH incluyen, pero no se limitan a, vacunas de péptidos, vacunas de proteínas de la subunidad recombinante, vacunas de vectores vivos, vacunas de ADN, vacunas de ADN MAG contra el VIH, vacunas de péptidos

derivados de CD4, combinaciones de vacunas, vacunas de vector adenoviral (un vector adenoviral tal como Ad5, Ad26 o Ad35), adenovirus de simio (chimpancé, gorila, rhesus, es decir, rhAd), vacunas de vector de virus adenoasociado, vacunas adenovirales de chimpancé (p. ej., ChAdOX1, ChAd68, ChAd3, ChAd63, ChAd83, ChAd155, ChAd157, Pan5, Pan6, Pan7, Pan9), vacunas basadas en coxsackievirus, vacunas basadas en virus entéricos, vacunas de adenovirus de gorila, vacuna basada en vector lentiviral, vacunas de arenavirus (tales como LCMV, Pichinde), vacuna basada en arenavirus bisegmentado o trisegmentado, vacuna contra el VIH-1 basada en trímeros, vacuna basada en el virus del sarampión, vacuna basada en el vector de flavivirus, vacuna basada en el vector del virus del mosaico del tabaco, vacuna basada en el virus de la varicela zóster, vacunas basadas en el virus de la parainfluenza humana 3 (PIV3), vacuna basada en poxvirus (virus vaccinia Ankara modificado (MVA, por sus siglas en inglés), cepas NYVAC derivada de orthopoxvirus y ALVAC (virus de la viruela del canario) derivada de avipoxvirus; vacuna basada en el virus fowlpox, vacunas basadas en rhabdovirus, tales como VSV y marabavirus; vacuna basada en CMV humano recombinante (rhCMV), vacunas basadas en alfavirus, tales como virus del bosque semliki, virus de encefalitis equina venezolana y virus sindbis; (ver Lauer, *Clinical and Vaccine Immunology*, **2017**, **DOI**: 10.1128/CVI. 00298-16); vacunas terapéuticas basadas en el ARNm formulado con LNP; vacunas de ARN autorreplicantes/de ARN autoamplificantes formuladas con LNP.

Los ejemplos de vacunas incluyen: vacuna de AAVLP contra el VIH, Ae-298p, vacuna anti-CD40.Env-gp140, Ad4-EnvC150, vacuna con adyuvante BG505 SOSIP.664 gp140, vacuna con adyuvante BG505 SOSIP.GT1.1 gp140, vacuna ChAdOx1.tHIVconsv1, vacuna triplex CMV-MVA, ChAdOx1.HTI, vacuna contra el VIH Chimigen, ConM SOSIP.v7 gp140, ALVAC VIH (vCP1521), AIDSVAX B/E

(gp120), vacuna monomérica contra la gp120 del VIH-1 subtipo C, vacuna de la subunidad de liposomas MPER-656, Remune, ITV-1, Contre Vir, Ad5-ENVA-48, DCVax-001 (CDX-2401), Vacc-4x, Vacc-C5, VAC-3S, adenovirus recombinante de ADN multiclado 5 (rAd5), vacuna de rAd5 gag-pol env A/B/C, Pennvax-G, Pennvax-GP, Pennvax-G/MVA-CMDR, vacuna VIH-TriMix-mRNA, VIH-LAMP-vax, Ad35, Ad35-GRIN, NAcGM3/VSSP ISA-51, vacunas con adyuvante poli-ICLC, TatImmune, GTU-multiHIV (FIT-06), ChAdV63.HIVconsv, gp140[delta]V2.TV1+MF-59, vacuna rVSVIN HIV-1 gag, SeV-EnvF, vacuna SeV-Gag, AT-20, DNK-4, ad35-Grin/ENV, TBC-M4, HIVAX, HIVAX-2, vacuna contra el VIH basada en epítopos inductores N123-VRC-34.01, NYVAC-HIV-PT1, NYVAC-HIV-PT4, DNA-HIV-PT123, rAAV1-PG9DP, GOVX-B11, GOVX-B21, GOVX-C55, TVI-HIV-1, Ad-4 (Ad4- env Clade C+Ad4-mGag), Paxvax, EN41-UGR7C, EN41-FPA2, ENOB-HV-11, ENOB-HV-12, PreVaxTat, AE-H, MYM-V101, CombiHIVvac, ADVAX, MYM-V201, MVA-CMDR, MagaVax, DNA-Ad5 gag/pol/nef/nev (HVTN505), MVATG-17401, ETV-01, CDX-1401, vacuna de vectores de ADN y Sev que expresa SCaVII, rcAD26.MOS1.HIV-Env, vacuna Ad26.Mod contra el VIH, vacuna mosaico Ad26.Mod.HIV + MVA + gp140, AGS-004, AVX-101, AVX-201, PEP-6409, SAV-001, ThV-01, TL-01, TUTI-16, VGX-3300, VIR-1111, IHV-001 y vacunas de partículas similares a virus tales como la vacuna pseudovirion, CombiVICHvac, vacuna de fusión LFn-p24 B/C, vacuna de ADN basada en GTU, vacuna de ADN gag/pol/nef/env del VIH, vacuna anti-TAT VIH, vacuna de polipéptidos conjugados, vacunas de células dendríticas (tales como DermaVir), vacuna de ADN basada en gag, GI-2010, vacuna gp41 VIH-1, vacuna contra el VIH (adyuvante PIKA), vacunas de péptidos híbridos de epítopo i-key/MHC de clase II, ITV-2, ITV-3, ITV-4, LIPO-5, vacuna Env multiclade, vacuna MVA, Pennvax-GP, vacuna gag del VIH del vector del HCMV deficiente en pp71,

vacuna contra el VIH rgp160, vacuna contra el VIH RNActive, SCB-703, vacuna Tat Oyi, TBC-M4, UBI VIH gp120, Vacc-4x + romidepsina, vacuna polipeptídica variante gp120, vacuna de rAd5 gag-pol env A/B/C, ADN.HTI y MVA.HTI, VRC-HIVDNA016-00-VP + VRC-HIVADV014-00-VP, INO-6145, JNJ-9220, gp145 C.6980; vacuna basada en eOD-GT8 60mer, PD-201401, vacuna de ADN con env (A, B, C, A/E)/gag (C), vacuna con la proteína gp120 (A,B,C,A/E), PDPHV-201401, Ad4-EnvCN54, vacuna contra el VIH-1 de EnvSeq-1 Envs (con adyuvante GLA-SE), vacuna de ADN plasmídico de sensibilización y refuerzo para p24 de gag del VIH, vacuna anti-CD4 estimulante de anticuerpos VRC-01 neutralizante iglb12 contra el VIH-1, vacunas basadas en vectores de arenavirus (VaxWave, TheraT), régimen de vacunas contra el VIH-1 MVA-BN, vacunas profilácticas basadas en ARNm, VPI-211, vacuna multimérica gp120 del VIH (centro de cáncer Fred Hutchinson), TBL-1203HI, CH505 TF chTrimer, vacuna CD40.HIVRI.Env, Drep-HIV-PT-1, mRNA-1644 y mRNA-1574.

Terapia combinada de control de la natalidad (anticonceptivo)

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

En una modalidad particular, un compuesto descrito en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se combina con uno, dos, tres, o cuatro agentes terapéuticos adicionales seleccionados de ATRIPLA® (efavirenz, fumarato de disoproxilo de tenofovir y emtricitabina); COMPLERA® (EVIPLERA®; rilpivirina, fumarato de disoproxilo de tenofovir y emtricitabina); STRIBILD® (elvitegravir, cobicistat, fumarato de disoproxilo de tenofovir y emtricitabina); TRUVADA® (fumarato de disoproxilo de tenofovir y emtricitabina; TDF +FTC); DESCOVY® (alafenamida de tenofovir y emtricitabina); ODEFSEY® (alafenamida de tenofovir, emtricitabina y rilpivirina); GENVOYA® (alafenamida de tenofovir, emtricitabina, cobicistat y elvitegravir); BIKTARVY® (bictegravir + emtricitabine + tenofovir alafenamide), adefovir; adefovir dipivoxil; cobicistat; emtricitabina; tenofovir; alafenamida de tenofovir y elvitegravir; alafenamida de tenofovir + elvitegravir (formulación rectal, infección por VIH); disoproxilo de tenofovir; fumarato de disoproxilo de tenofovir; alafenamida de tenofovir; hemifumarato de alafenamida de tenofovir; TRIUMEQ® (dolutegravir, abacavir y lamivudina); dolutegravir, sulfato de abacavir y lamivudina; raltegravir; raltegravir pegilado; raltegravir y lamivudina; lamivudina+lopinavir+ritonavir+abacavir; maraviroc; tenofovir + emtricitabina + maraviroc, enfuvirtida; ALUVIA® (KALETRA®; lopinavir y ritonavir); COMBIVIR® (zidovudina y lamivudina; AZT+3TC); EPZICOM® (LIVEXA®; sulfato de abacavir y lamivudina; ABC+3TC); TRIZIVIR® (sulfato de abacavir, zidovudina y lamivudina; ABC+AZT+3TC); rilpivirina; clorhidrato de rilpivirina; sulfato de atazanavir y cobicistat; atazanavir y cobicistat; darunavir y cobicistat; atazanavir; sulfato de atazanavir; dolutegravir; elvitegravir; ritonavir; sulfato de atazanavir y ritonavir; darunavir; lamivudina; prolastina; fosamprenavir; fosamprenavir calcio efavirenz; etravirina; nelfinavir;

mesilato de nelfinavir; interferón; didanosina; estavudina; indinavir; sulfato de indinavir; tenofovir y lamivudina; zidovudina; nevirapina; saquinavir; mesilato de saquinavir; aldesleucina; zalcitabina; tipranavir; amprenavir; delavirdina; mesilato de delavirdina; Radha-108 (receptol); lamivudina y fumarato de disoproxilo de tenofovir; efavirenz, lamivudina y fumarato de disoproxilo de tenofovir; fosfacida; lamivudina, nevirapina y zidovudina; abacavir; y sulfato de abacavir.

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

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

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

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

Terapia génica y terapia celular

En ciertas modalidades, los agentes descritos en la presente descripción se combinan con un régimen de terapia celular o génica. La terapia génica y terapia celular incluyen, sin limitarse a, la modificación genética para silenciar un gen; enfoques genéticos para destruir directamente las células infectadas; la infusión de células inmunitarias diseñadas para reemplazar la mayor parte del propio sistema inmunitario del paciente para mejorar la respuesta inmunitaria a las células infectadas, o activar el propio sistema inmunitario del paciente para destruir las células infectadas, o encontrar y destruir las células infectadas; enfoques genéticos para modificar la actividad celular para alterar más aún la capacidad de respuesta inmunitaria endógena contra la infección. Los ejemplos de terapia celular incluyen, sin limitarse a, terapia basada en células LB-1903, ENOB-HV-01, ENOB-HV-21, ENOB-HV-31, GOVX-B01, HSPC que sobreexpresan ALDH1 (LV-800, infección por el VIH), AGT103-T y SupT1. Los ejemplos de terapia con células dendríticas incluyen, sin limitarse a, AGS-004. Los

agentes de edición de genes CCR5 incluyen, sin limitarse a, SB-728T, SB-728-HSPC. Los inhibidores de genes de CCR5 incluyen, sin limitarse a, Cal-1 y células progenitoras hematopoyéticas positivas para CD34 autólogas transducidas con señuelo del vector de lentivirus ARNhc de CCR5/TRIM5alfa/TAR (infección por VIH/linfoma relacionado con el VIH). En algunas modalidades, las células T CD4 positivas que expresan C34-CCR5/C34-CXCR4 se coadministran con una o más moléculas que se unen a un antígeno multiespecífico. En algunas modalidades, los agentes descritos en la presente descripción se coadministran con terapia con células T autólogas transducidas con AGT-103 o terapia génica con AAV-eCD4-Ig.

Editores de genes

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

Terapia con células CAR-T

En algunas modalidades, los agentes descritos en la presente descripción pueden coadministrarse con una población de células efectoras inmunitarias diseñadas genéticamente para expresar un receptor de antígeno quimérico (CAR), en donde el CAR comprende un dominio de unión al antígeno de VIH. El antígeno

del VIH incluye una proteína de envoltura del VIH o una porción de esta, gp120 o una porción de esta, un sitio de unión a CD4 en gp120, el sitio de unión inducido por CD4 en gp120, N glicano en gp120, la V2 de gp120, la región proximal a la membrana en gp41. La célula efectora inmunitaria es una célula T o una célula NK. En algunas modalidades, la célula T es una célula T CD4+, una célula T CD8+ o una combinación de estas. Las células pueden ser autólogas o alogénicas. Los ejemplos de CAR-T contra el VIH incluyen A-1801, A-1902, CAR-T convertible, VC-CAR-T, CMV-N6-CART, duoCAR-T anti-VIH, terapia con células CAR-T anti-CD4, células T ZFN CD4 CAR+C34-CXCR4+CCR5, terapia dual de células CART-T anti-CD4 (células T CAR+C34-CXCR4 CD4), anticuerpo anti-CD4 MicAbody + terapia de células T CAR anti-MicAbody (iNKG2D CAR, infección por VIH), terapia CAR-T GP-120, células madre hematopoyéticas autólogas modificadas genéticamente para expresar un CAR CD4 y el péptido C46.

Terapia con células TCR-T

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

Terapia con células B

En ciertas modalidades, los anticuerpos o fragmentos de unión al antígeno descritos en la presente descripción se combinan con una población de células B diseñadas genéticamente para expresar anticuerpos ampliamente neutralizantes,

tales como 3BNC117 (Hartweger et al., J. Exp. Med. 2019, 1301, Moffett et al., *Sci. Immunol.* **4**, eaax0644 (2019) 17 de mayo de 2019.

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

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

En una modalidad, el agente o agentes terapéuticos adicionales del kit es un agente anti-VIH seleccionado de inhibidores de proteasa del VIH, inhibidores no nucleósido o no nucleótido de transcriptasa inversa, inhibidores de nucleósido o nucleótido del VIH de transcriptasa inversa, inhibidores de integrasa del VIH, inhibidores de integrasa de sitio no catalítico del VIH (o alostérico), inhibidores de entrada del VIH, inhibidores de maduración del VIH, inmunomoduladores, agentes inmunoterapéuticos, conjugados de anticuerpo-fármaco, modificadores de gen, editores de gen (tales como CRISPR/Cas9, nucleasas de dedos de zinc, nucleasas homing, nucleasa sintética, TALEN), terapias celulares (tal como terapia de células T con receptores de antígenos quiméricos, CAR-T, y con receptores de células T de modificadas genéticamente, TCR-T, terapia de células T autólogas), compuestos dirigidos a la cápside del VIH, agentes de reversión de la latencia, bNAb del VIH, terapias basadas en inmunidad, inhibidores de fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K), anticuerpos del VIH, anticuerpos contra el VIH ampliamente neutralizantes, anticuerpos biespecíficos y proteína terapéutica “tipo anticuerpo”, proteínas

terapéuticas, inhibidores de la proteína de la matriz del VIH p17, antagonistas de IL-13, moduladores de peptidil-prolil cis-trans isomerasa A, inhibidores de la proteína disulfuro isomerasa, inhibidores de isomerasa de disulfuro de proteína, antagonistas del receptor C5a del complemento, inhibidor de metiltransferasa del ADN, modulador del gen vif del VIH, antagonistas de la dimerización de Vif, inhibidores del factor de infectividad viral del VIH, inhibidores de la proteína TAT, moduladores del Nef del VIH, moduladores de tirosina quinasa Hck, inhibidores de la quinasa de linaje mixto-3 (MLK-3), inhibidores de empalme del VIH, inhibidores de la proteína Rev, antagonistas de integrina, inhibidores de nucleoproteína, moduladores del factor de empalme, moduladores de la proteína 1 que contiene el dominio COMM, inhibidores de ribonucleasa H del VIH, moduladores de la retrociclina, inhibidores de CDK-9, inhibidores de ICAM-3 dendrítica que capta la no integrina 1, inhibidores de proteína GAG del VIH, inhibidores de proteína POL del VIH, moduladores del factor H del complemento, inhibidores de ubiquitina ligasa, inhibidores de desoxicitidina quinasa, inhibidores de quinasa dependiente de ciclina, estimuladores de proproteína convertasa PC9, inhibidores de ARN helicasa dependiente de ATP DDX3X, inhibidores del complejo de cebado de la transcriptasa inversa, inhibidores de la G6PD y de NADH-oxidasa, potenciadores farmacocinéticos, terapia génica contra VIH, y vacunas contra VIH, y combinaciones de estos.

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

inhibidores de la cápside, terapias basadas en la inmunidad, inhibidores de PI3K, anticuerpos para el VIH y anticuerpos biespecíficos, y proteínas terapéuticas "similares a anticuerpo", y combinaciones de estos.

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

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

Terapia de acción prolongada contra el VIH

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

Combinaciones con inhibidores de PGP

En algunas modalidades, los compuestos descritos en la presente descripción se pueden usar en combinación con un inhibidor de glicoproteína P (PGP, por sus

siglas en inglés). Los ejemplos de inhibidores de PGP incluyen, pero no se limitan a verapamilo, dexverapamilo, ciclosporina, zosuquidar, laniquidar, elacridar, tariquidar y encequidar. En algunas modalidades, los compuestos descritos en la presente descripción se usan en combinación con encequidar. En algunas modalidades, los compuestos descritos en la presente descripción se pueden usar en combinación con una sal de encequidar farmacéuticamente aceptable. En algunas modalidades, los compuestos descritos en la presente descripción pueden usarse en combinación con una sal de mecilato de encequidar.

En algunas modalidades, los compuestos de la Fórmula **I** y de la Fórmula **II** descritos en la presente descripción se pueden coadministrar con un inhibidor de glicoproteína P (PGP, por sus siglas en inglés). Los ejemplos de inhibidores de PGP incluyen, pero no se limitan a verapamilo, dexverapamilo, ciclosporina, zosuquidar, laniquidar, elacridar, tariquidar y encequidar. En algunas modalidades, los compuestos descritos en la presente descripción se pueden coadministrar con encequidar. En algunas modalidades, los compuestos descritos en la presente descripción se pueden coadministrar con una sal de encequidar farmacéuticamente aceptable. En algunas modalidades, los compuestos descritos en la presente descripción se pueden coadministrar con una sal de mesilato de encequidar.

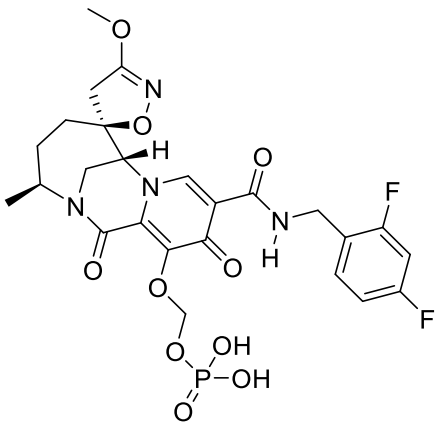
El aumento de la expresión intestinal de la glicoproteína P puede reducir la absorción de fármacos que son sustratos para la glicoproteína P. Por lo tanto, los inhibidores de PGP pueden ser útiles para modular las propiedades PK de los compuestos descritos en la presente descripción.

En una modalidad, el inhibidor de PGP se selecciona del grupo que consiste en verapamilo, dexverapamilo, ciclosporina, zosuquidar, laniquidar, elacridar, tariquidar, encequidar, y sales farmacéuticamente aceptables de estos. En una

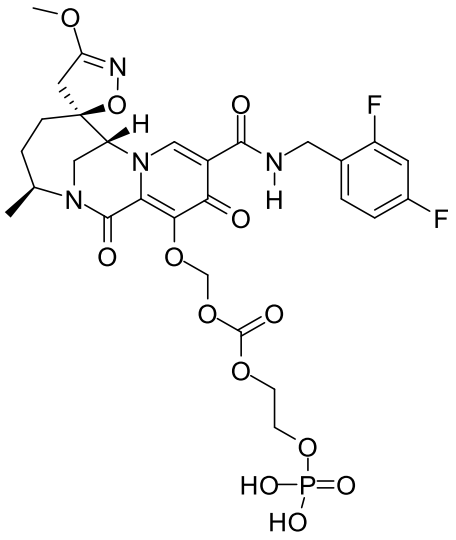
modalidad, el inhibidor de PGP es encequidar o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En una modalidad, el inhibidor de PGP es una sal de encequidar. En una modalidad, el inhibidor de PGP es una sal de mesilato de encequidar.

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona una combinación que comprende (i) una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o un compuesto de la Fórmula II, o una sal terapéuticamente aceptable de este, y (ii) un inhibidor de la glicoproteína P. En algunas modalidades, la combinación comprende administrar el compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

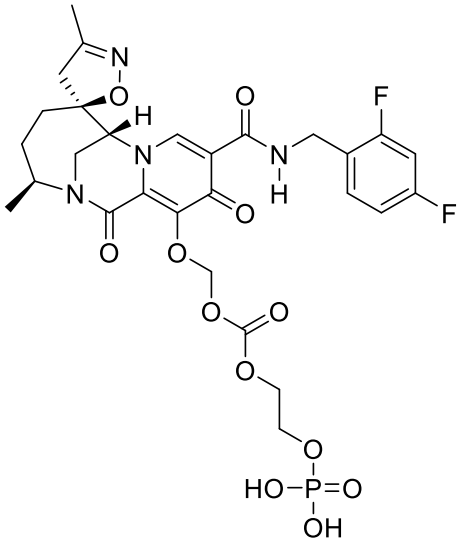
En algunas modalidades de la combinación, el compuesto de la Fórmula I se selecciona del grupo que consiste en:



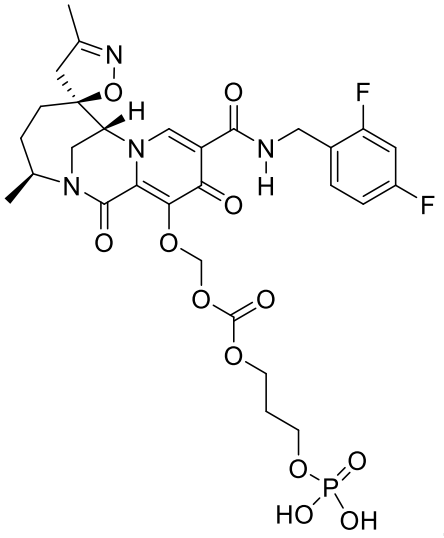
,



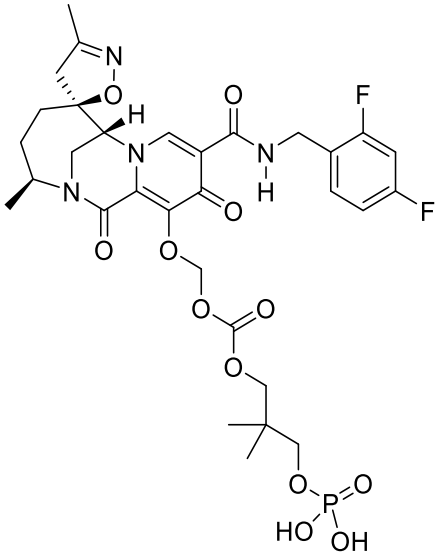
,



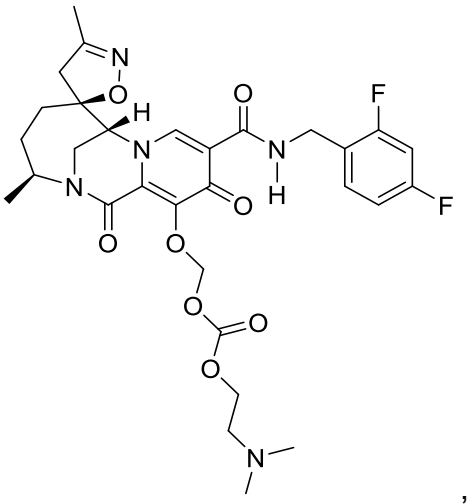
,



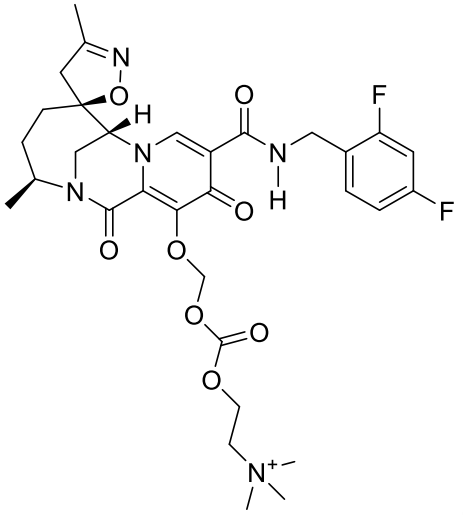
,



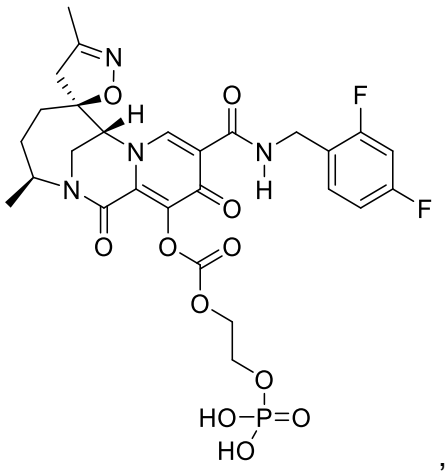
,



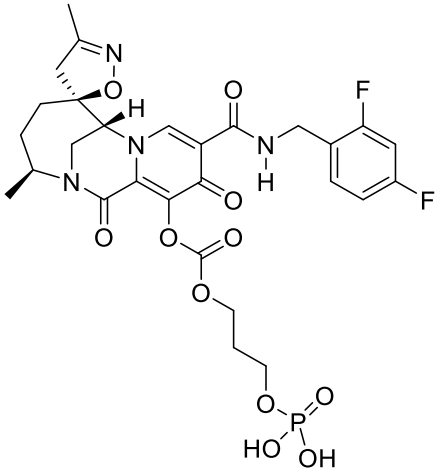
,



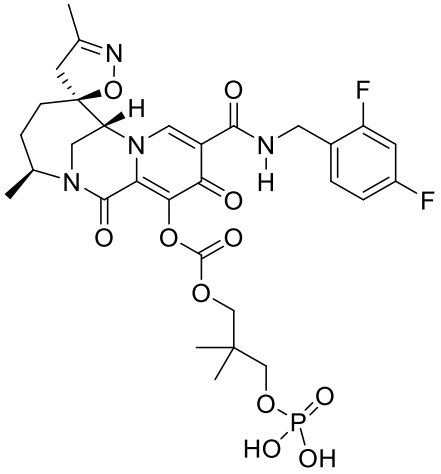
,



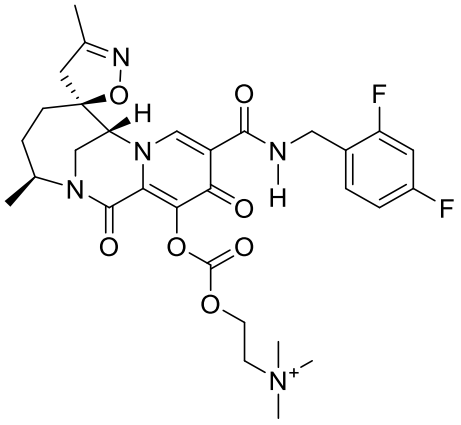
,



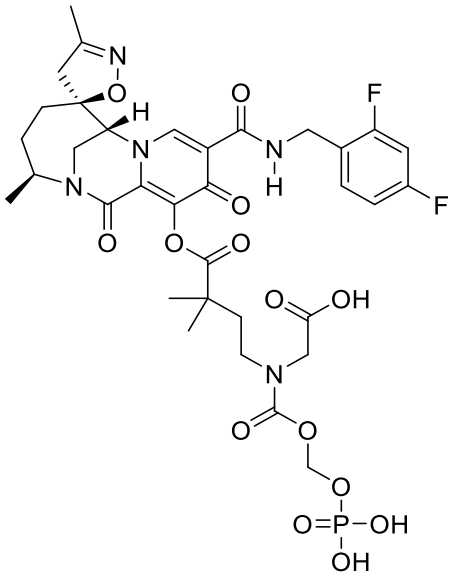
,



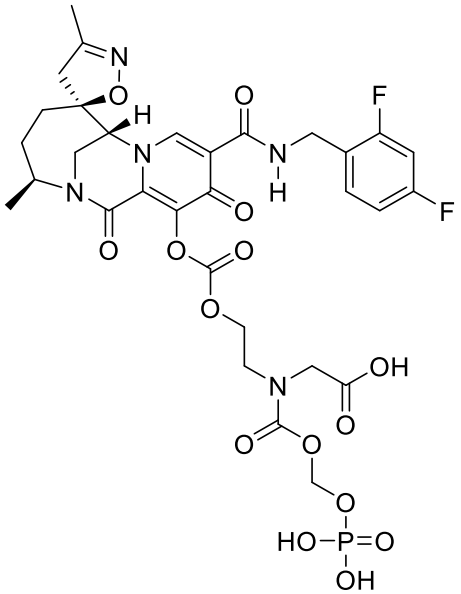
,



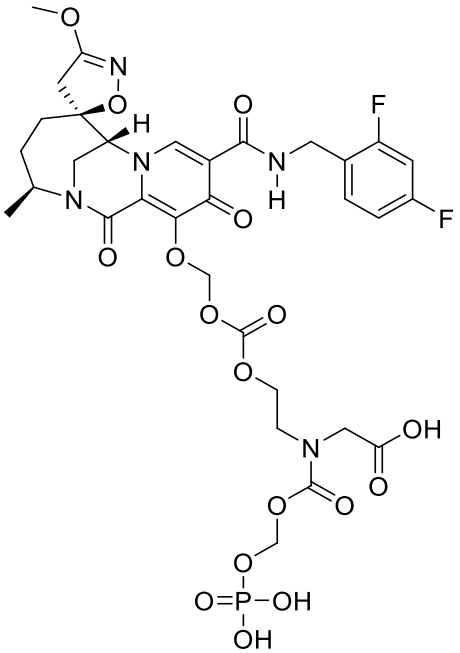
,



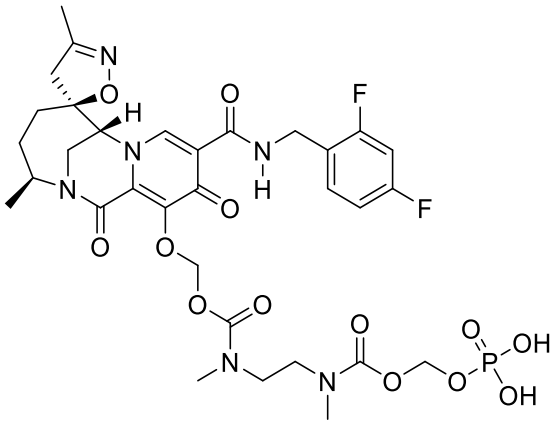
,



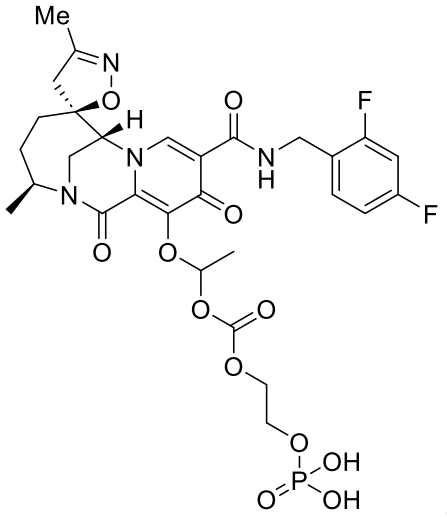
,



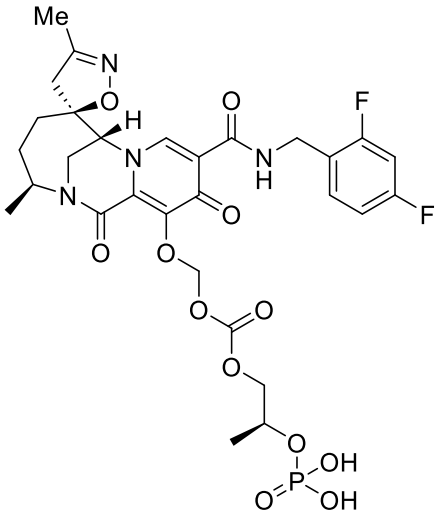
,



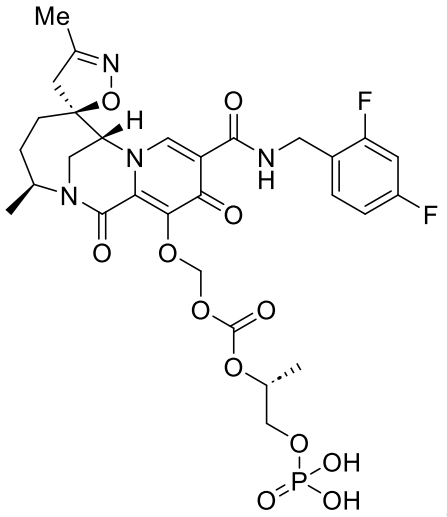
,



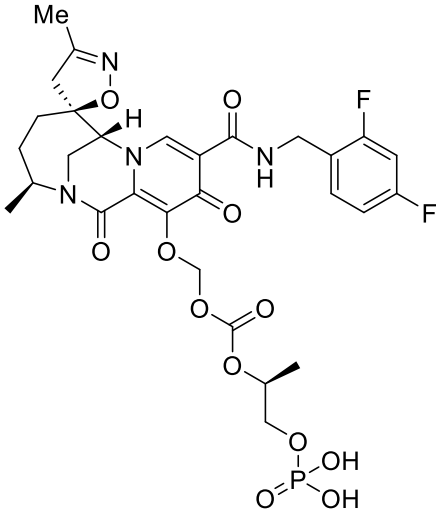
,



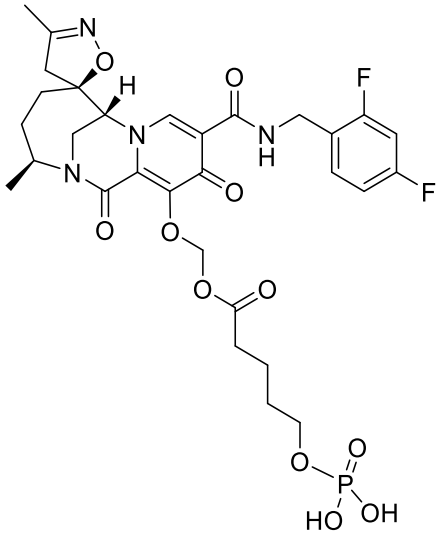
,



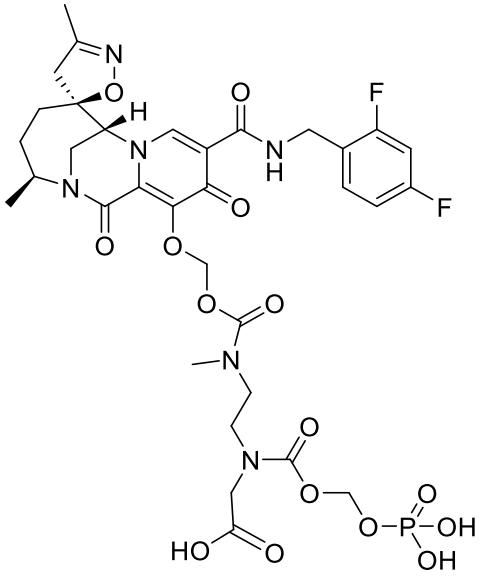
,



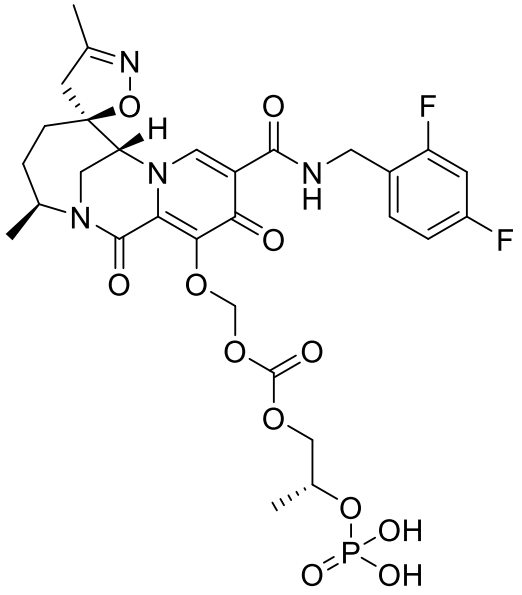
,

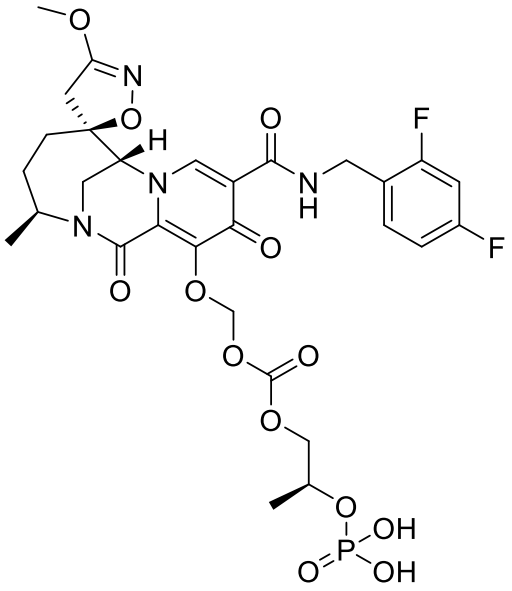


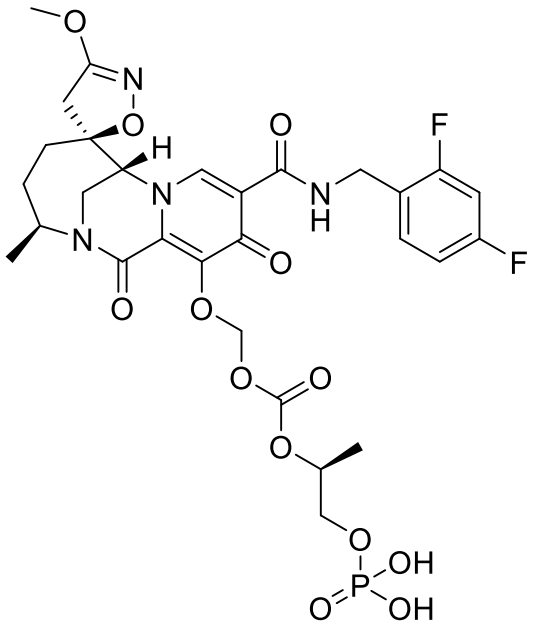
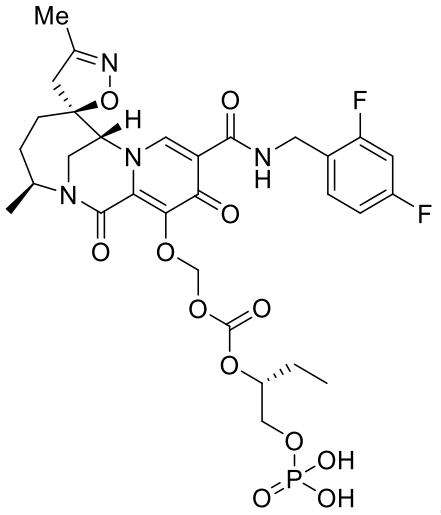
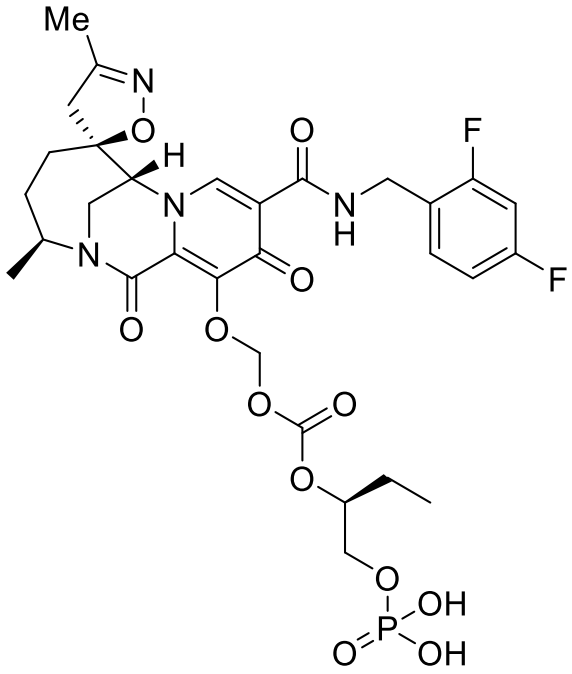
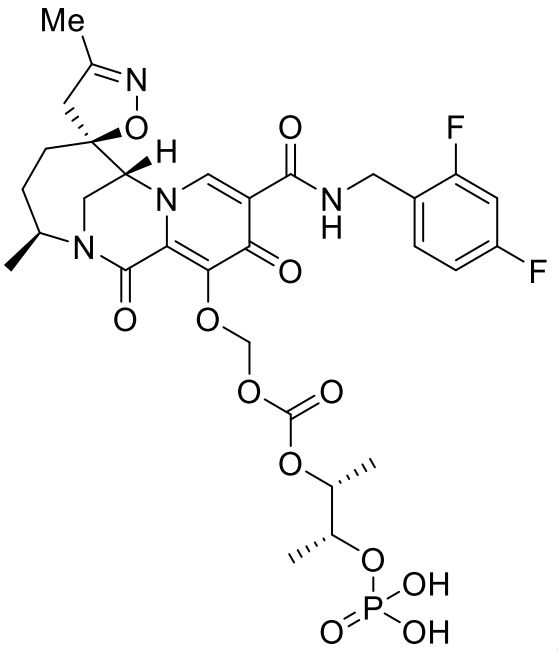
, y

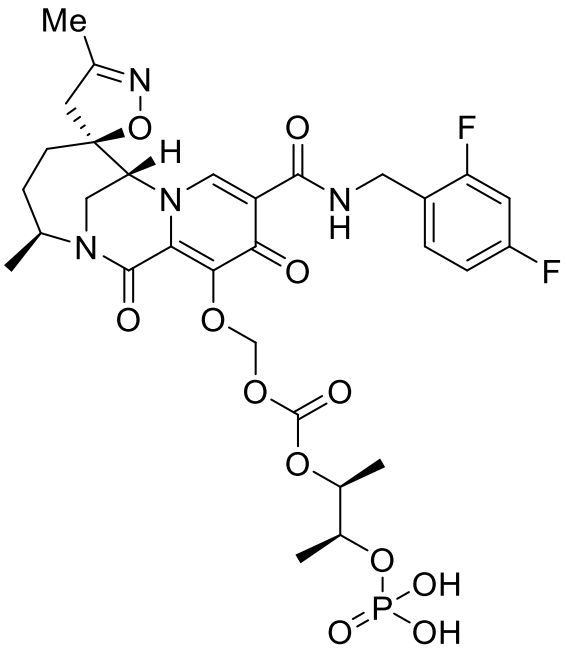

, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, de la combinación, el compuesto de la Fórmula I se selecciona del grupo que consiste en:

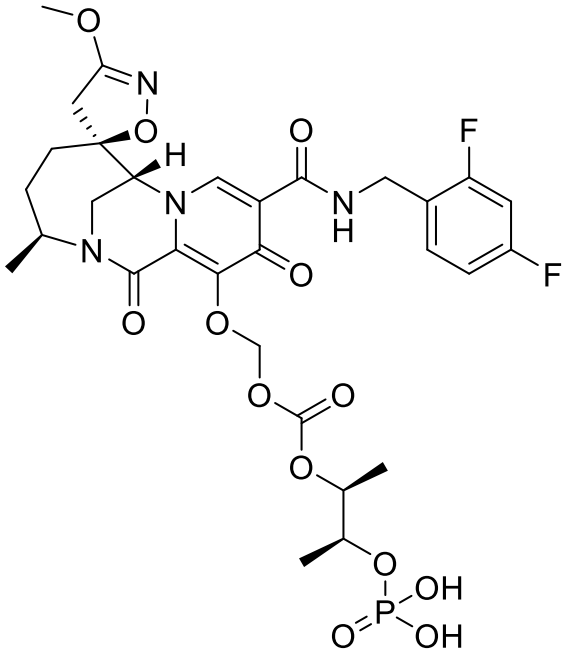

,


,

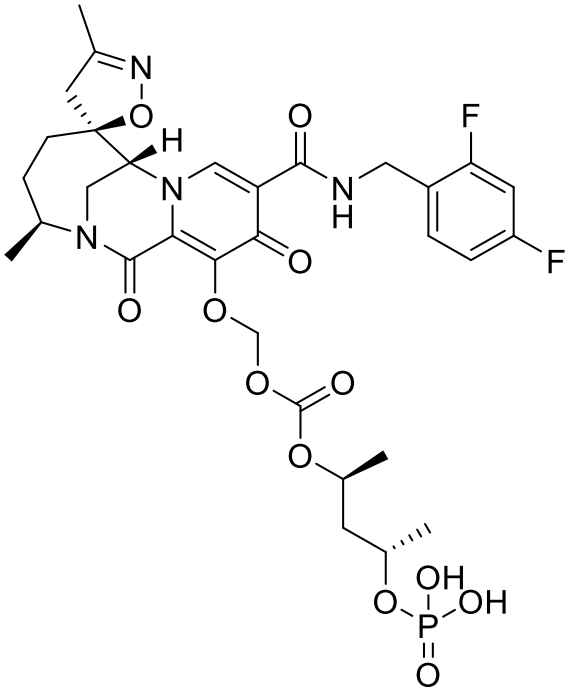

,

,

,

,


Me
N
O
H
N
O
O
F
N
H
F
O
O
O
O
O
O
O
O
O
O
P
OH
O
OH

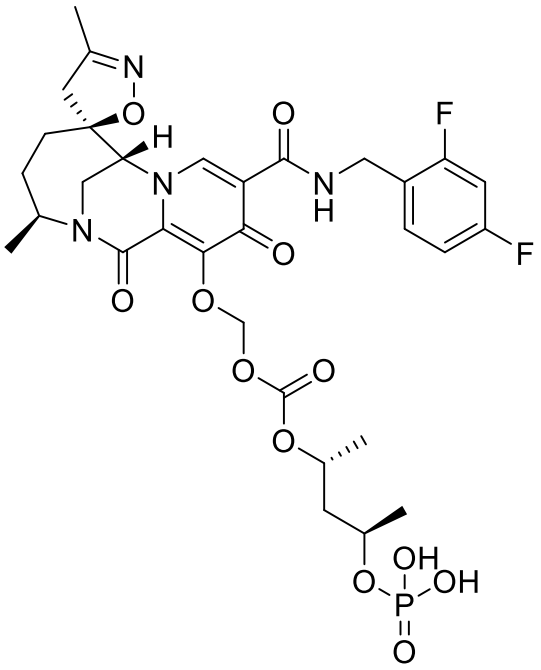
,


O
N
O
H
N
O
O
F
N
H
F
O
O
O
O
O
O
O
O
O
O
P
OH
O
OH

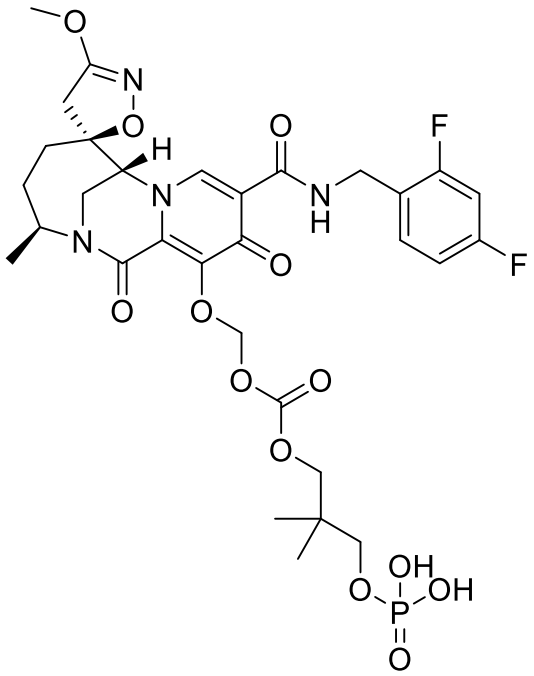
,


N
O
H
N
O
O
F
N
H
F
O
O
O
O
O
O
O
O
O
O
P
OH
O
OH
O

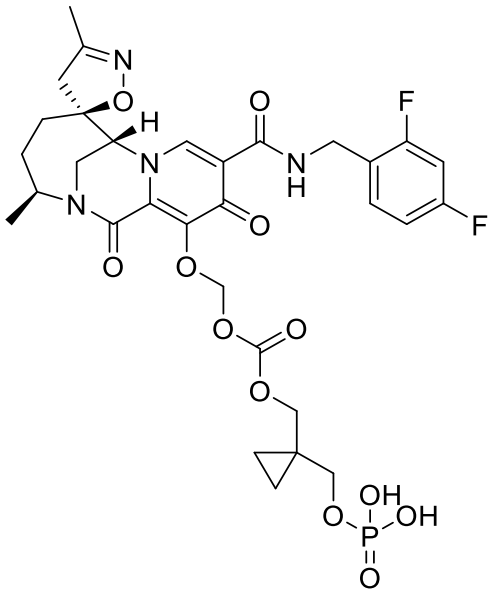
,


N
O
H
N
O
O
F
N
H
F
O
O
O
O
O
O
O
O
O
O
P
OH
O
OH
O

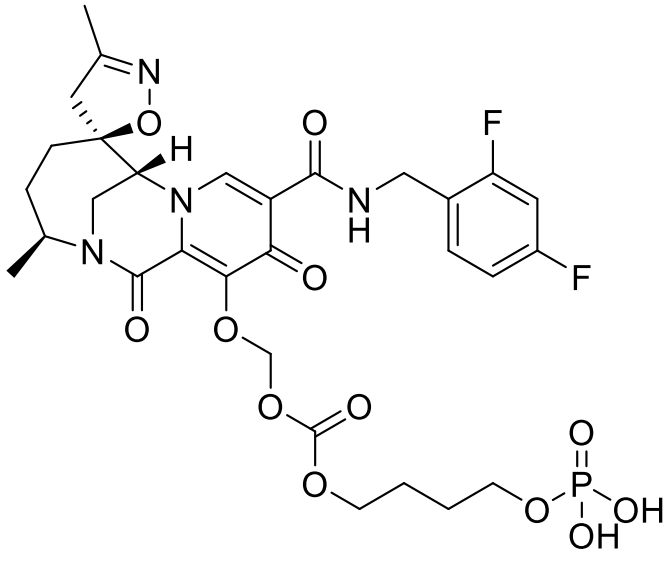
,



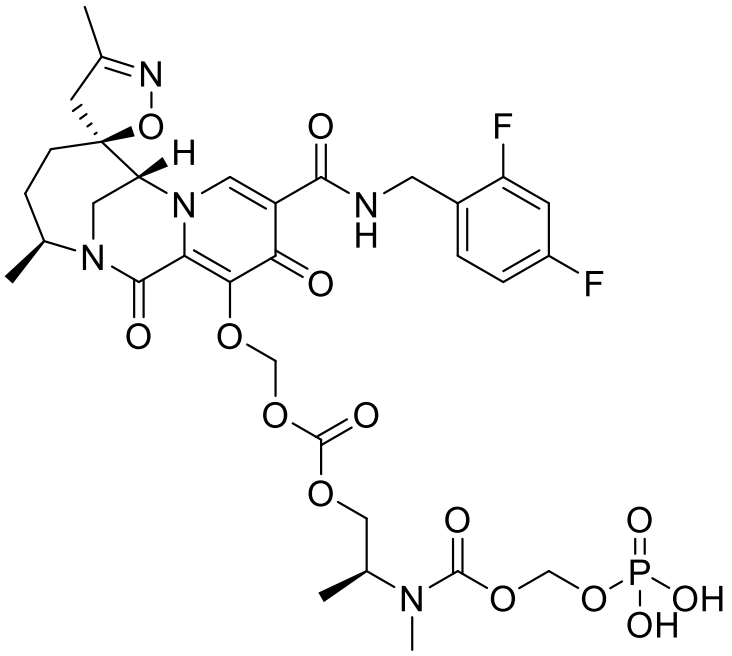
,



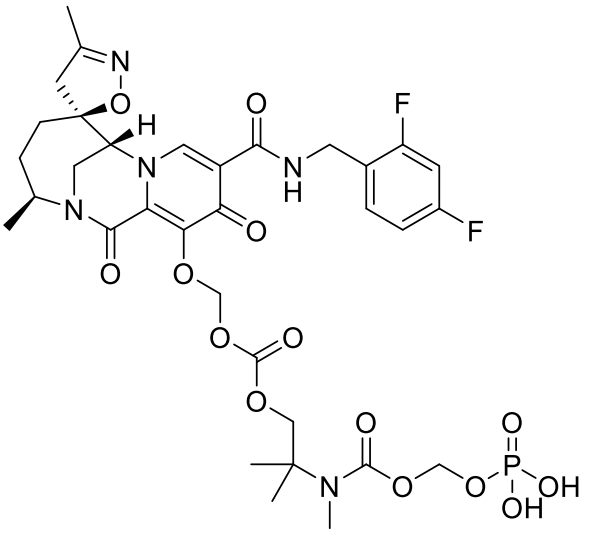
,



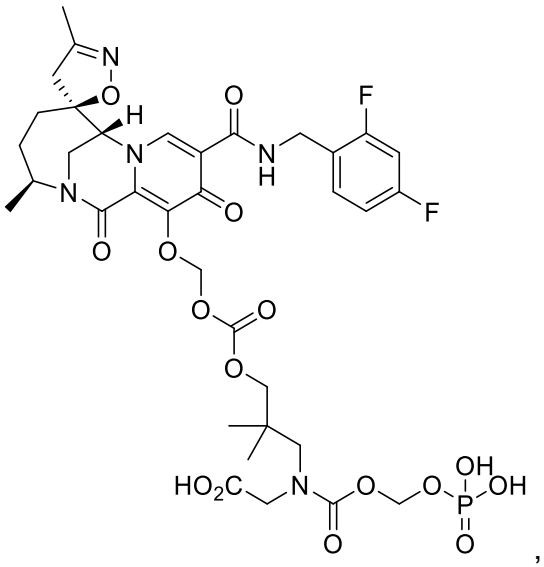
,



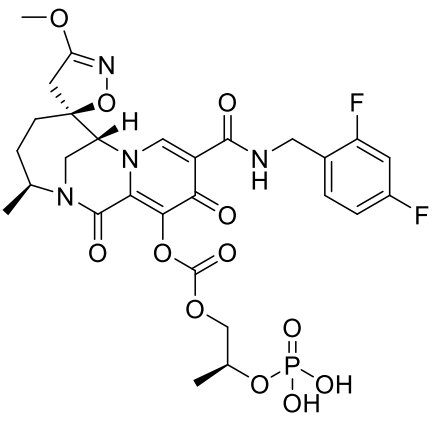
,



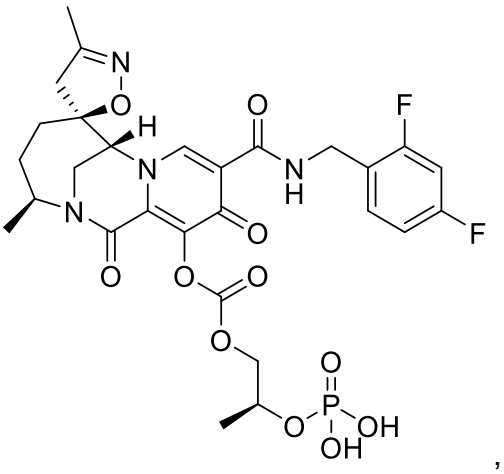
,



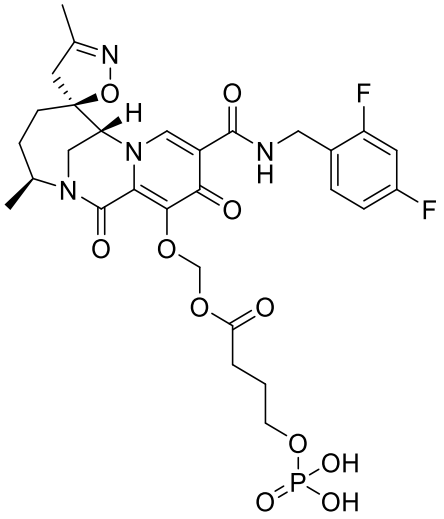
,



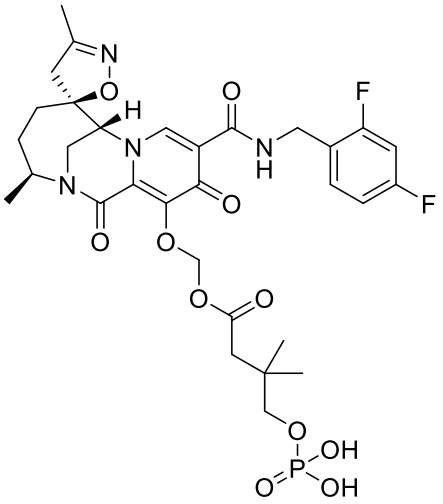
,



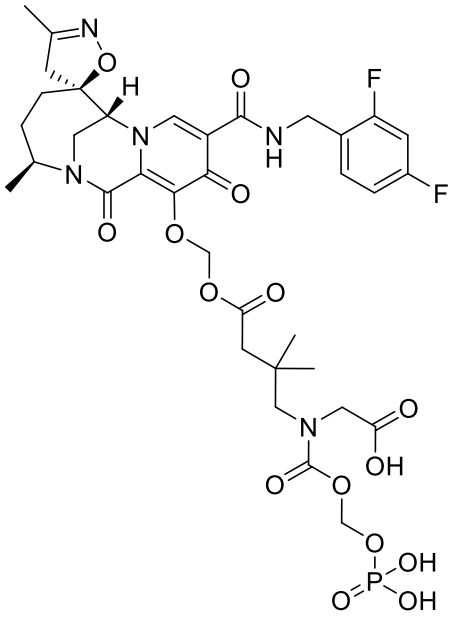
,



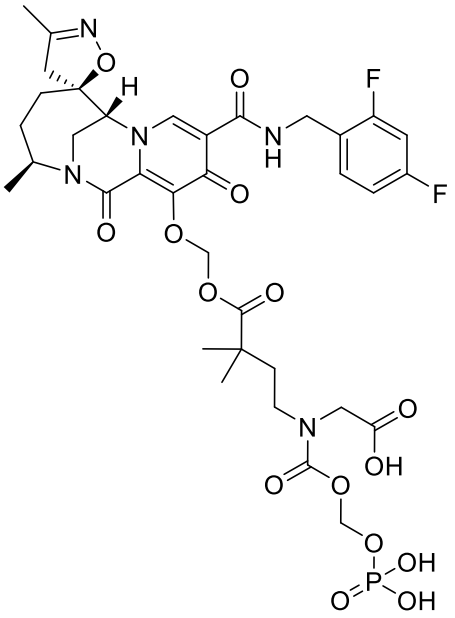
,



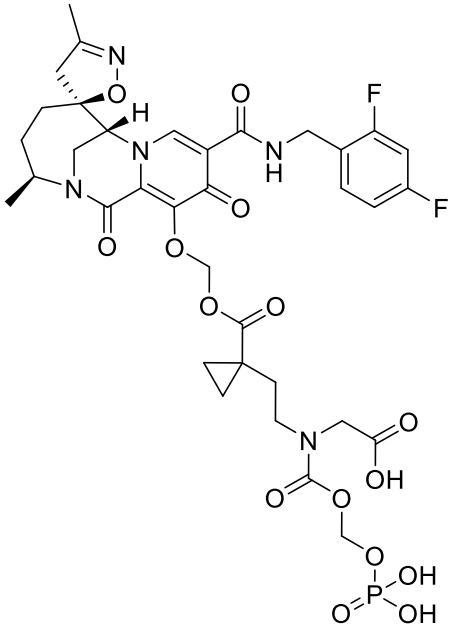
,



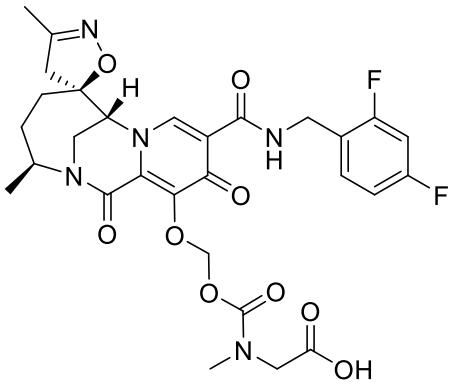
,



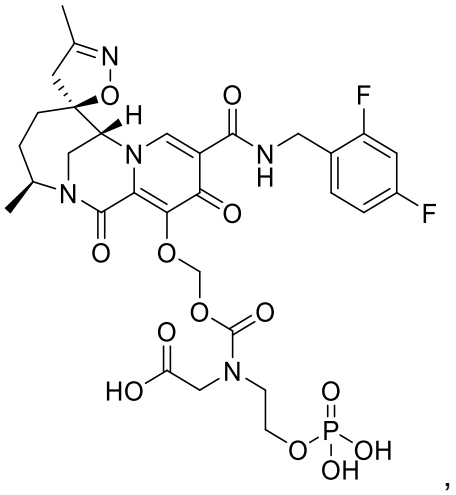
,



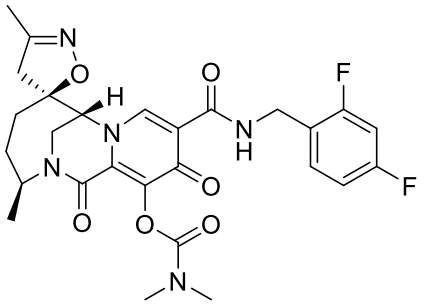
,



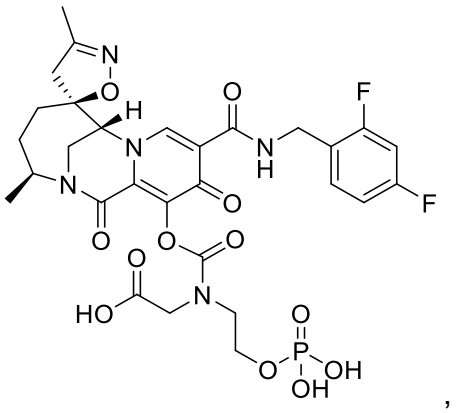
,



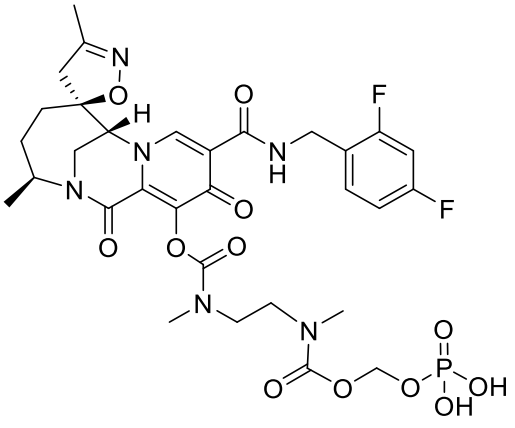
,



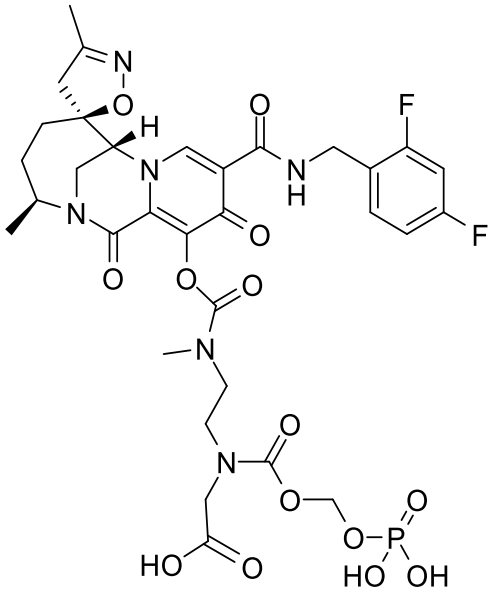
,



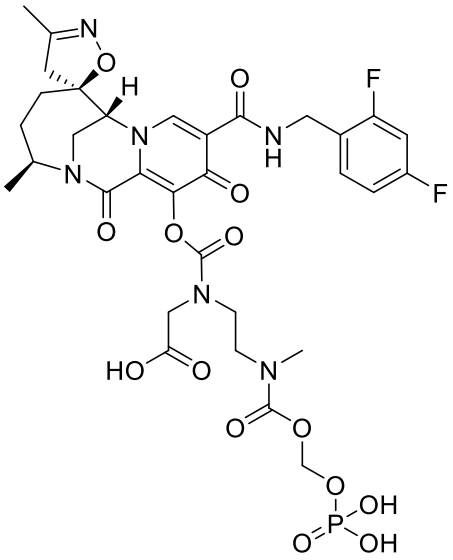
,



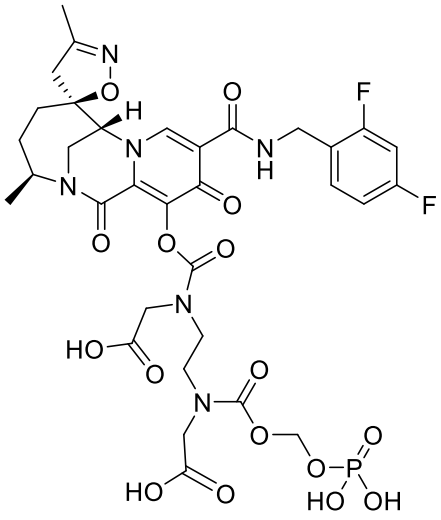
,



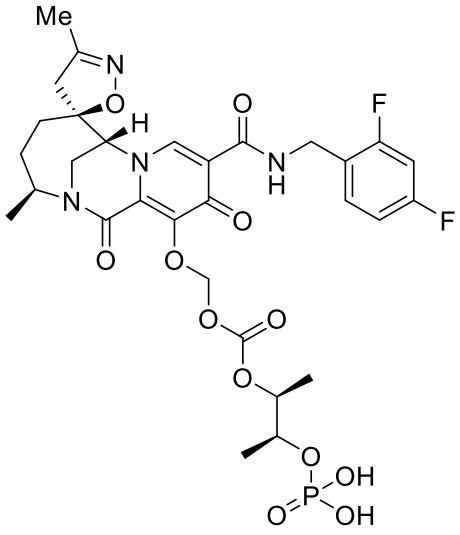
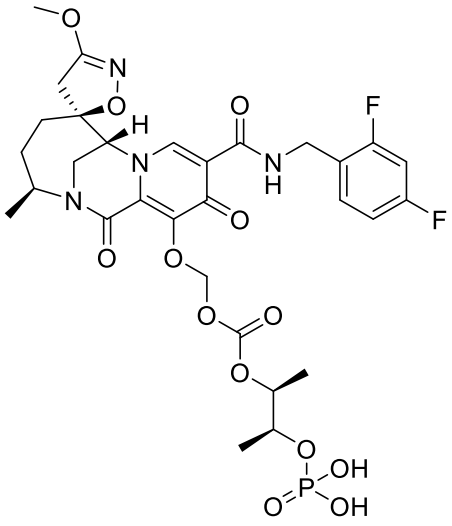
,

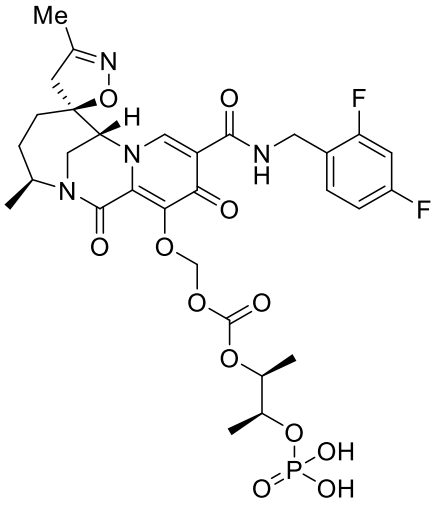


, y

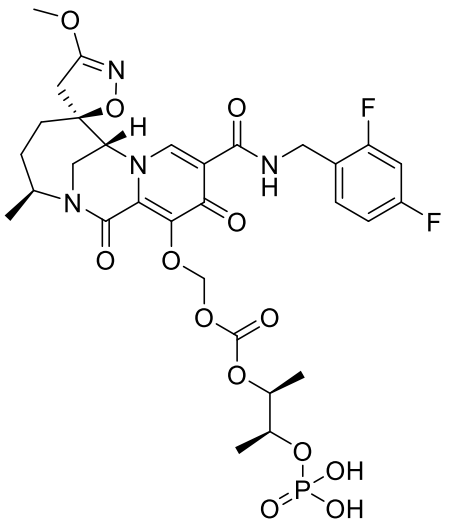


, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades de la combinación, el compuesto de la Fórmula I se selecciona del grupo que consiste en:  y  , o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades de la combinación, el compuesto de la Fórmula I es:  , o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

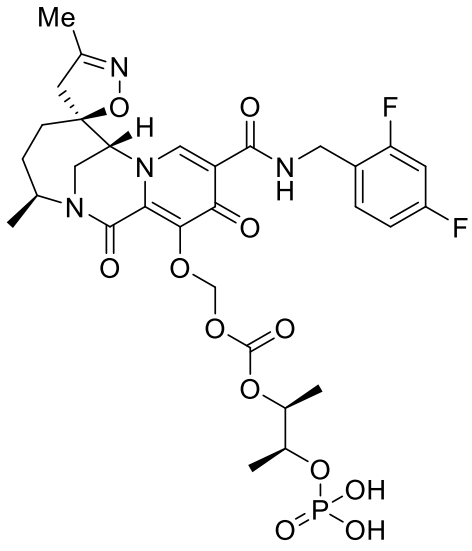
En algunas modalidades de la combinación, el compuesto de la Fórmula I es:



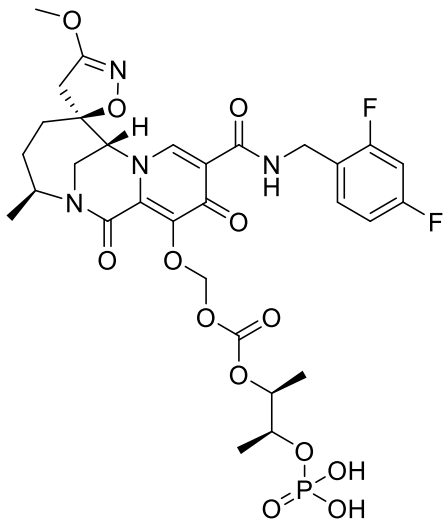
o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, la combinación comprende un compuesto de la Fórmula **I**:

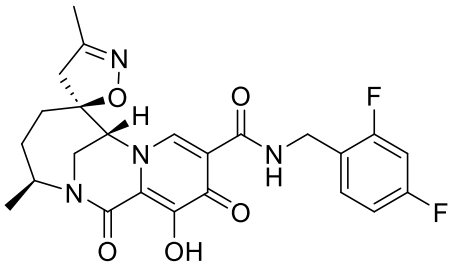
En algunas modalidades de la combinación, el compuesto de la Fórmula I es:



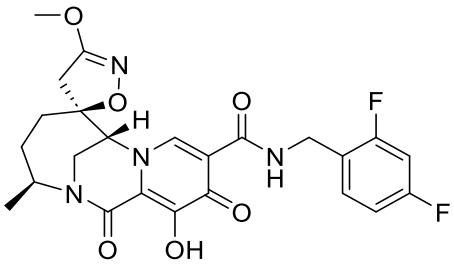
.

En algunas modalidades de la combinación, el compuesto de la Fórmula I es:  .

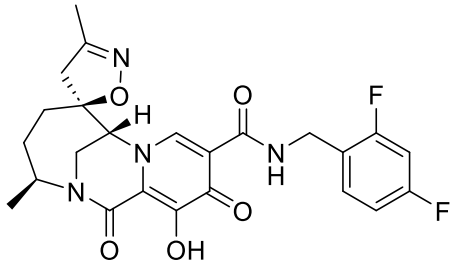
En algunas modalidades, la combinación comprende administrar el compuesto de la Fórmula II, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula **II** es:

 , o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades de la combinación, el compuesto de la Fórmula II es:

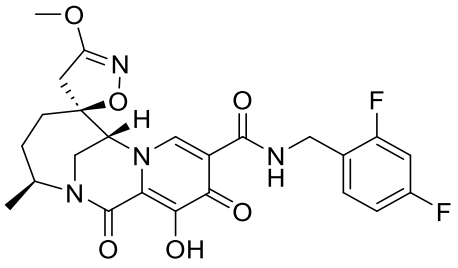
 , o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, la combinación comprende un compuesto de la Fórmula **II**: En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula **II** es



.

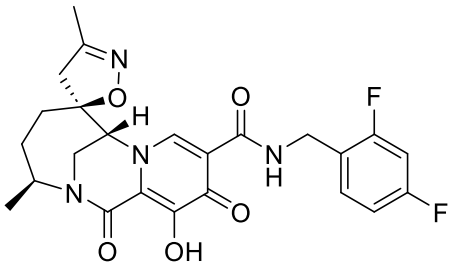
En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula **II** es



.

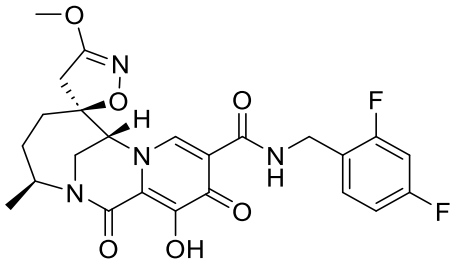
En algunas modalidades, el inhibidor de la glicoproteína P en la combinación se selecciona del grupo que consiste en verapamilo, dexverapamilo, ciclosporina, zosuquidar, laniquidar, elacridar, tariquidar, encequidar, y sales farmacéuticamente aceptables de estos. En algunas modalidades, el inhibidor de la glicoproteína-P es encequidar, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, el inhibidor de la glicoproteína P es una sal de encequidar. En algunas modalidades, el inhibidor de la glicoproteína P es una sal de mesilato de encequidar.

En algunas modalidades, la combinación comprende



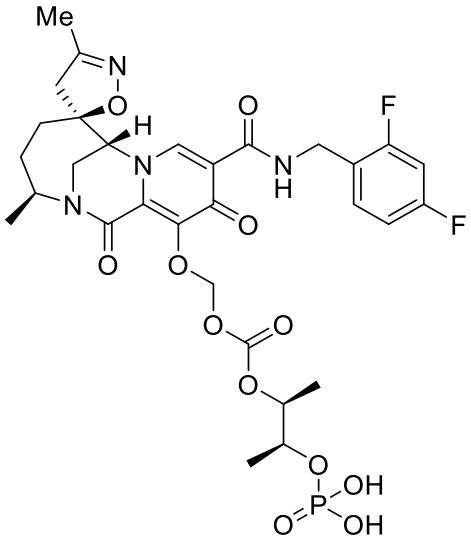
, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y encequidar, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, la combinación comprende



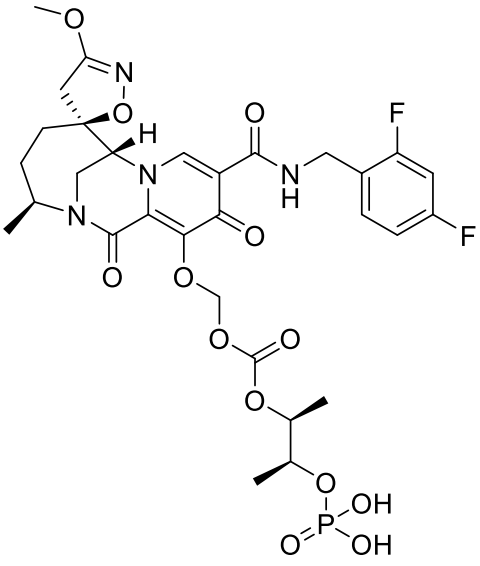
, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y encequidar, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, la combinación comprende



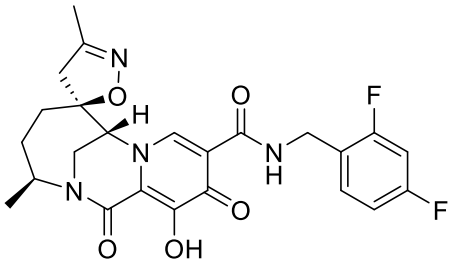
, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y encequidar, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, la combinación comprende



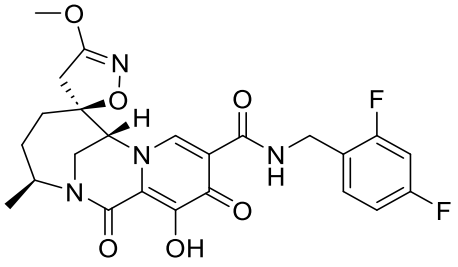
, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y encequidar, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, la combinación comprende



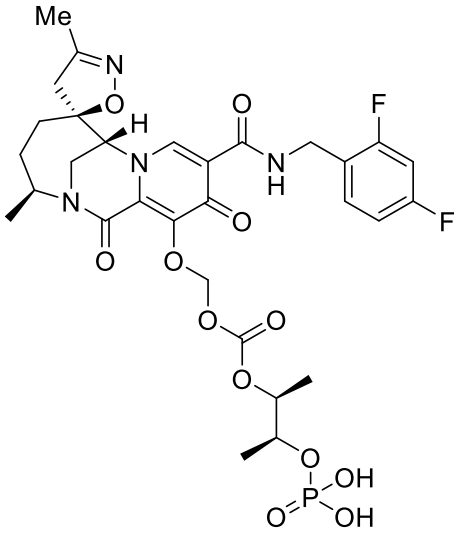
, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y una sal de encequidar.

En algunas modalidades, la combinación comprende



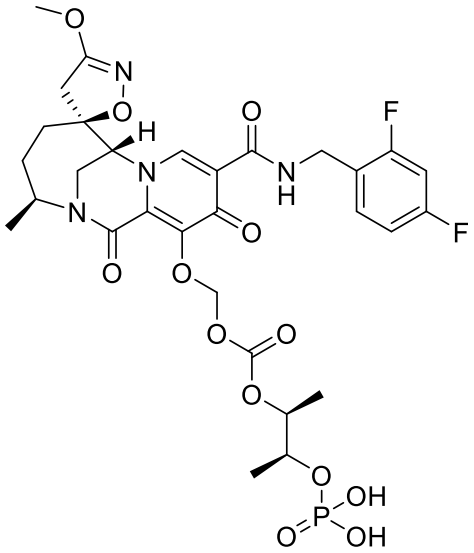
, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y una sal de encequidar.

En algunas modalidades, la combinación comprende



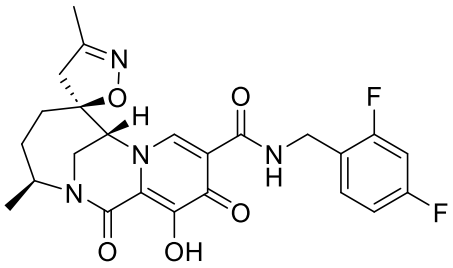
, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y una sal de encequidar.

En algunas modalidades, la combinación comprende



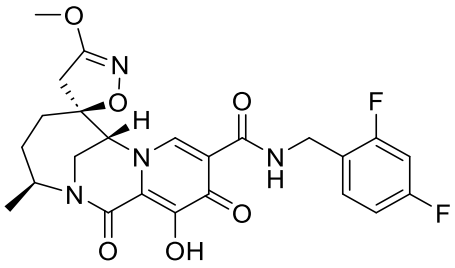
, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y una sal de encequidar.

En algunas modalidades, la combinación comprende



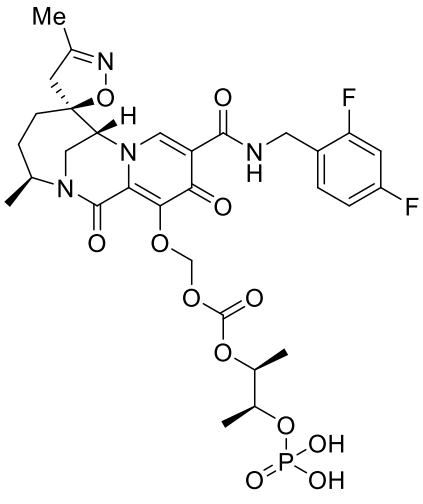
, y una sal de encequidar.

En algunas modalidades, la combinación comprende



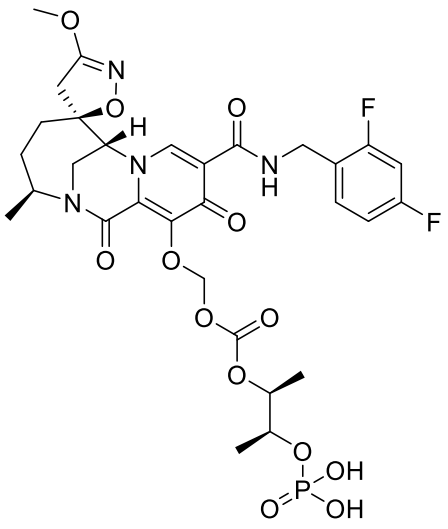
, y una sal de encequidar.

En algunas modalidades, la combinación comprende



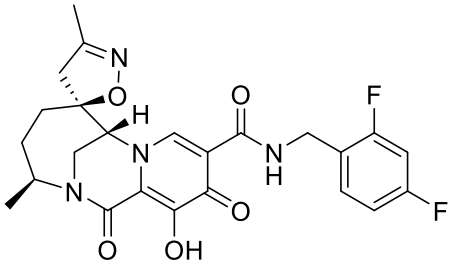
, y una sal de encequidar.

En algunas modalidades, la combinación comprende



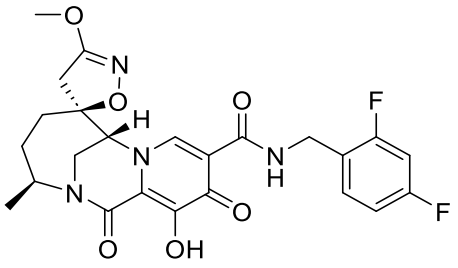
, y una sal de encequidar.

En algunas modalidades, la combinación comprende



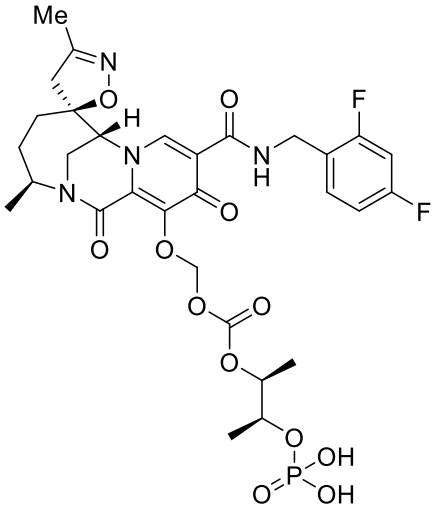
, y una sal de mesilato de encequidar.

En algunas modalidades, la combinación comprende



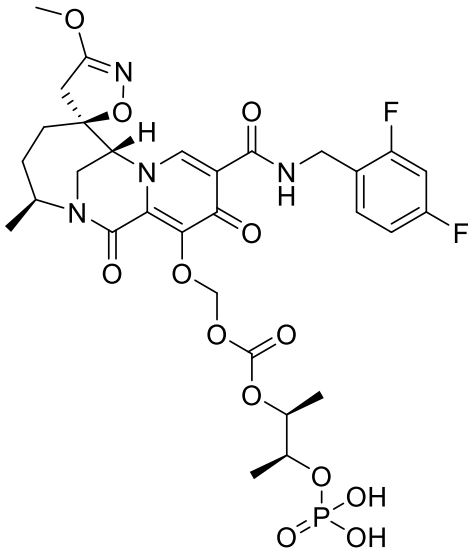
, y una sal de mesilato de encequidar.

En algunas modalidades, la combinación comprende



, y una sal de mesilato de encequidar.

En algunas modalidades, la combinación comprende



, y una sal de mesilato de encequidar.

En algunas modalidades, la descripción proporciona un método para tratar una infección por VIH en un ser humano que tiene o corre el riesgo de tener la infección, que comprende la administración al ser humano de una combinación que comprende (i) el compuesto de la Fórmula I, o la sal farmacéuticamente aceptable de este, o el compuesto de la Fórmula II, o la sal farmacéuticamente aceptable de este y (ii) el inhibidor de la glicoproteína P. En algunas modalidades, (i) el compuesto de la Fórmula I, o la sal farmacéuticamente aceptable de este, o el compuesto de la Fórmula I, o la

sal farmacéuticamente aceptable de este, y (ii) el inhibidor de la glicoproteína P se administran juntos. En algunas modalidades, (i) el compuesto de la Fórmula I, o la sal farmacéuticamente aceptable de este, o el compuesto de la Fórmula I, o la sal farmacéuticamente aceptable de este, y (ii) el inhibidor de la glicoproteína P se administran juntos. En algunas modalidades, (i) el compuesto de la Fórmula I, o la sal farmacéuticamente aceptable de este, o el compuesto de la Fórmula II, o la sal farmacéuticamente aceptable de este y (ii) el inhibidor de la glicoproteína P se administran como una coformulación (es decir, el compuesto de la Fórmula **I** o de la Fórmula **II**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se formulan en la misma composición farmacéutica que el inhibidor de la glicoproteína P). En algunas modalidades, (i) el compuesto de la Fórmula I, o la sal farmacéuticamente aceptable de este, o el compuesto de la Fórmula I, o la sal farmacéuticamente aceptable de este, y (ii) el inhibidor de la glicoproteína P se administran separadamente. En algunas modalidades, (i) el compuesto de la Fórmula I, o la sal farmacéuticamente aceptable de este, o el compuesto de la Fórmula I, o la sal farmacéuticamente aceptable de este, y (ii) el inhibidor de la glicoproteína P se administran por vía oral.

En algunas modalidades, los métodos descritos en la presente descripción comprenden además la administración al ser humano de una cantidad terapéuticamente efectiva de uno, dos, tres o cuatro agentes terapéuticos adicionales. En algunas modalidades, el agente o agentes terapéuticos adicionales son agentes anti-VIH. En algunas modalidades, el agente o agentes terapéuticos adicionales son inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleósidos o no nucleótidos del VIH de la transcriptasa inversa, inhibidores nucleósidos o nucleótidos del VIH de la transcriptasa inversa, inhibidores de la cápside del VIH, inhibidores de la gp41, inhibidores del CXCR4, inhibidores de la gpl20, inhibidores

del CCR5, agentes de inversión de la latencia, inhibidores de la polimerización de la cápside, bNAb contra el VIH, agonistas para TLR7, potenciadores farmacocinéticos, otros fármacos para tratar el VIH, o combinaciones de estos. En algunas modalidades, el agente o agentes terapéuticos adicionales son abacavir, alafenamida de tenofovir, disoproxilo de tenofovir, N-((*S*)-1-(3-(4-cloro-3-(metilsulfonamido)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-indazol-7-il)-6-(3-metil-3-(metilsulfonil)but-1-in-1-il)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3b*S*,4a*R*)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1*H*-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-*c*]pirazol-1-il)acetamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

En ciertas modalidades, se proporciona un método para tratar una infección por VIH, que comprende administrar al humano (i) una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula **I** o la Fórmula **II** descrito en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y (ii) un inhibidor PGP, en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva de uno, dos, tres o cuatro agentes terapéuticos adicionales. En una modalidad, se proporciona un método para tratar una infección por VIH, que comprende administrar al humano (i) una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula **I** o la Fórmula **II** descrito en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y (ii) un inhibidor PGP, en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva de uno, dos, tres o cuatro agentes terapéuticos adicionales.

En una modalidad, se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden (i) un compuesto de la Fórmula **I** o la Fórmula **II** descrito en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y (ii) un inhibidor de la glicoproteína P en combinación con uno, dos, tres o cuatro agentes terapéuticos adicionales y un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

En ciertas modalidades, la presente descripción proporciona un método para tratar una infección por VIH, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite (i) una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula **I** o la Fórmula **II** descrito en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y (ii) un inhibidor de la glicoproteína P, en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva de uno, dos, tres o cuatro agentes terapéuticos adicionales que son adecuados para tratar una infección por VIH.

En ciertas modalidades, (i) un compuesto de la Fórmula **I** o la Fórmula **II** descrito en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y (ii) un inhibidor PGP, se combina con uno, dos, tres, cuatro o más agentes terapéuticos adicionales. En ciertas modalidades, (i) un compuesto de la Fórmula **I** o la Fórmula **II** descrito en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y (ii) un inhibidor PGP, se combina con uno, dos, tres, cuatro o más agentes terapéuticos adicionales. En ciertas modalidades, (i) un compuesto de la Fórmula **I** o la Fórmula **II** descrito en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y (ii) un inhibidor PGP, se combina con dos agentes terapéuticos adicionales. En ciertas modalidades, (i) un compuesto de la Fórmula **I** o la Fórmula **II** descrito en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y (ii) un inhibidor PGP, se combina con tres agentes terapéuticos adicionales. En modalidades adicionales, un compuesto de la Fórmula **I** o la Fórmula **II** descrito en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y (ii) un inhibidor PGP, se combina con cuatro agentes terapéuticos adicionales. Uno, dos, tres, cuatro o más agentes terapéuticos adicionales pueden ser agentes terapéuticos diferentes

seleccionados de la misma clase de agentes terapéuticos y/o pueden seleccionarse de clases diferentes de agentes terapéuticos.

En algunas modalidades, (i) el compuesto de la Fórmula I, o la sal farmacéuticamente aceptable de este, o el compuesto de la Fórmula II, o la sal farmacéuticamente aceptable de este, (ii) el inhibidor de la glicoproteína P, y (iii) el agente o agentes terapéuticos adicionales se administran como una coformulación.

En algunas modalidades, la descripción proporciona una composición farmacéutica que comprende (i) el compuesto de la Fórmula I, o la sal farmacéuticamente aceptable de este, o el compuesto de la Fórmula II, o la sal farmacéuticamente aceptable de este, (ii) el inhibidor de la glicoproteína P, y (iii) un excipiente farmacéuticamente aceptable. En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende además (iv) un agente o agentes terapéuticos.

En algunas modalidades, la descripción proporciona un kit que comprende la combinación de (i) el compuesto de la Fórmula I, o la sal farmacéuticamente aceptable de este, o el compuesto de la Fórmula II, o la sal farmacéuticamente aceptable de este, (ii) el inhibidor de la glicoproteína P. En algunas modalidades, el kit comprende (i) una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o el compuesto de la Fórmula II, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, (ii) una composición farmacéutica que comprende el inhibidor de la glicoproteína P, y (iii) instrucciones de uso.

En algunas modalidades, el kit comprende (i) una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o el compuesto de la Fórmula II, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y el inhibidor de la glicoproteína P, y (ii) instrucciones de uso. En algunas modalidades, el kit comprende además uno, dos, tres o cuatro agente o

agentes terapéuticos adicionales. En algunas modalidades, el agente o agentes terapéuticos adicionales son agentes anti-VIH. En algunas modalidades, el agente o agentes terapéuticos adicionales son inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleósidos o no nucleótidos del VIH de la transcriptasa inversa, inhibidores nucleósidos o nucleótidos del VIH de la transcriptasa inversa, inhibidores de la cápside del VIH, inhibidores de la gp41, inhibidores del CXCR4, inhibidores de la gpl20, inhibidores del CCR5, agentes de inversión de la latencia, inhibidores de la polimerización de la cápside, bNAb contra el VIH, agonistas para TLR7, potenciadores farmacocinéticos, otros fármacos para tratar el VIH, o combinaciones de estos. En algunas modalidades, el agente o agentes terapéuticos adicionales son abacavir, alafenamida de tenofovir, disoproxilo de tenofovir, N-((*S*)-1-(3-(4-cloro-3-(metilsulfonamido)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-indazol-7-il)-6-(3-metil-3-(metilsulfonil)but-1-in-1-il)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3b*S*,4a*R*)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1*H*-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-*c*]pirazol-1-il)acetamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

En algunas modalidades, la descripción proporciona un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o un compuesto de la Fórmula II, o una sal de fórmula aceptable de este, para usar en terapia de combinación para tratar una infección por VIH con un inhibidor de la glicoproteína P.

En algunas modalidades, la descripción proporciona un inhibidor de la glicoproteína P para usar en terapia de combinación para tratar una infección por VIH con un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o un compuesto de la Fórmula II, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se define en cualquiera de las reivindicaciones precedentes.

En algunas modalidades, la descripción proporciona el uso de una combinación de (i) un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o un compuesto de la Fórmula II, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y (ii) un inhibidor de la glicoproteína P o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en la elaboración de un medicamento para tratar una infección por VIH en un ser humano que tenga o corra el riesgo de tener la infección.

En algunas modalidades, la exposición de un metabolito del compuesto de la Fórmula I, o de una sal farmacéuticamente aceptable de este, aumenta cuando el compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se coadministra con un inhibidor de la P-glicoproteína, en relación con la exposición del metabolito del compuesto de la Fórmula I, o de una sal farmacéuticamente aceptable de este, cuando el compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se dosifica en ausencia del inhibidor de la P-glicoproteína. En algunas modalidades, la C_{MAX} de un metabolito del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, aumenta cuando el compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se coadministra con el inhibidor de la P-glicoproteína, en relación con la C_{MAX} del metabolito del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, cuando el compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se dosifica en ausencia del inhibidor de la P-glicoproteína. En algunas modalidades, la AUC_{INF} de un metabolito del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, aumenta cuando el compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se coadministra con el inhibidor de la P-glicoproteína, en relación con la AUC_{INF} del metabolito del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este,

cuando el compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se dosifica en ausencia del inhibidor de la P-glicoproteína. En algunas modalidades, la biodisponibilidad oral de un metabolito del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, aumenta cuando el compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se coadministra con el inhibidor de la P-glicoproteína, en relación con la biodisponibilidad oral del metabolito del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, cuando el compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se dosifica en ausencia del inhibidor de la P-glicoproteína. En algunas modalidades, el metabolito es un compuesto de la Fórmula II, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, la exposición del compuesto de la Fórmula II, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en el paciente aumenta cuando se coadministra con el inhibidor de la glicoproteína P, en relación con la exposición del compuesto de la Fórmula II, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, cuando se dosifica en ausencia del inhibidor de la glicoproteína P. En algunas modalidades, la C_{MAX} del compuesto de la Fórmula II, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en el paciente aumenta cuando se coadministra con el inhibidor de la glicoproteína P, en relación con la exposición del compuesto de la Fórmula II, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, cuando se dosifica en ausencia del inhibidor de la glicoproteína P. En algunas modalidades, la AUC_{INF} del compuesto de la Fórmula II, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, cuando se dosifica en ausencia del inhibidor de la glicoproteína P. En algunas modalidades, la biodisponibilidad oral del compuesto de la Fórmula II, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en el paciente aumenta cuando se coadministra con el inhibidor de la glicoproteína P, en relación con la

biodisponibilidad oral del compuesto de la Fórmula II, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, cuando se dosifica en ausencia del inhibidor de la glicoproteína P.

En las modalidades anteriores, (i) un compuesto de la Fórmula **I**, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un compuesto de la Fórmula **II**, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y (ii) un inhibidor de la glicoproteína P pueden proporcionarse en las composiciones farmacéuticas descritas en la presente descripción. Por ejemplo, el compuesto de la Fórmula **I** o la Fórmula **II**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y el inhibidor de PGP pueden estar presentes en la misma composición farmacéutica. Alternativamente, el compuesto de la Fórmula **I** o la Fórmula **II**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, puede estar presente en una composición farmacéutica diferente a la del inhibidor de PGP.

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un método para tratar una infección por VIH en un ser humano que tiene o corre el riesgo de tener la infección, que comprende administrar al ser humano (i) una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este y (ii) un inhibidor de la glicoproteína P. En algunas modalidades, se administra un compuesto de la Fórmula I. En algunas modalidades, se administra una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la Fórmula I descrito en la presente descripción.

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un método para tratar una infección por VIH en un ser humano que tiene o corre el riesgo de tener la infección, que comprende administrar al ser humano (i) una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula II, o una sal farmacéuticamente aceptable de este y (ii) un inhibidor de la glicoproteína P. En algunas modalidades, se administra un compuesto de la Fórmula II. En algunas

modalidades, se administra una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la Fórmula II descrito en la presente descripción.

En algunas modalidades, el inhibidor de la glicoproteína P se selecciona del grupo que consiste en verapamilo, dexverapamilo, ciclosporina, zosuquidar, laniquidar, elacridar, tariquidar, encequidar, y sales farmacéuticamente aceptables de estos. En algunas modalidades, el inhibidor de la glicoproteína-P es encequidar, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, el inhibidor de la glicoproteína P es una sal de encequidar. En algunas modalidades, el inhibidor de la glicoproteína P es una sal de mesilato de encequidar.

En algunas modalidades de los métodos descritos en la presente descripción, (i) el compuesto de la Fórmula I, o la sal farmacéuticamente aceptable de este, o el compuesto de la Fórmula II, o la sal farmacéuticamente aceptable de este y (ii) el inhibidor de la glicoproteína P se administran juntos. En algunas modalidades, (i) el compuesto de la Fórmula I, o la sal de este, o el compuesto de la Fórmula II, o la sal de este, y (ii) el inhibidor de la glicoproteína P se administran como una coformulación.

En algunas modalidades, (i) el compuesto de la Fórmula I, o la sal farmacéuticamente aceptable de este, o el compuesto de la Fórmula I, o la sal farmacéuticamente aceptable de este, y (ii) el inhibidor de la glicoproteína P se administran separadamente.

En algunas modalidades, (i) el compuesto de la Fórmula I, o la sal farmacéuticamente aceptable de este, o el compuesto de la Fórmula I, o la sal farmacéuticamente aceptable de este, y (ii) el inhibidor de la glicoproteína P se administran por vía oral.

En algunas modalidades, (i) el compuesto de la Fórmula I, o la sal farmacéuticamente aceptable de este, o el compuesto de la Fórmula II, o la sal

farmacéuticamente aceptable de este y (ii) el inhibidor de la glicoproteína P se administran al ser humano junto con una cantidad terapéuticamente efectiva de uno, dos, tres o cuatro agentes terapéuticos adicionales. En algunas modalidades, el agente o agentes terapéuticos adicionales son agentes anti-VIH. En algunas modalidades, el agente o agentes terapéuticos adicionales son inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleósidos o no nucleótidos del VIH de la transcriptasa inversa, inhibidores nucleósidos o nucleótidos del VIH de la transcriptasa inversa, inhibidores de la cápside del VIH, inhibidores de la gp41, inhibidores del CXCR4, inhibidores de la gpl20, inhibidores del CCR5, agentes de inversión de la latencia, inhibidores de la polimerización de la cápside, bNAb contra el VIH, agonistas para TLR7, potenciadores farmacocinéticos, otros fármacos para tratar el VIH, o combinaciones de estos. En algunas modalidades, el agente o agentes terapéuticos adicionales son abacavir, alafenamida de tenofovir, disoproxilo de tenofovir, N-((*S*)-1-(3-(4-cloro-3-(metilsulfonamido)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-indazol-7-il)-6-(3-metil-3-(metilsulfonil)but-1-in-1-il)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3b*S*,4a*R*)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1*H*-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-*c*]pirazol-1-il)acetamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

En algunas modalidades, el agente o agentes terapéuticos adicionales son inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleósidos o no nucleótidos del VIH de la transcriptasa inversa, inhibidores nucleósidos o nucleótidos del VIH de la transcriptasa inversa, y/o translocación, inhibidores de la cápside del VIH, inhibidores de la gp41, inhibidores del CXCR4, inhibidores de la gpl20, inhibidores del CCR5, agentes de inversión de la latencia, inhibidores de la polimerización de la cápside, bNAb contra el VIH, agonistas para TLR7, potenciadores farmacocinéticos, otros fármacos para tratar el VIH, o combinaciones de estos.

En otra modalidad, la presente descripción proporciona un uso de (i) un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o un compuesto de la Fórmula II, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y (ii) un inhibidor de la glicoproteína P, para tratar una infección por VIH en un ser humano que tenga o corra el riesgo de tener la infección.

En otra modalidad, la presente descripción proporciona (i) un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o un compuesto de la Fórmula II, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y (ii) un inhibidor de la glicoproteína P, para usar en terapia médica.

En otra modalidad, la presente descripción proporciona (i) un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o un compuesto de la Fórmula II, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y (ii) un inhibidor de la glicoproteína P, para usar en el tratamiento de una infección por VIH.

En otra modalidad, la presente descripción proporciona el uso de (i) un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o un compuesto de la Fórmula II, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y (ii) un inhibidor de la glicoproteína P, en la elaboración de un medicamento para tratar una infección por VIH en un ser humano que tenga o corra el riesgo de tener la infección.

Una ventaja de las combinaciones descritas en la presente descripción es que el uso de un inhibidor de PGP en combinación con un compuesto de la Fórmula **I** o de la Fórmula **II**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, puede modular (*p. ej*. aumentar) las propiedades PK del compuesto, tales como AUC, Cmax y la biodisponibilidad oral. Por lo tanto, en algunas modalidades, (i) el compuesto de la Fórmula I, o la sal farmacéuticamente aceptable de este, o el

compuesto de la Fórmula I, o la sal farmacéuticamente aceptable de este, y (ii) el inhibidor de la glicoproteína P se administran por vía oral.

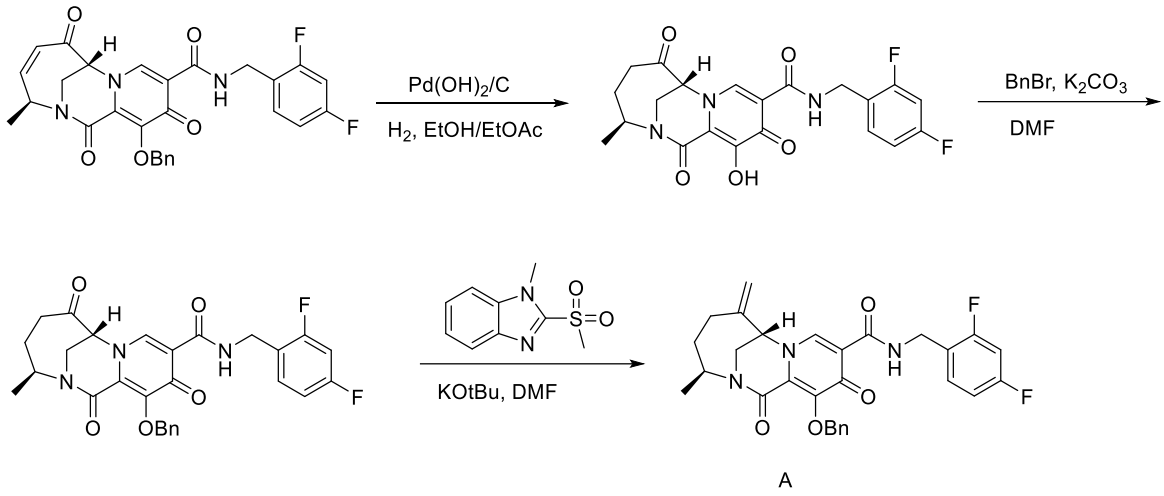
El compuesto de la Fórmula I o de la Fórmula II, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y el inhibidor de PGP descrito en la presente descripción pueden administrarse simultánea o secuencialmente, de forma que cantidades efectivas del compuesto de la Fórmula I o de la Fórmula II, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y el inhibidor de PGP estén ambos presentes en el organismo del paciente. Cuando se administra secuencialmente, la combinación puede administrarse en dos o más administraciones.

Las dosis unitarias de los compuestos de la Fórmula **I** o de la Fórmula **II**, o de una sal farmacéuticamente aceptable de este, descritas en la presente descripción pueden administrarse antes o después de la administración de las dosis unitarias del inhibidor de PGP. Por ejemplo, el compuesto de la Fórmula I o de la Fórmula II, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, descritos en la presente descripción pueden administrarse en cuestión de segundos, minutos u horas después de la administración del inhibidor de PGP. En algunas modalidades, se administra primero una dosis unitaria de un compuesto de la Fórmula I o de la Fórmula II, o de una sal farmacéuticamente aceptable de este, descritos en la presente descripción, seguida en segundos o minutos de la administración de un inhibidor de PGP. Alternativamente, se administra primero una dosis unitaria de un inhibidor de PGP, seguida de la administración de una dosis unitaria de un compuesto de la Fórmula I o de la Fórmula II, o de una sal farmacéuticamente aceptable de este, descritos en la presente descripción en unos segundos o minutos. En algunas modalidades, primero se administra una dosis unitaria de un compuesto de la Fórmula **I** o de la Fórmula **II**, o de una sal farmacéuticamente

aceptable de este, descrita en la presente descripción, seguida, después de un período de horas (por ejemplo, de 0,1 a 12 horas), de la administración de una dosis unitaria de un inhibidor de PGP. En otras modalidades, se administra primero una dosis unitaria de un inhibidor de PGP, seguida, después de un periodo de 0,1-40 min, por la administración de una dosis unitaria de un compuesto de la Fórmula **I** o de la Fórmula **II**, o de una sal farmacéuticamente aceptable de este, descritos en la presente descripción. En algunas modalidades, se administra primero una dosis unitaria de un inhibidor de PGP, seguida, después de un periodo de 10-40 min, por la administración de una dosis unitaria de un compuesto de la Fórmula **I** o de la Fórmula **II**, o de una sal farmacéuticamente aceptable de éste, descritos en la presente descripción. En algunas modalidades, se administra primero una dosis unitaria de un inhibidor de PGP, seguida, después de un periodo de 30-40 min, por la administración de una dosis unitaria de un compuesto de la Fórmula **I** o de la Fórmula **II**, o de una sal farmacéuticamente aceptable de éste, descritos en la presente descripción. En algunas modalidades, se administra una dosis unitaria de un inhibidor de PGP al mismo tiempo que la administración de una dosis unitaria de un compuesto de la Fórmula **I** o la Fórmula **II**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, descritos en la presente descripción.

VII. Ejemplos

Intermedio A: (3S,7S)-12-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-3-metil-6-metileno-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (A):



A

Etapa 1: Síntesis de (3S,7R)-N-(2,4-difluorobencil)-12-hidroxi-3-metil-1,6,11-trioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida:

A una solución de (3S,7R)-12-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-3-metil-1,6,11-trioxo-1,6,7,11-tetrahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (17 g, 32,7 mmol) en EtOAc (200 ml) a temperatura ambiente se añadió EtOH (400 ml) seguido de 20 % $Pd(OH)_2/C$ (50 % en peso de agua, 7,6 g). La mezcla resultante se desgasificó y se lavó con nitrógeno tres veces, y después se desgasificó y se lavó con hidrógeno tres veces antes de que se hidrogenara en un globo de hidrógeno durante 4 horas. Después se desgasificó la reacción y se lavó con nitrógeno, se diluyó con DCM, se filtró a través de Celite®, se concentró y se usó directamente en la siguiente etapa. MS (m/z) 432,124 $[M+H]^+$.

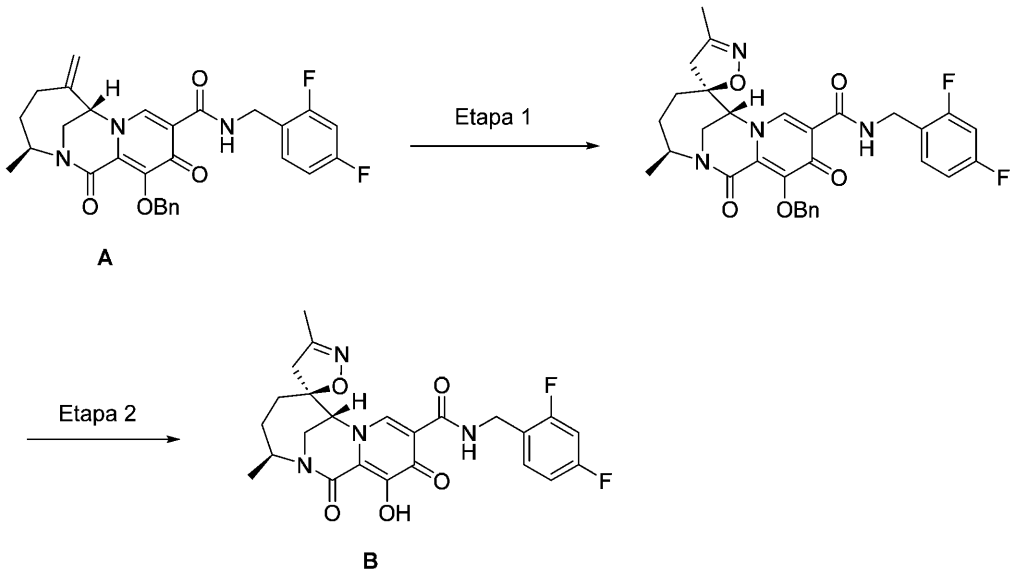
Etapa 2: Síntesis de (3S,7R)-12-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-3-metil-1,6,11-trioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida:

Se disolvió (3S,7R)-N-(2,4-difluorobencil)-12-hidroxi-3-metil-1,6,11-trioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (33,1 g, 76,7 mmol) de la Etapa 1 en DMF (300 ml) a temperatura ambiente y se añadió K_2CO_3 (16,0 g, 115,0 mmol) y bromuro de bencilo (13,1 g, 76,7 mmol). Después, la mezcla resultante se calentó a 50 °C durante 4,5 horas y después se enfrió a temperatura ambiente. Se filtró la mezcla a través de una almohadilla de Celite® y la torta de filtración se lavó con DMF (100 ml). El filtrado combinado se llevó directamente a la siguiente etapa. MS (m/z) 554,086 $[M+H+MeOH]^+$.

Etapa 3: Síntesis de (3S,7S)-12-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-3-metil-6-metileno-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (A):

La solución de (3S,7R)-12-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-3-metil-1,6,11-trioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (39,7 g, 76,1 mmol) en DMF (350 ml) se sumergió en un baño de agua a temperatura ambiente. Se añadió 1-metil-2-(metilsulfonil)-1H-benzo[d]imidazol (20,81 g, 99,0 mmol) en una porción seguido de terc-butóxido de potásico (21,36 g, 190 mmol) en 5 porciones. La reacción se retiró del baño de agua y se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Después la reacción se inactivó lentamente con HCl 0,5 N en agua (180 ml) y se extrajo con EtOAc tres veces. La capa orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice de fase normal, eluyendo con EtOAc al 0-100 %/hexano, para proporcionar el intermedio A. MS (m/z) 520,060 $[M+H]^+$.

Intermedio B: Preparación de (3'S,5S,7'R)-N-(2,4-difluorobencil)-12'-hidroxi-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida (B):



Etapa 1: Preparación de (3'S,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)--3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

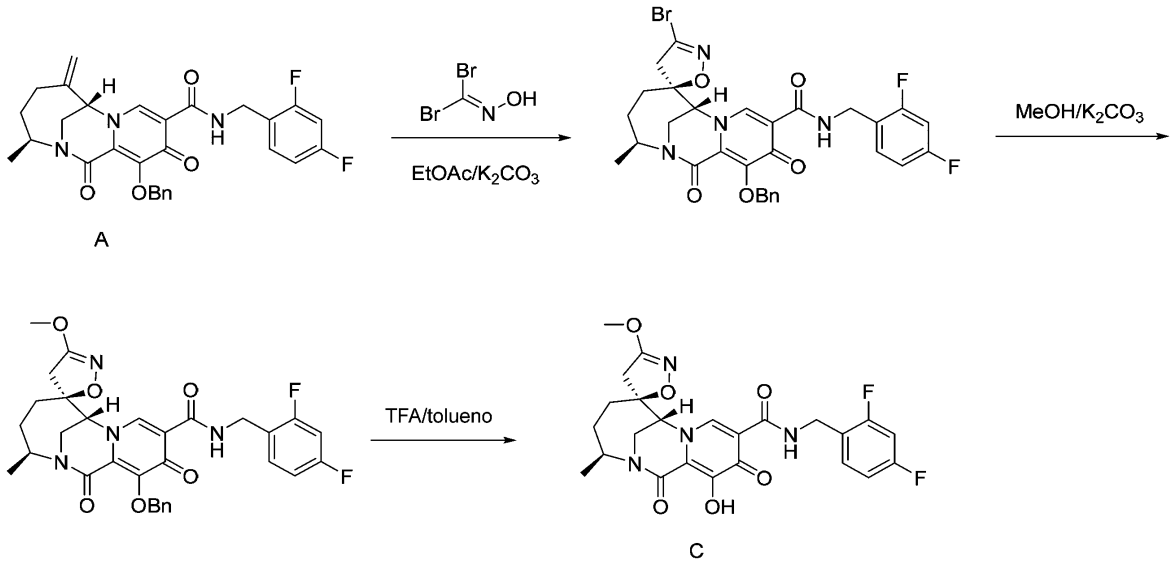
En la solución de acetaldehído oxima (666 mg, 11,3 mmol) en DMF (50 ml) se añadió N-clorosuccinimida (1,51 g, 11,3 mmol) a temperatura ambiente, después se calentó a 60 °C durante 1 h. Después de enfriarse a temperatura ambiente, (3S,7S)-12- (benciloxi)-N(2,4-difluorobencil)-3-metil-6-metileno-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (Intermedio A) (1,58 g, 3,04 mmol) y trietilamina (1,539 g, 15,2 mmol) se añadió a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante la

noche, la reacción se inactivó añadiendo una solución sat. de $NaHCO_3$. La mezcla se extrajo con EtOAc, la fase orgánica se separó y se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, se concentró y se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (eluyendo con EtOAc/hexano al 0-100 %). MS (*m*/*z*) 577,135 [M+H]+

Etapa 2: Preparación de (3'S,5S,7'R)-N-(2,4-difluorobencil)-12'-hidroxi-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida (B)

A una solución de (3'S,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-3.3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida (64,7 mg, 0,112 mmol) en tolueno (2 ml) se añadió TFA (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa, eluyendo con acetonitrilo al 10-90 % en agua para obtener el intermedio B. MS (m/z) 487,12 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,53 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,37 (td, J = 8,6, 6,3 Hz, 1H), 6,92 − 6,78 (m, 2H), 4,82 − 4,70 (m, 1H), 4,67 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 4,18 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 3,86 (dd, J = 14,9, 1,9 Hz, 1H), 3,72 (dd, J = 14,9, 2,7 Hz, 1H), 2,94 (d, J = 17,8 Hz, 1H), 2,53 (d, J = 17,7 Hz, 1H), 2,06 (s, 3H), 2,04 − 1,88 (m, 3H), 1,56 (dd, J = 14,3, 11,2 Hz, 1H), 1,32 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

Intermedio C: Síntesis de (3'S,5S,7'R)-N-(2,4-difluorobencil)-12'-hidroxi-3-metoxi-3'-metil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido [1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:



Etapa 1: Síntesis de (3'S,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-3-bromo-N-(2,4-difluorobencil)-3'-metil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

A una solución de (3S,7S)-12-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-3-metil-6-metileno-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (Intermedio A) (18,1 g, 34,8 mmol) en EtOAc (350 ml) a 0 °C se añadió oxima de dibromometanona (21,199 g, 105 mmol) seguido de carbonato de potasio (28,846 g, 209 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche antes de diluirla con agua (300 ml). Las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (200 ml), y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera,

se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice de fase normal, eluyendo con EtOAc/hexano al 0-80 % para proporcionar el compuesto del título. MS (m/z) 640,904 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10,41 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,89 (s, 1H), 7,54 − 7,21 (m, 7H), 7,13 − 7,05 (m, 1H), 5,30 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 5,04 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,72 − 4,54 (m, 3H), 3,75 − 3,62 (m, 2H), 3,39 (d, J = 17,6 Hz, 1H), 3,07 (d, J = 17,7 Hz, 1H), 1,92 − 1,73 (m, 3H), 1,41 (t, J = 12,9 Hz, 1H), 1,15 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

Etapa 2: Síntesis de (3'S,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-3-(metoxi)-3'-metil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

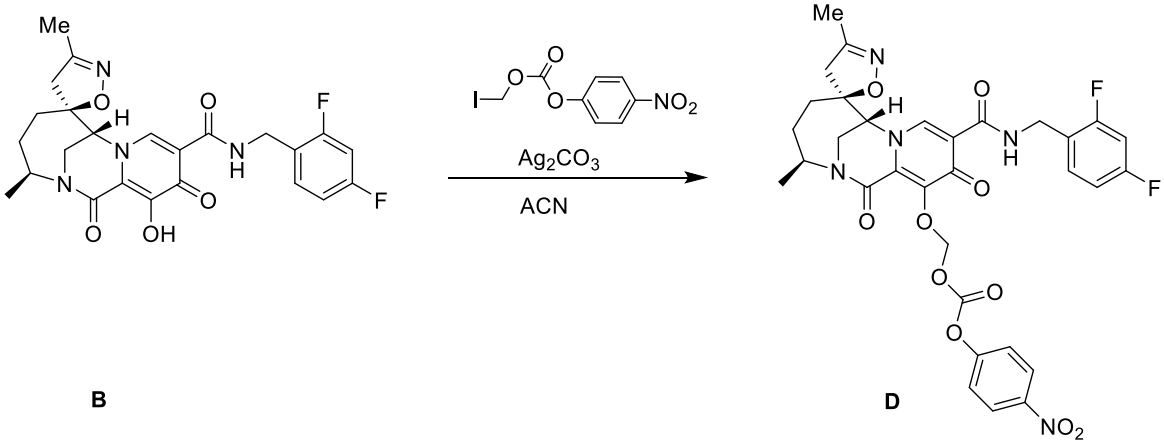
A una solución de (3'S,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-3-bromo-N-(2,4-difluorobencil)-3'-metil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida (23,2 g, 36,2 mmol) en MeOH (450 ml) y DMF (100 ml) a 55 °C se añadió carbonato de potasio (12,496 g, 90,4 mmol). La mezcla se agitó durante 3 horas y después se enfrió hasta temperatura ambiente. A esta mezcla agitada se añadió agua (1100 ml) y la agitación continuó durante 30 minutos. La mezcla se filtró y la torta de filtración se enjuagó con agua, se recogió y se secó para dar el compuesto del título. MS (m/z) 593,207 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10,41 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,73 (s, 1H), 7,53 − 7,48 (m, 2H), 7,47 − 7,30 (m, 4H), 7,25 (ddd, J = 10,5, 9,3, 2,6 Hz, 1H), 7,08 (tdd, J = 8,5, 2,6, 1,0 Hz, 1H), 5,30 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 5,03 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 4,73 − 4,63 (m, 2H), 4,63 − 4,49 (m, 2H), 3,82 (s,

3H), 3,65 (d, J = 2,0 Hz, 2H), 3,08 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 2,77 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 1,96 − 1,71 (m, 3H), 1,38 (dd, J = 15,5, 10,2 Hz, 1H), 1,15 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

Etapa 3: Síntesis de (3'S,5S,7'R)-N-(2,4-difluorobencil)-12'-hidroxi-3-metoxi-3'-metil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido [1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida (C):

A una solución de (3'S,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-3-metoxi-3'-metil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida (19 g, 32,1 mmol) en tolueno (64 ml) se añadió TFA (32 ml) a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. Los solventes se retiraron mediante evaporador rotativo. El residuo resultante se trató con EtOAc (60 ml) y se concentró, repitiendo tres veces. El residuo se agitó con una mezcla de tolueno (42 ml)/MeOH (42 ml)/EtOAc (42 ml) a 70 °C durante 1 hora y a temperatura ambiente durante 2 horas. Después se filtró la mezcla y la torta de filtración se enjuagó con EtOAc, se recogió y se secó para dar el compuesto del título. MS (m/z) 503,263 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10,99 (s, 1H), 10,34 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,42 (td, J = 8,7, 6,6 Hz, 1H), 7,25 (ddd, J = 10,5, 9,3, 2,6 Hz, 1H), 7,08 (tdd, J = 8,6, 2,6, 1,0 Hz, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,63 − 4,47 (m, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,80 − 3,67 (m, 2H), 2,93 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 2,70 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 1,95 − 1,76 (m, 3H), 1,41 − 1,31 (m, 1H), 1,19 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Intermedio D: Síntesis de (3'S,5S,7'R)-10’(2,4-difluorobencil)carbamoil)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonin]-12'-il)oxi)metil carbonato de (4-nitrofenilo):

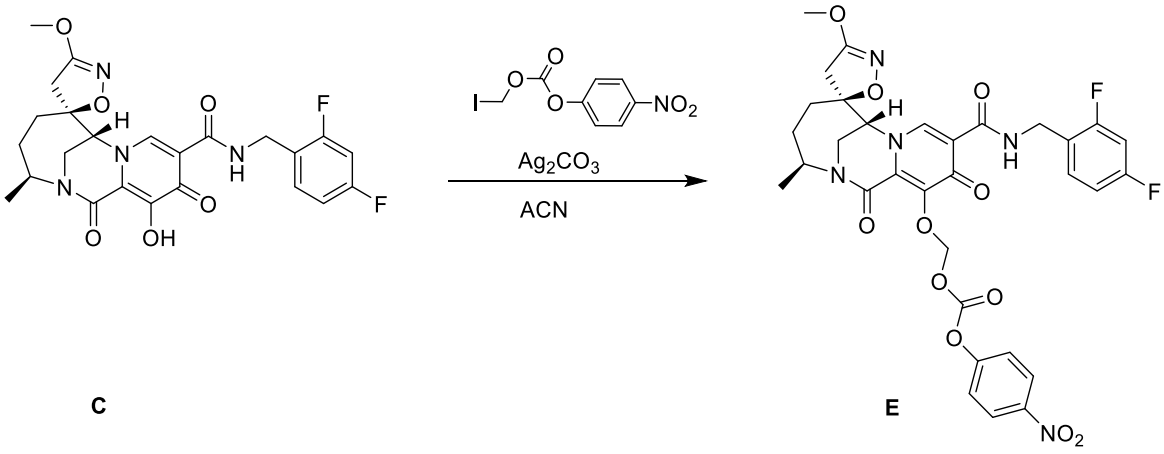


B **D**

(3'S,5S,7'R)-N-(2,4-difluorobencil)-12'-hidroxi-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida (Intermedio B, 3,06 g, 6,29 mol) y carbonato de yodometilo (4-nitrofenilo) (4,23 g, 13,1 mmol), preparado de acuerdo con WO2010011812, se mezclaron con acetonitrilo (73 ml). Se añadió Ag_2CO_3 (5,29 g, 19,2 mmol) en una porción. La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se filtró a través de celite. El filtrado se recogió y se concentró hasta secarse. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice con 0-20 % de MeOH en DCM para proporcionar el material crudo tras la concentración. Después, el producto crudo se disolvió en EtOAc (200 ml) y se trató con agua (200 ml) con agitación. La fase orgánica se separó, se secó sobre

Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se concentró para proporcionar el Intermedio D. Calculado para $C_{32}H_{29}F_2N_5O_{10}$: 681,19, MS encontrada (ESI+): 682,01 [M+H]+.

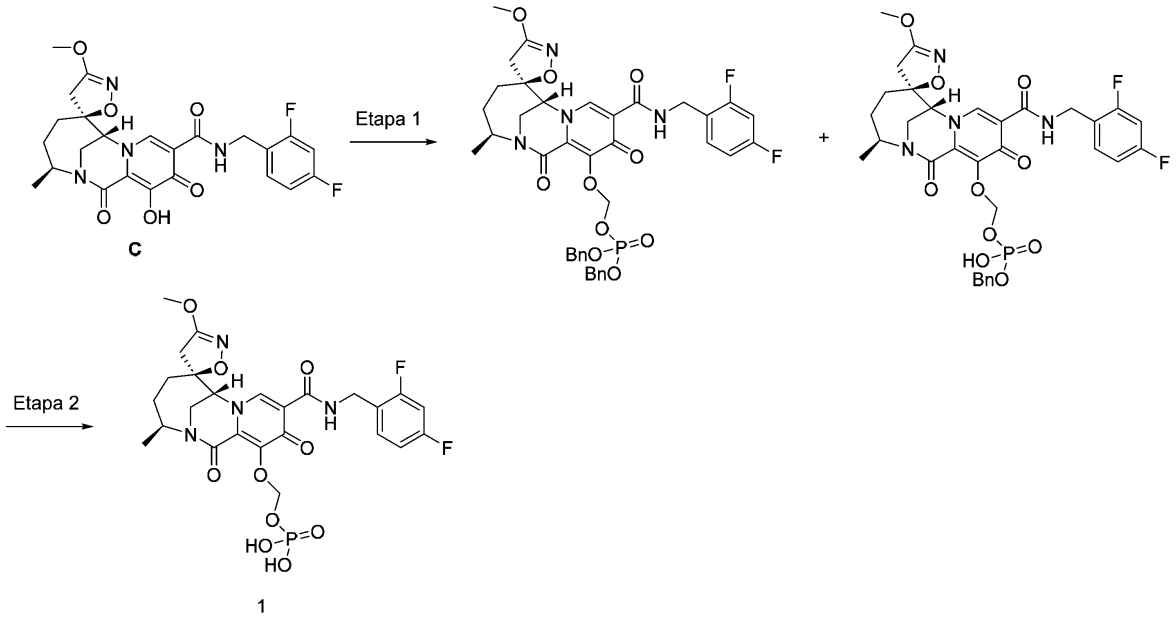
Intermedio E: Síntesis de (((3'S,5S,7'R)-10'(2,4-difluorobencil)carbamoil)-3'-metoxi-3'-metil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonin]-12'-il)oxi)carbonato de metilo (4-nitrofenilo):



C E

El compuesto del título se preparó siguiendo un método similar para el Intermedio D, excepto que se usó el Intermedio C en lugar del Intermedio B. LCMS-ESI+ (m/z): calculado H+ para C32H29F2N5O11, teórico:697,18, encontrado: 697,845.

Ejemplo 1: Síntesis de (((3'S,5S,7'R)-10'-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-3-metoxi-3'-metil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonin]-12'-il)oxi)metil fosfato de dihidrógeno (1):



Etapa 1: Síntesis de fosfato de ((((3'S,5S,7'R)-10'-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-3-metoxi-3'-metil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonin]-12'-il)oxi)metil)fosfato de dibencilo y ((((3'S,5S,7'R)-10'-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-3-metoxi-3'-metil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonin]-12'-il)oxi)metil)hidrógeno de bencilo:

A una solución de (3'S,5S,7'R)-N-(2,4-difluorobencil)-12'-hidroxi-3-metoxi-3'-metil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida (Intermedio C, 30 mg, 0,0597 mmol) en DMF (0,5 ml) a temperatura ambiente se añadió yoduro de tetrabutilamonio (14,7 mg, 0,0398 mmol) y carbonato de potasio (11,0 mg, 0,0796 mmol). La mezcla resultante se calentó a 63 °C. Se añadió clorometil fosfato de dibencilo (19,5 mg, 0,0597 mmol) a la mezcla caliente y la mezcla recién formada

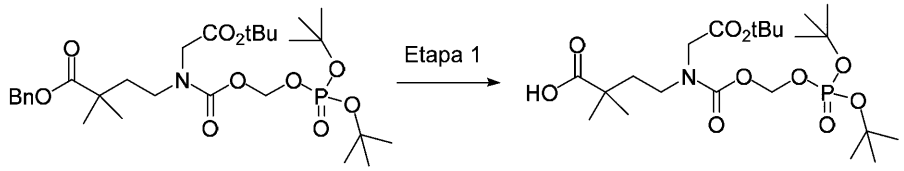
se agitó durante 30 minutos. Después, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. El licor madre se purificó mediante cromatografía preparativa de fase inversa, las fracciones con la masa deseada se agruparon y se liofilizaron. LCMS-ESI+ (m/z): calculado H+ para C39H39F2N4O10P, teórico: 792,24, encontrado: 792,697. LCMS-ESI+ (m/z): calculado H+ para C32H33F2N4O10P, teórico:702,19, encontrado: 702,722.

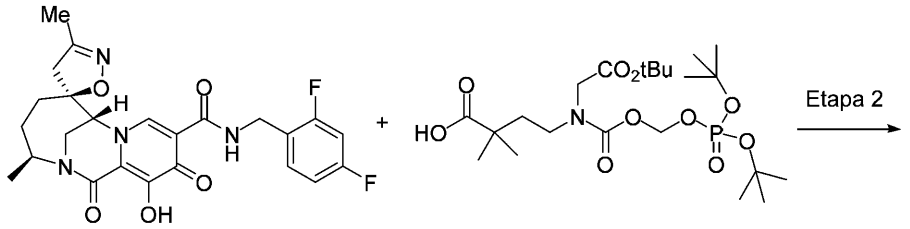
Etapa 2: Síntesis de (((3'S,5S,7'R)-10'-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-3-metoxi-3'-metil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonin]-12'-il)oxi)metil fosfato de dihidrógeno (1):

La mezcla de ((((3'S,5S,7'R)-10'-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-3-metoxi-3'-metil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonin]-12'-il)oxi)metil)fosfato de dibencilo y ((((3'S,5S,7'R)-10'-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-3-metoxi-3'-metil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonin]-12'-il)oxi)metil) fosfato de hidrógeno bencílico se disolvió en THF (10 ml) a temperatura ambiente. Se añadió óxido de platino (6,0 mg) y la mezcla resultante se desgasificó y se lavó con nitrógeno tres veces. Después, la mezcla de reacción se desgasificó y se lavó con hidrógeno tres veces antes de hidrogenarse bajo un globo de hidrógeno durante 45 minutos. Después, la reacción se desgasificó y se lavó con nitrógeno, se filtró y se concentró. El residuo se redisolvió en DMF, se filtró y se purificó mediante cromatografía preparativa de fase inversa (5-100 % MeCN/H_2O con 0,1 % de TFA). 1H NMR (400 MHz, acetonitrilo-d3) δ 9,85 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,68 (s, 1H), 7,50 − 7,38 (m, 1H), 7,03 − 6,92 (m, 2H), 5,70 − 5,57 (m,

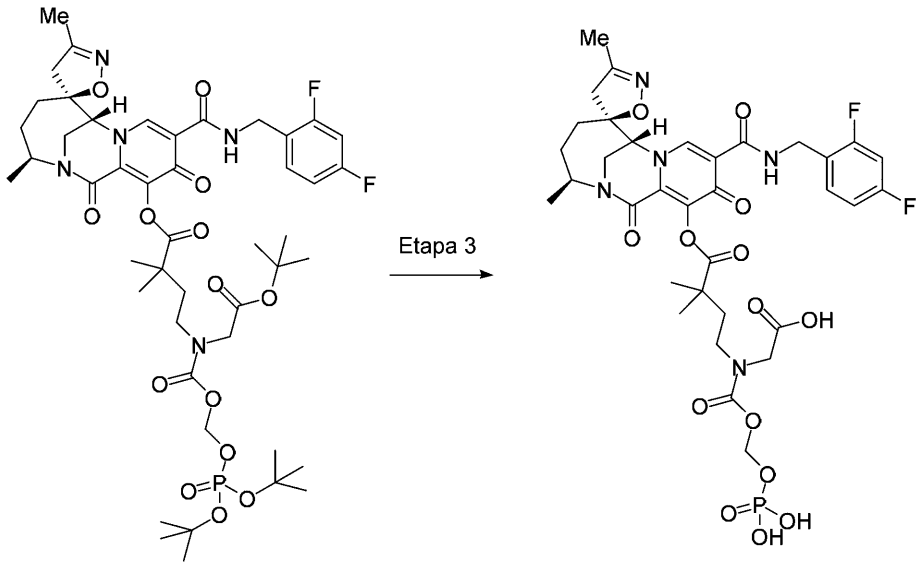
2H), 4,86 − 4,72 (m, 1H), 4,61 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 4,49 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,80 − 3,69 (m, 2H), 2,98 (d, J = 17,3 Hz, 1H), 2,70 (d, J = 17,3 Hz, 1H), 2,07 − 1,81 (m, 3H), 1,60 - 1,48 (m, 1H), 1,23 (d, J = 6,7 Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): calculado H+ para C25H27F2N4O10P, teórico: 612,14, encontrado: 612,662.

Ejemplo 2: Síntesis de N-(4-(((3'S,5S,7'R)-10'-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonin]-12'-il)oxi)-3,3-dimetil-4-oxobutil)-N-(((fosfonooxi)metoxi)carbonil)glicina (2):





B



2

Etapa 1: Síntesis de ácido 4-((2-(terc-butoxi)-2-oxoetil)((((di-terc-butoxifosforil)oxi)metoxi)carbonil)amino)-2,2-dimetilbutanoico:

La solución de 4-((2-(terc-butoxi)-2-oxoetil)((((di-terc-butoxifosforil)oxi)metoxi)carbonil)amino)-2,2-dimetilbutanoato de bencilo (preparada de acuerdo con WO2023102239) (200 mg, 0,332 mmol) en MeOH (20,0 ml) a temperatura ambiente se trató con óxido de platino (20,0 mg, 0,088 mmol). La mezcla resultante se desgasificó y se lavó con nitrógeno tres veces, y después se desgasificó y se lavó con hidrógeno tres veces antes de que se hidrogenara en un globo de hidrógeno durante 4 horas. Después, la reacción se desgasificó y se lavó con nitrógeno, se diluyó con DCM, se filtró y se concentró y se usó directamente en la siguiente etapa. LCMS-ESI+ (m/z): calculado H+ para C22H42NO10P, teórico: 511,25, encontrado: 511,512.

Etapa 2: Síntesis de (3'S,5S,7'R)-10-((2,4-difluorobencil)-carbamoil)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonin]-12'-il 4-((2-(terc-butoxi)-2-oxoetil)((((di-terc-butoxifosforil)oxi)metoxi)carbonil)amino)-2,2-dimetilbutanoato:

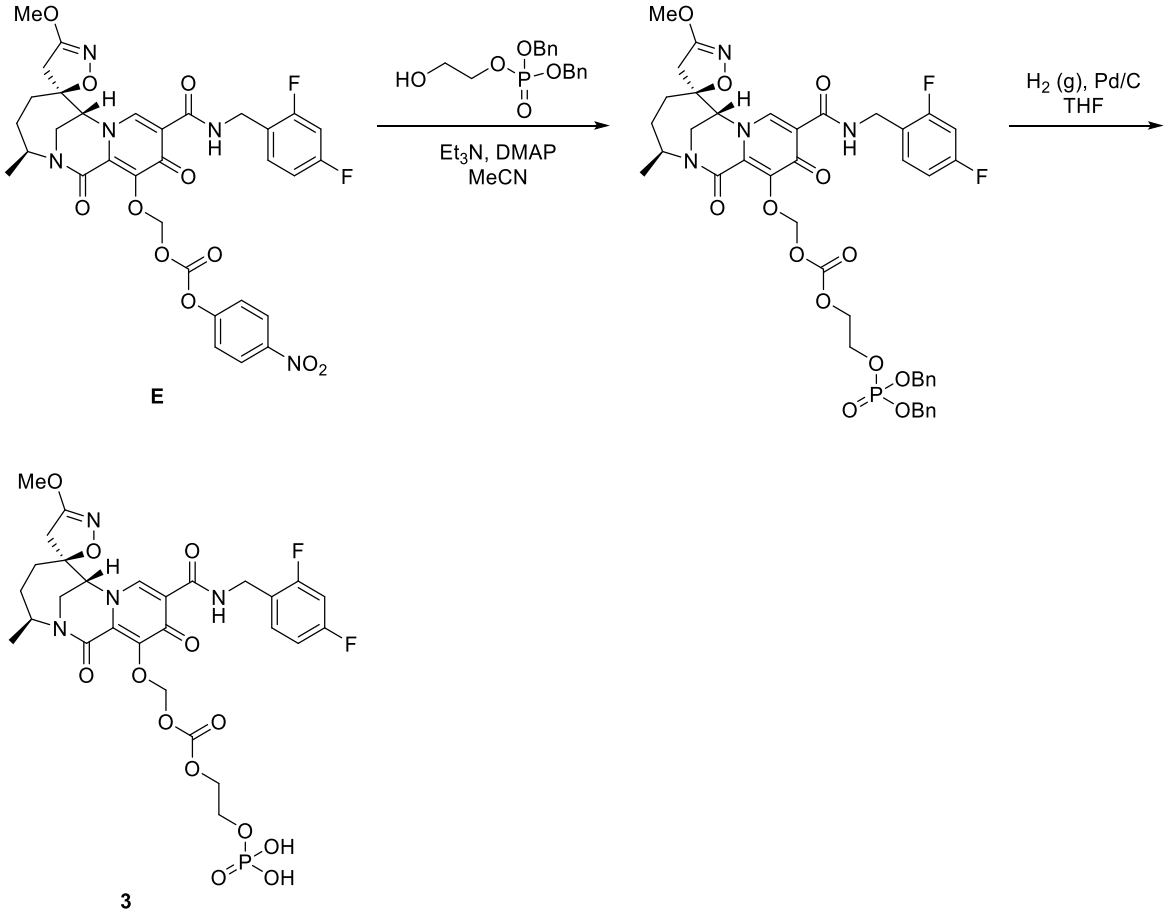
A una mezcla de (3'S,5S,7'R)-N-(2,4-difluorobencil)-12'-hidroxi-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida (Intermedio B, 60 mg, 0,123 mmol) y ácido 4-((2-(terc-butoxi)-2-oxoetil)((((di-terc-butoxifosforil)oxi)metoxi)carbonil)amino)-2,2-dimetilbutanoico (75,7 mg, 0,148 mmol) en DMF (0,5 ml) a temperatura ambiente se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (30,6 mg, 0,16 mmol), DMAP (19,6 mg, 0,16 mmol) y trietilamina (25,0 mg, 0,247 mmol). Después de agitar

durante 16 horas, la reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl acuoso 0,5 N, agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, se concentró y se purificó mediante cromatografía de fase normal. MS (m/z) 979,529 [M]+.

Etapa 3: Síntesis de N-(4-(((3'S,5S,7'R)-10'-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonin]-12'-il)oxi)-3,3-dimetil-4-oxobutil)-N-(((fosfonooxi)metoxi)carbonil)glicina (2):

(3'S,5S,7'R)-10'-((2,4-difluorobencil)-carbamoil)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonin]-12'-il 4-((2-(terc-butoxi)-2-oxoetil)((((di-terc-butoxifosforil)oxi)metoxi)carbonil)amino)-2,2-dimetilbutanoato (60 mg) se disolvió en DCM (3,0 ml) a temperatura ambiente y se trató con TFA (1,0 ml) lentamente. Después de agitar durante 30 minutos, la reacción se concentró, se disolvió en DMF, se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (5-100 % MeCN/H_2O con 0,1 % de TFA) para obtener el compuesto del título. 1H NMR (400 MHz, acetona-d6) δ 10,23 (s, 1H), 8,68 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,48 (td, J = 8,6, 6,2 Hz, 1H), 7,09 − 6,89 (m, 2H), 5,72 − 5,53 (m, 2H), 4,86 − 4,72 (m, 1H), 4,72 − 4,55 (m, 3H), 4,36 − 4,13 (m, 2H), 4,07− 3,77 (s, 2H), 3,74 − 3,44 (m, 2H), 3,29 − 3,16 (m, 1H), 2,85− 2,69 (s, 1H), 2,01 (s, 5H), 1,97 − 1,83 (m, 3H), 1,67 − 1,43 (m, 1H), 1,36 (s, 6H), 1,26 (d, J = 6,6 Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): calculado H+ para C34H40F2N5O14P, teórico: 811,23, encontrado: 811,769.

Ejemplo 3: Preparación de (2-(fosfonooxi)etil) carbonato de (((3'S,5S,7'R)-10'-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-3-metoxi-3'-metil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonin]-12'-il)oxi)metilo (3):



Etapa 1: Preparación de ((((3'S,5S,7'R)-10'-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-3-metoxi-3'-metil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonin]-12'-il)oxi)metil) carbonato de 2-((bis(benciloxi)fosforil)oxi)etilo:

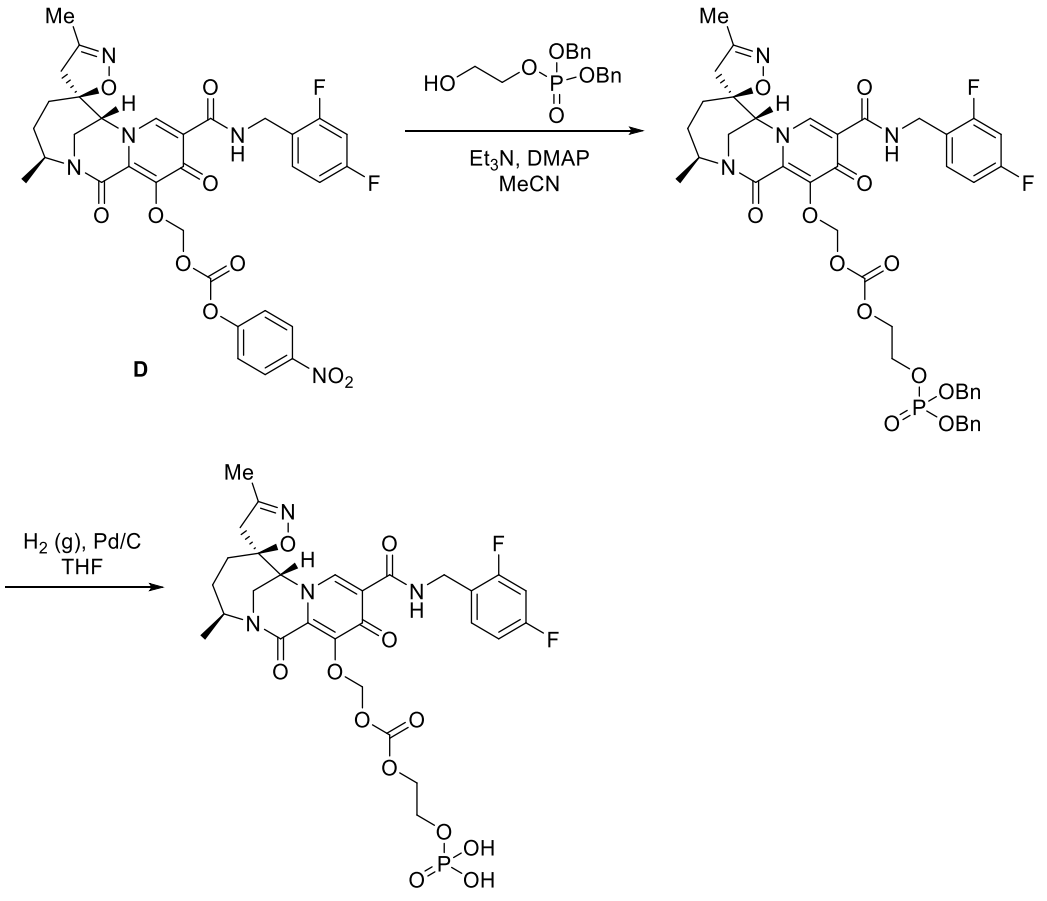
A una solución de (4-nitrofenil) carbonato de (((3'S,5S,7'R)-10'-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-3-metoxi-3'-metil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonin]-12'-il)oxi)metilo (Intermedio E) (11,9 g, 17,1 mmol) en MeCN (250 ml) se añadió Et_3N (7,13 ml, 51,2 mmol) y DMAP (0,208 g, 1,71 mmol), seguido de (2-hidroxietil)fosfato de dibencilo (16,5 g, 51,2 mmol), preparado de acuerdo con WO2010039474. La mezcla de reacción se dejó para agitar a temperatura ambiente durante 16 horas y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (0-100 % de EtOAc/hexano después 0-20 % de MeOH/DCM y nuevamente usando 50-100 % de EtOAc/hexano) para obtener el compuesto del título. MS (m/z) 880,82 [M+H]+.

Etapa 2: Preparación de (2-(fosfonooxi)etil) carbonato de (((3'S,5S,7'R)-10'-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-3-metoxi-3'-metil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonin]-12'-il)oxi)metilo (3):

A una solución de ((((3'S,5S,7'R)-10'-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-3-metoxi-3'-metil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonin]-12'-il)oxi)metil)carbonato de 2-((bis(benciloxi)fosforil)oxi)etilo (6,90 g, 7,83 mmol) en THF (500 ml) se añadió 10 % de Pd/C (0,834 g, 0,783 mmol). El matraz se evacuó y se volvió a llenar con gas de hidrógeno (2x), después se roció con hidrógeno durante 2 min. La mezcla de reacción se dejó para agitar bajo una atmósfera de globo de hidrógeno durante 4 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se concentró. El residuo se disolvió en 1:1 MeCN/agua y se liofilizó para obtener el compuesto del título. MS (m/z) 700,90

[M+H]+. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,26 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,74 (s, 1H), 7,41 (t, J = 8,7, 6,7 Hz, 1H), 7,24 (td, J = 9,9, 2,6 Hz, 1H), 7,07 (td, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 5,80 = (d, J = 6,3 Hz, 1H), 5,64 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,62 (dq, J = 14,5, 6,9 Hz, 1H), 4,55 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 4,23 (q, J = 4,3 Hz, 2H), 4,00 (dt, J = 7,1, 4,7 Hz, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,75− 3,59 (m, 2H), 3,05 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 2,75 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 1,98 − 1,65 (m, 3H), 1,37− 1,29 (m, 1H), 1,15 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

Ejemplo 4: Preparación de (2-(fosfonooxi)etil) carbonato de (((3'S,5S,7'R)-10'-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonin]-12'-il)oxi)metilo (4):



Etapa 1: Preparación de ((((3'S,5S,7'R)-10'-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonin]-12'-il)oxi)metil)carbonato de 2-((bis(benciloxi)fosforil)oxi)etilo:

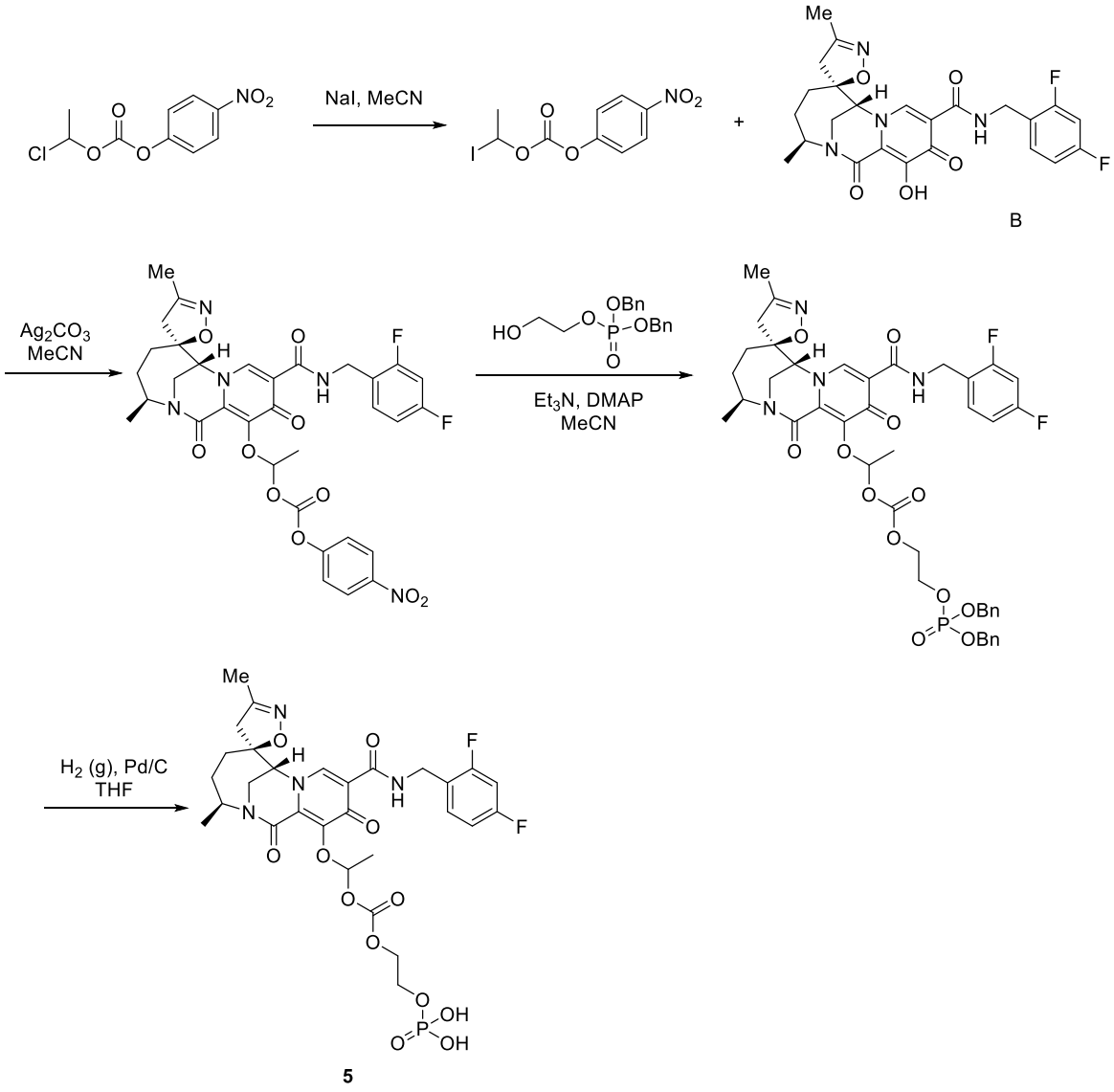
A una solución de (((3'S,5S,7'R)-10'-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonin]-12'-il)oxi)metil carbonato de (4-nitrofenilo) (Intermedio D) (2,50 g, 3,67 mmol) en MeCN (95 ml) se añadió Et_3N (2,56 ml, 18,3 mmol) y DMAP (0,045 g, 0,367 mmol) y (2-hidroxietil)fosfato de dibencilo (2,36 g, 7,34 mmol), preparado de acuerdo con WO2010039474. La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 16 horas, después se diluyó con EtOAc y se inactivó con una solución de $NaHCO_3$. Las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (20-100 % de EtOAc/hexano) y HPLC preparativa de fase inversa (5-100 % de MeCN/H2O) para obtener el compuesto del título. MS (m/z) 864,87 [M+H]+.

Etapa 2: Preparación de (2-(fosfonooxi)etil) carbonato de (((3'S,5S,7'R)-10'-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonin]-12'-il)oxi)metilo (4):

A una solución de ((((3'S,5S,7'R)-10'-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-

[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonin]-12'-il)oxi)metil) carbonato de 2-((bis(benciloxi)fosforil)oxi)etilo (0,336 g, 0,389 mmol) en THF (42 ml) se añadió 5 % de Pd/C (0,083 g, 0,039 mmol). El matraz se evacuó y se volvió a llenar con gas de hidrógeno (2x), después se roció con hidrógeno durante 2 min. La mezcla de reacción se dejó para agitar bajo una atmósfera de globo de hidrógeno durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se concentró. El residuo se disolvió en 1:1 MeCN/agua y se liofilizó para obtener el compuesto del título. MS (m/z) 684,82 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,27 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,70 (s, 1H), 7,42 (td, J = 8,7, 6,6 Hz, 1H), 7,24 (ddd, J = 10,5, 9,3, 2,6 Hz, 1H), 7,07 (ddd, J = 10,3, 8,2, 2,6 Hz, 1H), 5,81 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 5,65 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,64 (d, J = 11,0 Hz, 2H), 4,59 − 4,46 (m, 2H), 4,22 (q, J = 4,3 Hz, 2H), 3,99 (dd, J = 7,2, 4,5 Hz, 2H), 3,76 − 3,61 (m, 2H), 3,00 (d, J = 17,5 Hz, 1H), 2,63 (d, J = 17,6 Hz, 1H), 1,94 (s, 3H), 1,89 − 1,67 (m, 3H), 1,35 − 1,22 (m, 1H), 1,15 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

Ejemplo 5: Preparación de (2-(fosfonooxi)etil) carbonato de 1-(((3'S,5S,7'R)-10'-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonin]-12'-il)oxi)etilo (5):



Etapa 1: Preparación de (4-nitrofenil) carbonato de 1-yodoetilo:

A una solución de (4-nitrofenil) carbonato de 1-cloroetilo (2,00 g, 8,14 mmol) en MeCN (16 ml) se añadió yoduro de sodio (8,54 g, 57,0 mmol) y se calentó a 50 °C. Después de 16 horas, la mezcla se concentró y se suspendió in EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, $Na_2S_2O_3$, $NaHCO_3$ (2x) y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para producir un residuo,

que se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (0-100 % de EtOAc/hexano) para obtener el compuesto del título. MS (m/z) 336,02 [M]+.

Etapa 2: Preparación de (4-nitrofenil) carbonato de 1-(((3'S,5S,7'R)-10'-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonin]-12'-il)oxi)etilo:

A una solución de (4-nitrofenil) carbonato de 1-yodoetilo (0,831 g, 2,47 mmol) en MeCN (10 ml) se añadió (3'S,5S,7'R)-N-(2,4-difluorobencil)-12'-hidroxi-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida (Intermedio B, 0,400 g, 0,822 mmol) y carbonato de plata (0,680 g, 2,47 mmol). La mezcla se agitó a 50 °C durante 16 horas y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (10-100 % de MeCN/H_2O que contenía 0,1 % de TFA) para obtener el compuesto del título. MS (m/z) 695,39 [M]+.

Etapa 3: Preparación de (1-(((3'S,5S,7'R)-10'-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonin]-12'-il)oxi)etil) carbonato de 2-((bis(benciloxi)fosforil)oxi)etilo:

A una solución de 1-(((3'S,5S,7'R)-10'-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonin]-12-il)oxi)etil carbonato de (4-nitrofenilo) (0,171 g, 0,246 mmol) en MeCN (10 ml) se añadió secuencialmente (2-

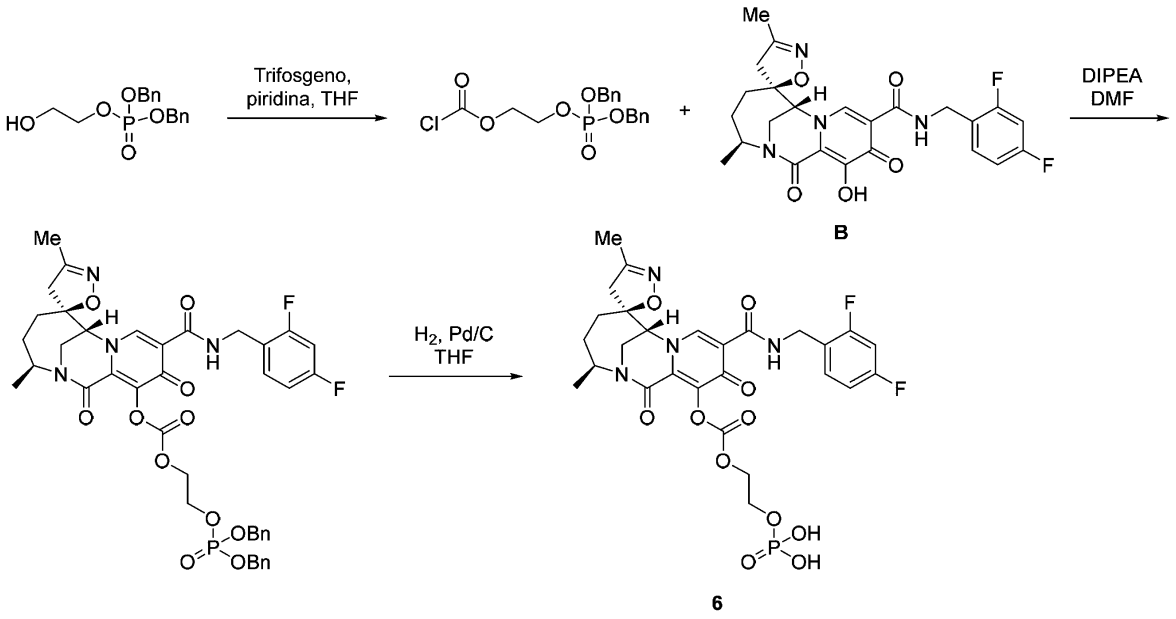
hidroxietil)fosfato de dibencilo (0,238 g, 0,737 mmol) preparado de acuerdo con WO2010039474, Et_3N (0,10 ml, 0,737 mmol) y DMAP (0,003 g, 0,025 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y se concentró. El residuo se redisolvió en MeCN y se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (10-100 % de MeCN/agua con 0,1 % de TFA) para obtener el compuesto del título. MS (m/z) 878,71 [M+H]+.

Etapa 4: Preparación de (2-(fosfonooxi)etil) carbonato de 1-(((3'S,5S,7'R)-10'-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonin]-12'-il)oxi)etilo (5):

A una solución de 2-((bis(benciloxi)fosforil)oxi)etil carbonato de (1-(((3'S,5S,7'R)-10'-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonin]-12'-il)oxi)etil) (0,070 g, 0,080 mmol) en THF (5 ml) se añadió 10 % de Pd/C (0,008 g, 0,008 mmol). El matraz se evacuó y se volvió a llenar con gas de hidrógeno (2x), después se roció con hidrógeno durante 2 min. La mezcla de reacción se dejó para agitar bajo una atmósfera de globo de hidrógeno durante 4 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se concentró. El residuo se disolvió en 1:1 MeCN/agua y se liofilizó para obtener el compuesto del título. MS (m/z) 698,80 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,28 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,70 (s, 1H), 7,42 (td, J = 8,6, 6,5 Hz, 1H), 7,29 − 7,18 (m, 1H), 7,07 (td, J = 8,6, 2,7 Hz, 1H), 6,50 (q, J = 5,2 Hz, 1H), 4,71 − 4,60 (m, 2H), 4,60 − 4,48 (m, 2H), 4,11 (dt, J = 10,6, 5,1 Hz, 1H), 4,07 − 4,01 (m, 1H), 3,94 (dd, J = 7,1, 4,6 Hz, 2H), 3,81 (dt, J = 7,4, 5,4 Hz, 1H), 3,53 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 2,97 (d, J

= 17,5 Hz, 1H), 2,58 (d, J = 17,3 Hz, 1H), 1,95 (d, J = 3,4 Hz, 3H), 1,87 − 1,73 (m, 3H), 1,60 (d, J = 5,3 Hz, 3H), 1,19 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 1,14 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

Ejemplo 6: Preparación de (2-(fosfonooxi)etilo) carbonato de (3'S,5S,7'R)-10'-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonin]-12'-ilo (6):



Etapa 1: Preparación de carbonocloridato de 2-((bis(benciloxi)fosforil)oxi)etilo:

A una solución de trifosgeno (0,034 g, 0,116 mmol) en THF (1,5 ml) se añadió piridina (0,024 ml, 0,303 mmol) y la suspensión se enfrió hasta 0 °C. A esta mezcla se añadió una solución de fosfato de dibencilo (2-hidroxietilo) (0,075 g, 0,233 mmol), preparado de acuerdo con WO2010039474, en THF (1,5 ml). La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas.

La reacción de reacción se filtró a través de Celite que se enjuaga con DCM. El filtrado orgánico se lavó con HCl 1 N, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para obtener el compuesto del título. MS (m/z) 366,80 [M+H2O−Cl]+.

Etapa 2: Preparación de ((3'S,5S,7'R)-10'-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonin]-12'-il) carbonato de 2-((bis(benciloxi)fosforil)oxi)etilo:

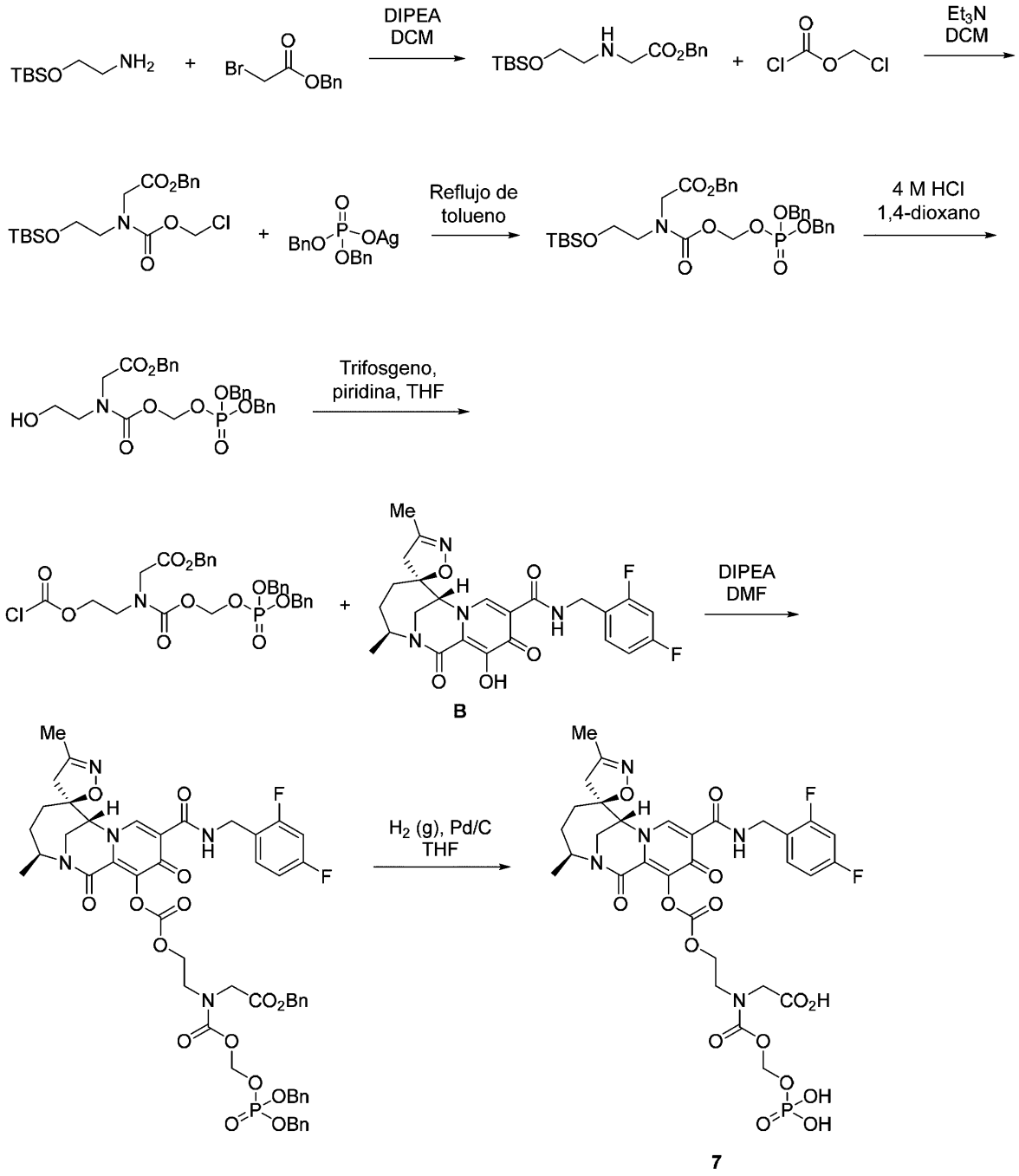
A una solución de (3'S,5S,7'R)-N-(2,4-difluorobencil)-12'-hidroxi-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida (Intermedio B, 0,075 g, 0,154 mmol) y DIPEA (0,081 ml, 0,463 mmol) en DMF(1 ml) se añadió carbonoclorhidato de 2-((bis(benciloxi)fosforil)oxi)etilo (0,089 g, 0,231 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. Se añadieron porciones adicionales de carbonocloridato de 2-((bis(benciloxi)fosforil)oxi)etilo (0,089 g, 0,231 mmol) y DIPEA (0,081 ml, 0,463 mmol) y se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con 5 % de LiCl (ac.), agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para obtener un residuo, que se purificó mediante cromatografía de columna (0-100 % de EtOAc/hexano) y HPLC preparativa de fase inversa (5-100 % de MeCN/agua) para obtener el compuesto del título. MS (m/z) 834,89 [M+H]+.

Etapa 3: Preparación de (2-(fosfonooxi)etilo) carbonato de (3'S,5S,7'R)-10'-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-

tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonin]-12'-ilo (6):

A una solución de 2-((bis(benciloxi)fosforil)oxi)etil carbonato de ((3'S,5S,7'R)-10'-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonin]-12'-il) (0,014 g, 0,017 mmol) en THF (2 ml) se añadió 5 % de Pd/C (0,004 g, 0,002 mmol). El vial se evacuó y se volvió a llenar con gas de hidrógeno (2x), después se roció con gas de hidrógeno durante 2 min. La mezcla de reacción se dejó para agitar bajo una atmósfera de globo de hidrógeno durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, que se enjuaga con THF, y se concentró. El residuo se disolvió en 1:1 MeCN/agua y se liofilizó para obtener el compuesto del título. MS (m/z) 654,99 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,12 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,85 (s, 1H), 7,47 − 7,37 (m, 1H), 7,25 (td, J = 10,0, 2,6 Hz, 1H), 7,14 − 7,02 (m, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,56 (dq, J = 15,3, 9,0, 7,7 Hz, 3H), 4,39 − 4,26 (m, 2H), 4,05 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 3,83 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 3,71 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 3,03 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 2,67 (d, J = 17,7 Hz, 1H), 1,95 (s, 3H), 1,78 (d, J = 19,4 Hz, 3H), 1,30 − 1,24 (m, 1H), 1,17 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

Ejemplo 7: Preparación de N-(2-(((((3'S,5S,7'R)-10'-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonin]-12'-il)oxi)carbonil)oxi)etil)-N-(((fosfonooxi)metoxi)carbonil)glicina (7):



Etapa 1: Preparación de (2-((terc-butildimetilsilil)oxi)etil)glicinato de bencilo:

A una solución agitada de 2-((terc-butildimetilsilil)oxi)etan-1-amina (100 g, 571,4 mmol) en DCM (3,0 l) a 0 °C bajo argón se añadió 2-bromoacetato de bencilo (64,85 g, 285,7 mmol) seguido de DIPEA (81,0 g, 628,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de

reacción se diluyó con DCM y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (10-15 % de EtOAc en éter de pet) para obtener el compuesto del título. MS (m/z) 324,25 [M+H]+.

Etapa 2: Preparación de N-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)etil)-N-((clorometoxi)carbonil)glicinato de bencilo:

A una solución agitada de (2-((terc-butildimetilsilil)oxi)etil)glicinato de bencilo (80 g, 247,6 mmol) en DCM (2,4 l) a 0 °C bajo argón se añadió cloroformiato de clorometilo (41,5 g, 321,9 mmol) seguido de Et_3N (62,5 g, 619 mmol). La mezcla se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (20-30 % de EtOAc en éter de pet) para obtener el compuesto del título. MS (m/z) 416,56 [M+H]+.

Etapa 3: Preparación de N-((((bis(benciloxi)fosforil)oxi)metoxi)carbonil)-N-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)etil)glicinato de bencilo:

A una solución agitada de N-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)etil)-N-((clorometoxi)carbonil)glicinato de bencilo (20 g, 48,08 mmol) en tolueno (200 ml) a temperatura ambiente bajo argón se añadió dibencilfosfato de plata (37 g, 96,08 mmol) bajo argón. La mezcla se agitó a reflujo durante 16 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se filtró, enjuagando los sólidos con tolueno (5V). El filtrado se concentró a presión reducida y se purificó

mediante cromatografía de columna en gel de sílice (20-30 % de EtOAc en éter de pet) para obtener el compuesto del título. MS (m/z) 658,21 $[M+H]^+$.

Etapa 4: Preparación de N-((((bis(benciloxi)fosforil)oxi)metoxi)carbonil)-N-(2-hidroxietil)glicinato de bencilo:

A una solución agitada de N-((((bis(benciloxi)fosforil)oxi)metoxi)carbonil)-N-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)etil)glicinato de bencilo (13 g, 19,76 mmol) en 1,4-dioxano (390 ml) a 0 °C bajo argón se añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (9,8 ml, 39,2 mmol) bajo argón. La mezcla se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (50 % de EtOAc en éter de pet). Las fracciones puras se recolectaron y se concentraron bajo presión reducida. El material se trituró con n-pentano, se filtró y se secó al vacío para obtener el compuesto del título. MS (m/z) 544,25 [M+H]+.

Etapa 5: Preparación de N-((((bis(benciloxi)fosforil)oxi)metoxi)carbonil)-N-(2-((clorocarbonil)oxi)etil)glicinato de bencilo:

A una solución de trifosgeno (0,409 g, 1,38 mmol) en THF (12 ml) se añadió piridina (0,289 ml, 3,59 mmol) y la suspensión se enfrió hasta 0 °C. A esto se añadió una solución de N-((((bis(benciloxi)fosforil)oxi)metoxi)carbonil)-N-(2-hidroxietil)glicinato de bencilo (1,50 g, 2,76 mmol) en THF (12 ml). La suspensión se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se enjuaga con DCM. El filtrado orgánico se lavó con HCl 1 N, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. MS (m/z) 605,70 [M+H]+.

Etapa 6: Preparación de N-((((bis(benciloxi)fosforil)oxi)metoxi) carbonil)-N-(2-(((((3'S,5S,7'R)-10'-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonin]-12'-il)oxi)carbonil)oxi)etil)glicinato de bencilo:

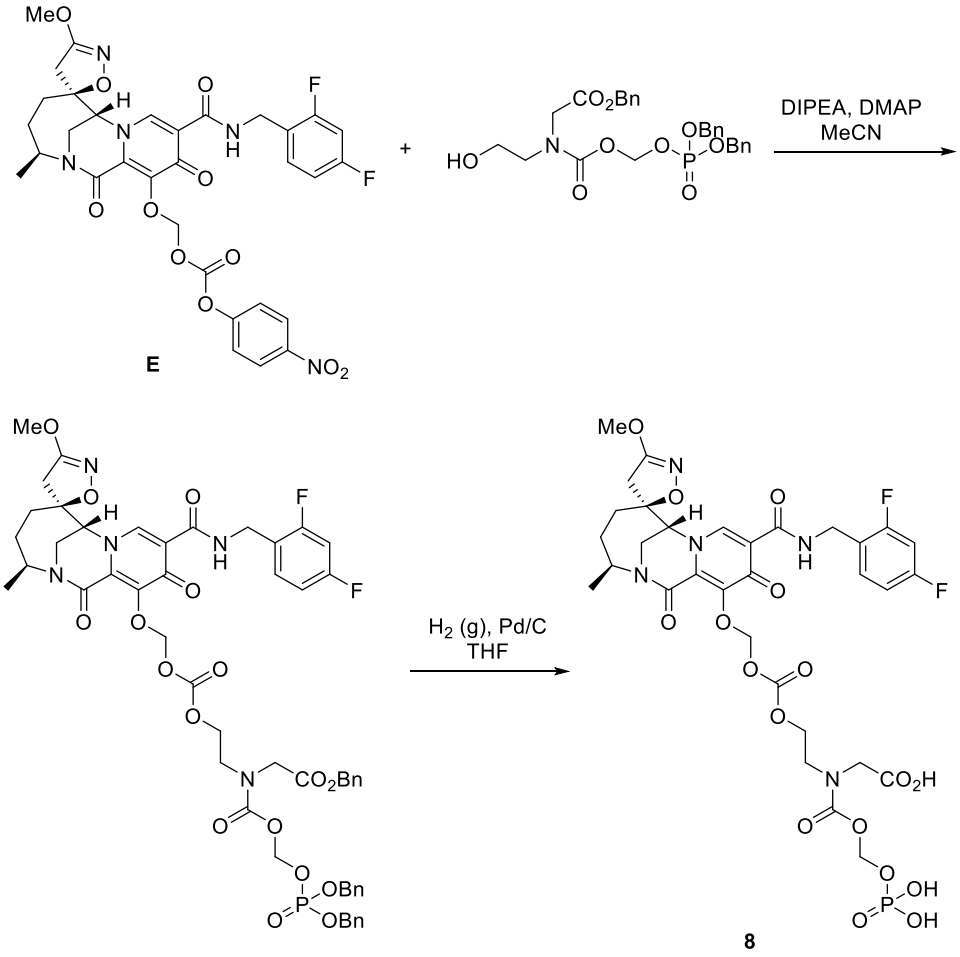
A una suspensión de (3'S,5S,7'R)-N-(2,4-difluorobencil)-12'-hidroxi-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida (Intermedio B, 0,895 g, 1,84 mmol) y DIPEA (0,96 ml, 5,52 mmol) en DMF(8 ml) se añadió N-((((bis(benciloxi)fosforil)oxi)metoxi)carbonil)-N-(2-((clorocarbonil)oxi)etil)glicinato de bencilo (1,67 g, 2,76 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con 5 % de LiCl (ac.), agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para obtener un residuo, que se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (0-100 % de EtOAc/hexano). Después, el residuo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (5-100 % de MeCN/agua) para obtener el compuesto del título. MS (m/z) 1055,96 [M+H]+.

Etapa 7: Preparación de N-(2-(((((3'S,5S,7'R)-10'-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonin]-12'-il)oxi)carbonil)oxi)etil)-N-(((fosfonooxi)metoxi)carbonil)glicina (7):

A una solución de N-((((bis(benciloxi)fosforil)oxi)metoxi)carbonil)-N-(2-(((((3'S,5S,7'R)-10'-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-

a][1,4]diazonin]-12'-il)oxi)carbonil)oxi)etil)glicinato de bencilo (1,32 g, 1,25 mmol) en THF (100 ml) se añadió 10 % de Pd/C (0,133 g, 0,125 mmol). El matraz se evacuó y se volvió a llenar con gas de hidrógeno (2x), después se roció con hidrógeno durante 2 min. La mezcla de reacción se dejó para agitar bajo una atmósfera de globo de hidrógeno durante 4 horas. La mezcla de reacción se filtró, se enjuagó con THF, y se concentró para obtener el compuesto del título. MS (m/z) 785,88 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,12 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,85 (s, 1H), 7,42 (td, J = 8,7, 6,5 Hz, 1H), 7,25 (ddd, J = 10,4, 9,3, 2,6 Hz, 1H), 7,08 (td, J = 8,7, 2,7 Hz, 1H), 5,54 − 5,38 (m, 2H), 4,72 (s, 1H), 4,56 (qt, J = 14,9, 6,7 Hz, 3H), 4,32 (dt, J = 14,7, 5,8 Hz, 2H), 4,04 (d, J = 25,5 Hz, 2H), 3,82 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 3,71 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 3,67 − 3,51 (m, 2H), 3,03 (d, J = 17,5 Hz, 1H), 2,66 (d, J = 17,5 Hz, 1H), 1,95 (s, 3H), 1,87 − 1,72 (m, 3H), 1,25 (dd, J = 15,8, 9,3 Hz, 1H), 1,17 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

Ejemplo 8: Preparación de N-(2-((((((3'S,5S,7'R)-10'-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-3-metoxi-3'-metil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonin]-12'-il)oxi)metoxi)carbonil)oxi)etil)-N-(((fosfonooxi)metoxi)carbonil)glicina (8):



Etapa 1: Preparación de N-((((bis(benciloxi)fosforil)oxi)metoxi) carbonil)-N-(2-((((((3'S,5S,7'R)-10'-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-3-metoxi-3'-metil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonin]-12'-il)oxi)metoxi)carbonil)oxi)etil)glicinato de bencilo:

A una solución de (((3'S,5S,7'R)-10'-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-3-metoxi-3'-metil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonin]-12'-il)oxi)metil carbonato de (4-nitrofenilo) (Intermedio E, 0,100 g, 0,143 mmol) en MeCN (2 ml) se añadió Et_3N (0,060 ml, 0,430 mmol) y DMAP (0,002 g, 0,014 mmol), seguido de N-

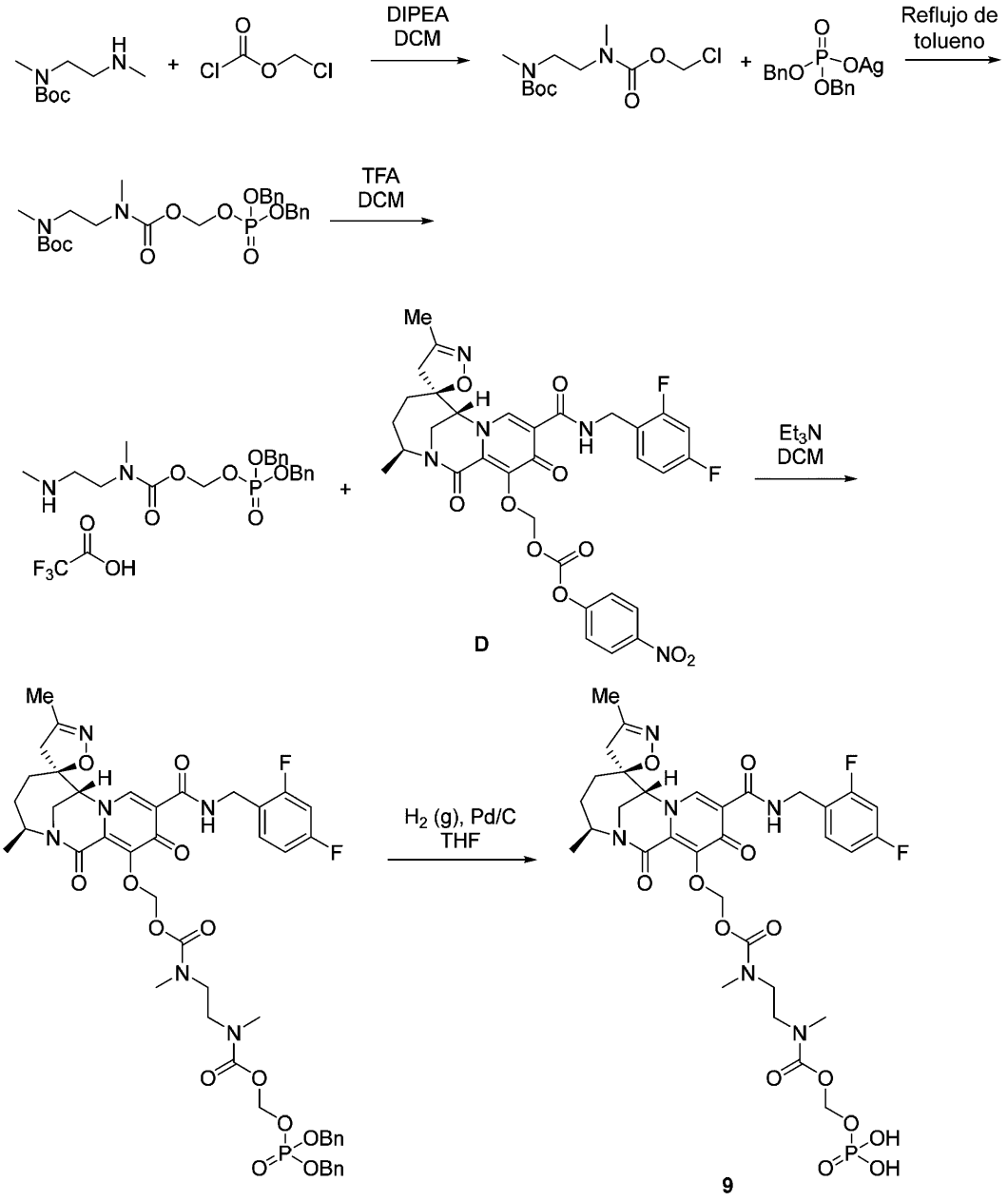
((((bis(benciloxi)fosforil)oxi)metoxi)carbonil)-N-(2-hidroxietil)glicinato de bencilo (0,234 g, 0,430 mmol), preparado de acuerdo con la Etapa 4 del Ejemplo 7. La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 16 horas y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (0-100 % de EtOAc/hexano, después 0-20 % de MeOH/DCM) para obtener el compuesto del título. MS (m/z) 1101,92 [M+H]+.

Etapa 2: Preparación de N-(2-((((((3'S,5S,7'R)-10'-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-3-metoxi-3'-metil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonin]-12'-il)oxi)metoxi)carbonil)oxi)etil)-N-(((fosfonooxi)metoxi)carbonil)glicina (8):

A una solución de N-((((bis(benciloxi)fosforil)oxi)metoxi)carbonil)-N-(2-((((((3'S,5S,7'R)-10'-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-3-metoxi-3'-metil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonin]-12'-il)oxi)metoxi)carbonil)oxi)etil)glicinato de bencilo (0,063 g, 0,057 mmol) en THF (5 ml) se añadió 5 % de Pd/C (0,012 g, 0,006 mmol). El vial se evacuó y se volvió a llenar con gas de hidrógeno (2x), después se roció con gas de hidrógeno durante 2 min. La mezcla de reacción se dejó para agitar bajo una atmósfera de globo de hidrógeno durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró y se concentró para producir un residuo crudo, que se disolvió en 1:1 MeCN/agua y se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (10-100 % de MeCN/agua con 0,1 % de TFA) para obtener el compuesto del título después de la liofilización. MS (m/z) 831,82 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,26 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,75 (s, 1H), 7,42 (q, J = 8,3 Hz, 1H), 7,24 (td, J = 9,9, 2,7 Hz, 1H), 7,07 (td, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 5,82 (d,

J = 6,5 Hz, 1H), 5,64 (dd, J = 6,5, 2,7 Hz, 1H), 5,44 (dd, J = 14,8, 13,0 Hz, 2H), 4,71 (s, 1H), 4,58 (dt, J = 20,7, 7,7 Hz, 3H), 4,20 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 4,04 (s, 1H), 3,98 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,68 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 3,54 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,05 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 2,75 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 1,98 − 1,69 (m, 3H), 1,32 (s, 1H), 1,15 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

Ejemplo 9: Preparación de (((3'S,5S,7'R)-10'-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonin]-12'-il)oxi)metil ((fosfonooxi)metil) etano-1,2-diilbis(metilcarbamato) (9):



Etapa 1: Preparación de (clorometil)etano-1,2-diilbis(metilcarbamato) de terc-butilo:

A una solución de metil(2-(metilamino)etil)carbamato de terc-butilo (0,500 g, 2,66 mmol) en DCM (3 ml) se añadió DIPEA (0,694 ml, 3,98 mmol) y cloroformiato de clorometilo (0,283 ml, 3,19 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 horas y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de

columna en gel de sílice (10-100 % de EtOAc/hexano) para obtener el compuesto del título. MS (m/z) 180,99 [M-Boc+H]+.

Etapa 2: Preparación de ((bis(benciloxi)fosforil)oxi)metil terc-butil etano-1,2-diilbis(metilcarbamato):

A una solución de (clorometil) etano-1,2-diilbis(metilcarbamato) de terc-butilo (0,100 g, 0,356 mmol) en tolueno (12 ml) se añadió dibencilfosfato de plata (0,412 g, 1,07 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (10-100 % de EtOAc/hexano) para obtener el compuesto del título. MS (m/z) 545,03 [M+Na]+.

Etapa 3: Preparación de metil(2-(metilamino)etil)carbamato de ((bis(benciloxi)fosforil)oxi)metilo; aducto de ácido trifluoroacético:

A una solución de ((bis(benciloxi)fosforil)oxi)metilo etano-1,2-diilbis(metilcarbamato) de terc-butilo (0,186 g, 0,356 mmol) en DCM (2,5 ml) a 0 °C se añadió una solución de TFA (0,872 ml, 11,4 mmol) en DCM (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró hasta secarse, se redisolvió en 1 ml de DCM y se concentró nuevamente. El residuo se secó a alto vacío para obtener el compuesto del título como un aducto de ácido 2,2,2-trifluoroacético. MS (m/z) 423,03 [M+H]+.

Etapa 4: Preparación de ((bis(benciloxi)fosforil)oxi)metil ((((3'S,5S,7'R)-10'-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-

tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonin]-12'-il)oxi)metil) etano-1,2-diilbis(metilcarbamato):

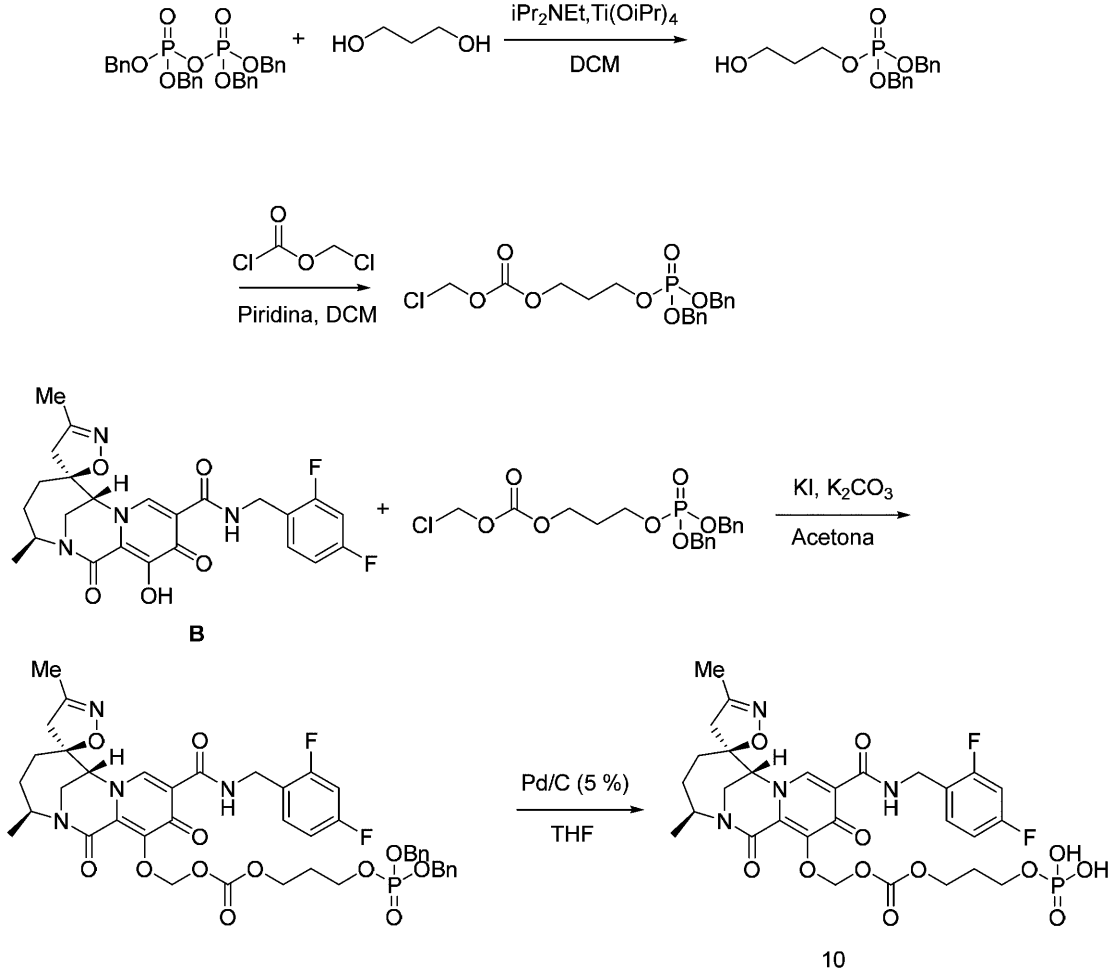
A una solución de (((3'S,5S,7'R)-10'-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonin]-12'-il)oxi)metil carbonato de (4-nitrofenilo) (Intermedio D) (0,130 g, 0,191 mmol) y ((bis(benciloxi)fosforil)oxi)metil (2-(metilamino)etil)carbamato de metilo, aducto de ácido trifluoroacético (0,153 g, 0,286 mmol) en DCM (8 ml) a temperatura ambiente se añadió Et_3N (0,798 ml, 5,72 mmol). La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (5-100 % de MeCN/agua con 0,1 % de TFA) y se liofilizó para obtener el compuesto del título. MS (m/z) 964,76 [M+H]+.

Etapa 5: Preparación de (((3'S,5S,7'R)-10'-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonin]-12'-il)oxi)metil ((fosfonooxi)metil) etano-1,2-diilbis(metilcarbamato) (9):

A una solución de ((bis(benciloxi)fosforil)oxi)metil ((((3'S,5S,7'R)-10'-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonin]-12'-il)oxi)metil) etano-1,2-diilbis(metilcarbamato) (0,084 g, 0,087 mmol) en THF (8 ml) se añadió 5 % de Pd/C (0,018 g, 0,009 mmol). El vial se evacuó y se volvió a llenar con gas de hidrógeno (2x), después se roció con gas de hidrógeno durante 2 min. La mezcla de reacción se dejó para agitar bajo una atmósfera de globo de hidrógeno durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, se

enjuagó con THF, y se concentró. El residuo se disolvió en 1:1 MeCN/agua y se liofilizó para obtener el compuesto del título. MS (m/z) 784,80 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,32 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,67 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,43 (td, J = 8,6, 6,6 Hz, 1H), 7,25 (ddd, J = 10,5, 9,3, 2,6 Hz, 1H), 7,08 (td, J = 8,6, 2,6 Hz, 1H), 5,76 - 5,56 (m, 2H), 5,48 − 5,33 (m, 2H), 4,64 (d, J = 10,9 Hz, 2H), 4,59 − 4,50 (m, 2H), 3,69 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 3,65 (s, 1H), 3,33 (s, 4H), 3,03 − 2,93 (m, 1H), 2,88 − 2,74 (m, 6H), 2,63 (dd, J = 17,9, 4,8 Hz, 1H), 1,95 (s, 3H), 1,77 (dd, J = 16,9, 9,8 Hz, 3H), 1,37 − 1,20 (m, 1H), 1,15 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

Ejemplo 10: Preparación de (((3'S,5S,7'R)-10'-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonin]-12'-il)oxi)metil carbonato de (3-(fosfonooxi)propilo) (10):



Etapa 1: Preparación de (3-hidroxipropilo)fosfato de dibencilo:

A la solución de propano-1,3-diol (0,22 g, 2,89 mmol) se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,79 ml, 4,4 mmol) seguido de tetrabencilpirofosfato (0,95 g, 1,76 mmol) e isopropóxido de titanio (IV) (0,085 g, 0,3 mmol) secuencialmente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Después, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de mezcla de gel de sílice/sulfato de magnesio (20:1), enjuagando los sólidos con acetato de etilo/hexano. El filtrado se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener el compuesto del título. MS (m/z) 337,2 [M+H]+.

Etapa 2: Preparación de 3-((bis(benciloxi)fosforil)oxi)propil carbonato de (clorometilo):

Se añadió 3-hidroxipropilo fosfato de dibencilo (0,5 g, 1,5 mmol) a una mezcla agitada de cloroformiato de clorometilo (0,145 ml, 1,64 mmol) en CH2Cl2 (10 ml) seguido después de la adición de piridina (0,14 ml, 1,87 mmol) gota a gota a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante la noche antes de diluirla con DCM y se lavó secuencialmente con HCl (0,5 M) y agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó para obtener el compuesto del título. MS (m/z) 428,9 [M+H]+.

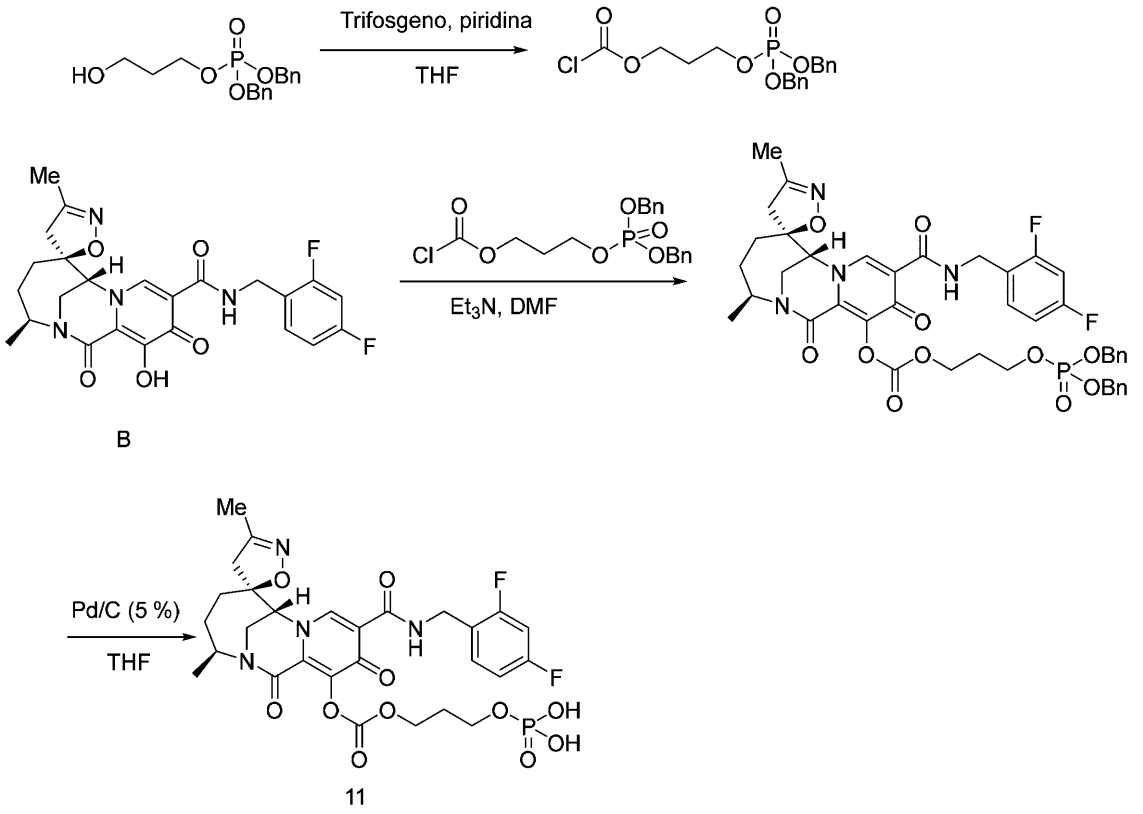
Etapa 3: Preparación de ((((3'S,5S,7'R)-10'-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonin]-12'-il)oxi)metil) carbonato de 3-((bis(benciloxi)fosforil)oxi)propilo:

A la solución de (3'S,5S,7'R)-N-(2,4-difluorobencil)-12'-hidroxi-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida (Intermedio B, 0,08 g, 0,164 mmol) en acetona (20 ml) se añadió KI (0,036 mg, 0,21 mmol) y K_2CO_3 (0,046 g, 0,329 mmol) seguido de 3-((bis(benciloxi)fosforil)oxi)propil carbonato de (clorometilo) (0,085 g, 0,197 mmol). La mezcla resultante se dejó agitar a temperatura ambiente durante la noche y después se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (0-100 % de EtOAc/hexano) para obtener el compuesto del título. MS (m/z) 878,9 [M+H]+.

Etapa 4: Preparación de (((3'S,5S,7'R)-10'-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonin]-12'-il)oxi)metil carbonato de (3-(fosfonooxi)propilo) (10):

A la solución de ((((3'S,5S,7'R)-10'-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonin]-12'-il)oxi)metil) carbonato de 3-((bis(benciloxi)fosforil)oxi)propilo (0,08 g, 0,009 mmol) en THF (20 ml) se añadió Pd/C (5 % en peso) (0,020 g, 0,0009 mmol). La mezcla resultante se purgó con hidrógeno tres veces antes de agitarla bajo hidrógeno durante 1 hora. Después, la reacción se filtró a través de Celite ® y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa para obtener el compuesto del título. MS (m/z) 698,88 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,28 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,71 (s, 1H), 7,43 (td, J = 8,7, 6,6 Hz, 1H), 7,25 (ddd, J = 10,6, 9,3, 2,6 Hz, 1H), 7,13 − 7,03 (m, 1H), 5,83 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 5,64 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 4,71 − 4,47 (m, 5H), 4,14 (ddt, J = 10,9, 6,3, 4,4 Hz, 2H), 3,88 (dt, J = 7,5, 6,3 Hz, 2H), 3,68 (t, J = 2,3 Hz, 2H), 3,01 (d, J = 17,5 Hz, 1H), 2,63 (d, J = 17,6 Hz, 1H), 1,97 - 1,86 (m, 4H), 1,91 − 1,75 (m, 2H), 1,79 − 1,69 (m, 1H), 1,35 − 1,23 (m, 1H), 1,16 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

Ejemplo 11: Preparación de (3'S,5S,7'R)-10'-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonin]-12'-il carbonato de (3-(fosfonooxi)propilo) (11):



Etapa 1: Preparación de carbonocloridato de 3-((bis(benciloxi)fosforil)oxi)propilo:

A una solución de trifosgeno (0,088 g, 0,297 mmol) en THF (1 ml) se añadió piridina (90,062 ml, 0,773 mmol) y la suspensión resultante se enfrió hasta 0 °C. A esta mezcla se añadió una solución de (3-hidroxietilo) fosfato de dibencilo (0,2 g, 0,595 mmol) en THF (1 ml). Se dejó calentar la suspensión hasta temperatura ambiente y agitar durante 4 horas. La mezcla se filtró a través de Celite y se enjuagó con DCM. El filtrado se lavó con HCl 1 N, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, se concentró y se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 2: Preparación de 3-((bis(benciloxi)fosforil)oxi)propilo carbonato de ((3'S,5S,7'R)-10'-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-

1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonin]-12'-il):

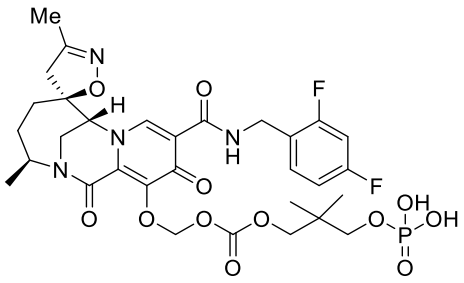
A una suspensión de (3'S,5S,7'R)-N-(2,4-difluorobencil)-12'-hidroxi-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida (Intermedio B, 0,1 g, 0,21 mmol) y DIPEA (0,11 ml, 0,62 mmol) en DMF (1 ml) se añadió carbonoclorhidato de 3-((bis(benciloxi)fosforil)oxi)propil (0,123 g, 0,31 mmol) a 0 °C. Después, la mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con 5 % de LiCl (ac.), agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró para obtener un residuo, que se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (0-100 % de EtOAc/hexano) para obtener el compuesto del título. MS (m/z) 849,40 [M+H]+.

Etapa 3: Preparación de (3'S,5S,7'R)-10'-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonin]-12'-il carbonato de (3-(fosfonooxi)propilo) (11):

El compuesto del título se preparó siguiendo el mismo método que el Ejemplo 10 etapa 4, excepto que usó 3-((bis(benciloxi)fosforil)oxi)propil carbonato de ((3'S,5S,7'R)-10'-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonin]-12'-il) en lugar de 3-((bis(benciloxi)fosforil)oxi)propil carbonato de ((((3'S,5S,7'R)-10'-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-

3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonin]-12'-il)oxi)metil). MS (m/z) 668,88 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,27 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,42 − 7,32 (m, 1H), 6,94 − 6,75 (m, 2H), 4,74 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,61 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 4,43 (s, 2H), 4,22 (d, J = 34,6 Hz, 3H), 3,81 (s, 2H), 3,09 (d, J = 17,8 Hz, 1H), 2,63 (d, J = 17,9 Hz, 1H), 2,08 (m, 5H), 2,01 − 1,81 (m, 3H), 1,57 (t, J = 10,3 Hz, 1H), 1,25 (d, J = 6,5 Hz, 3H).

Ejemplo 12: Preparación de (((3'S,5S,7'R)-10'-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonin]-12'-il)oxi)metil carbonato de (2,2-dimetil-3-(fosfonooxi)propilo) (12):

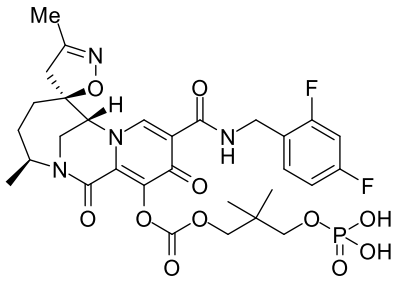


12

El compuesto del título se elaboró siguiendo el mismo método que el Ejemplo 10, excepto en la etapa 1, el propano-1,3-diol se reemplazó con 2,2-dimetilpropano-1,3-diol. MS (m/z) 726,91 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,28 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,38 (q, J = 7,9 Hz, 1H), 6,82 (q, J = 9,3 Hz, 2H), 5,93 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 5,79 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 4,85 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,62 (q, J = 14,2, 12,8 Hz, 2H), 4,22 (s, 1H), 3,98 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 3,90 (dd, J = 10,3 Hz,

1H), 3,77 (m, 4H), 3,03 (d, J = 17,8 Hz, 1H), 2,60 (d, J = 17,8 Hz, 1H), 2,08 (s, 3H), 1,94 (s, 3H), 1,52 (m, 1H), 1,30 - 1,23 (m, 3H), 0,97 (d, J = 7,3 Hz, 6H).

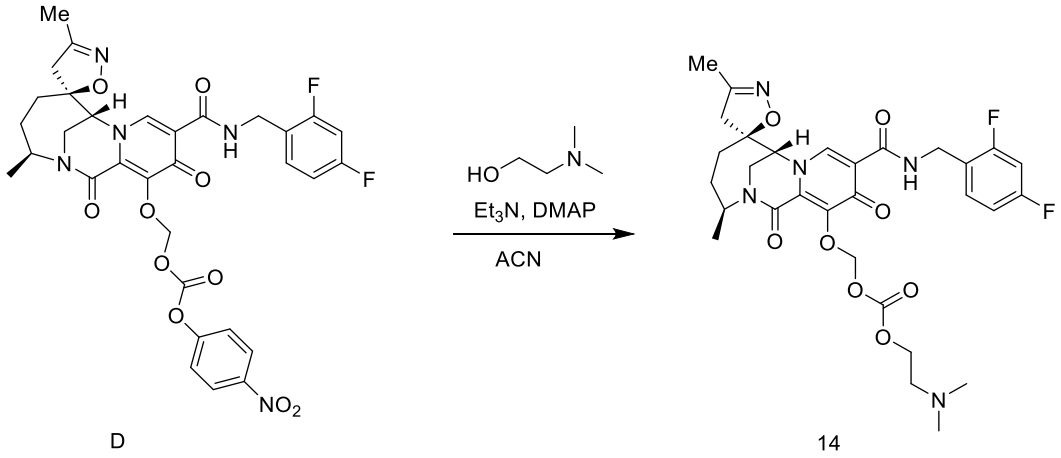
Ejemplo 13: Preparación de (3'S,5S,7'R)-10'-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonin]-12'-il carbonato de (2,2-dimetil-3-(fosfonooxi)propil) (13):



13

El compuesto del título se elaboró siguiendo el mismo método que el Ejemplo 11, excepto en la etapa 1, el propano-1,3-diol se reemplazó con 2,2-dimetilpropano-1,3-diol. MS (m/z) 696,9 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,23 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,35 (td, J = 8,5, 6,3 Hz, 1H), 6,90 − 6,76 (m, 2H), 4,79 − 4,68 (m, 1H), 4,62 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 4,25 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,88 − 3,76 (m, 4H), 3,08 (d, J = 17,9 Hz, 1H), 2,62 (d, J = 17,9 Hz, 1H), 2,07 (s, 3H), 1,99 − 1,85 (s, 3H), 1,59 − 1,50 (m, 1H), 1,25 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,00 (d, J = 4,5 Hz, 6H).

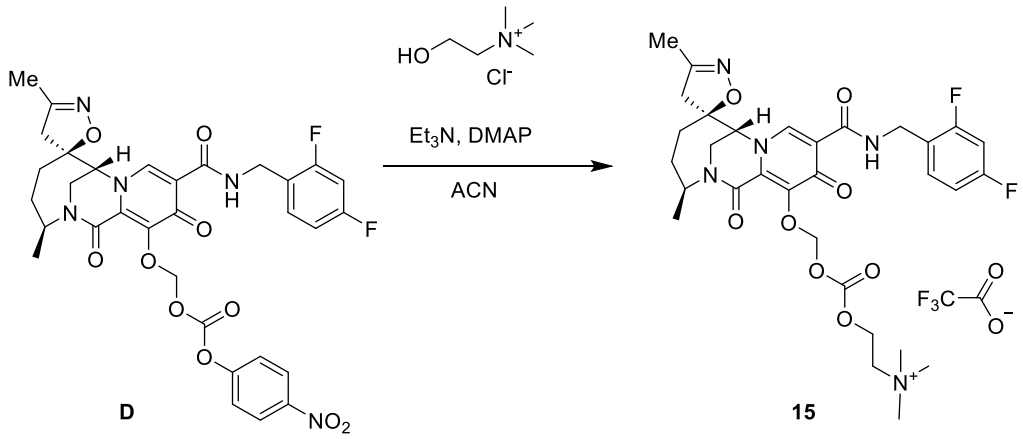
Ejemplo 14: Preparación de (((3'S,5S,7'R)-10'-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonin]-12'-il)oxi)metil carbonato de (2-(dimetilamino)etilo) (14):



(((3'S,5S,7'R)-10'-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonin]-12'-il)oxi)metil carbonato de (4-nitrofenilo) (Intermedio D, 32 mg, 0,0467 mmol) y 2-(dimetilamino)etanol (21 mg, 0,233 mmol) se mezclan con acetonitrilo (1 ml) a temperatura ambiente. Después, se añadió Et_3N (23,6 mg, 0,233 mmol) y DMAP (0,854 mg, 0,007 mmol). Después, la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. La mezcla de reacción se purificó con HPLC preparativa de fase inversa con 0-100 % de acetonitrilo en agua con 0,1 % de TFA para dar el compuesto del título como sal de TFA después de la liofilización. Calculado para $C_{30}H_{35}F_2N_5O_8$: 631,25, MS encontrada (ESI+): 632,41 [M+H]+; ^{1}H NMR (400 MHz, acetonitrilo-d_3) δ 10,23 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,58 − 7,30

(m, 1H), 6,98 (ddt, *J* = 13,5, 8,5, 3,1 Hz, 2H), 5,97 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 5,76 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 4,86 − 4,68 (m, 1H), 4,61 (d, *J* = 5,9 Hz, 2H), 4,51 (qt, *J* = 13,3, 5,0 Hz, 2H), 4,31 (s, 1H), 3,70 (d, *J* = 2,3 Hz, 2H), 3,43 (t, *J* = 5,0 Hz, 2H), 3,06 (d, *J* = 17,9 Hz, 1H), 2,85 (s, 6H), 2,61 (d, *J* = 17,8 Hz, 1H), 1,99 (s, 3H), 1,94 − 1,78 (m, 3H), 1,43 (dd, *J* = 15,4, 10,8 Hz, 1H), 1,21 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H).

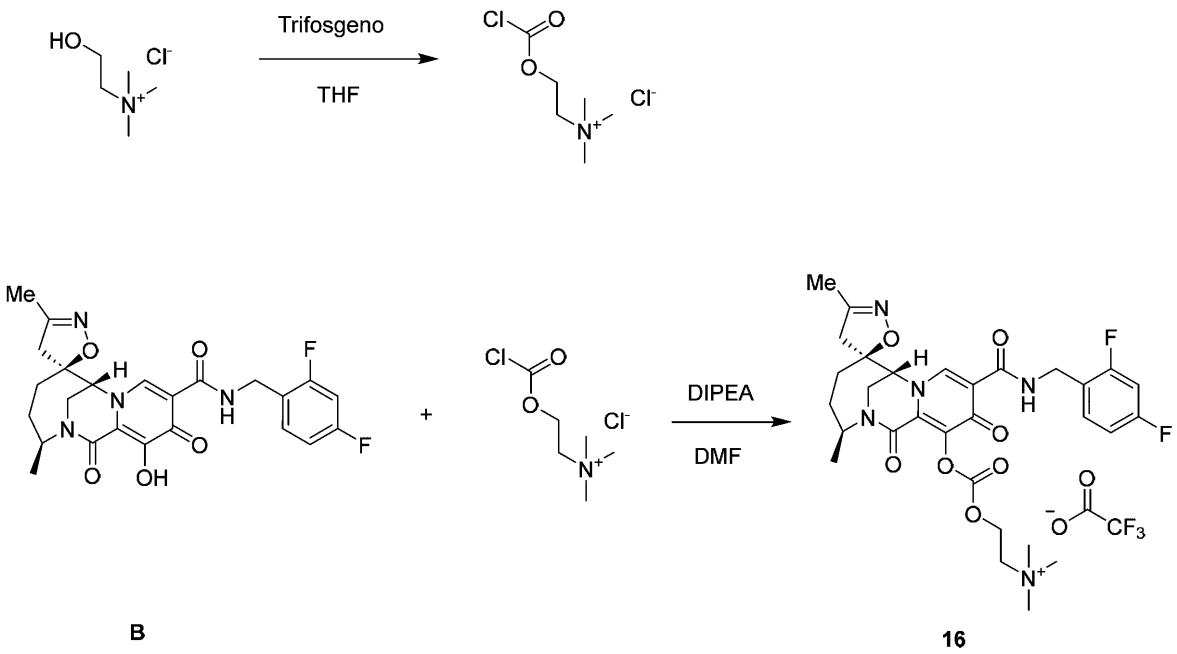
Ejemplo 15: Preparación de ácido 2-((((((3'S,5S,7'R)-10'-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonin]-12'-il)oxi)metoxi)carbonil)oxi)- N,N,N-trimetiletan-1-aminio trifluoroacético (15):



(((3'S,5S,7'R)-10'-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonin]-12'-il)oxi)metil carbonato de (4-nitrofenilo) (Intermedio D, 33 mg, 0,0484 mmol) y el cloruro de 2-hidroxi-N,N,N-trimetiletan-1-aminio (33,8 mg, 0,242 mmol) se mezclan con acetonitrilo (1 ml) a temperatura ambiente. Después, se

añadió Et_3N (24,5 mg, 0,242 mmol) y DMAP (0,854 mg, 0,007 mmol). Después, la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. La mezcla de reacción se purificó con HPLC preparativa de fase inversa con 0-100 % de acetonitrilo en agua con 0,1 % de TFA para obtener el compuesto del título como sal de TFA después de la liofilización. Calculado para $C_{31}H_{38}F_2N_5O_8^+$: 646. 27, MS encontrada (ESI+): 646,14 $[M]^+$. 1H NMR (400 MHz, CD3CN) δ 10,25 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,44 (td, J = 8,8, 6,4 Hz, 1H), 7,04 − 6,93 (m, 2H), 6,03 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 5,79 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 4,72 (dt, J = 9,9, 6,9 Hz, 1H), 4,61 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,67-4,48 (m, 2H), 4,32 (s, 1H), 3,70 (d, J = 2,0 Hz, 2H), 3,67 (t, J = 4,7 Hz, 2H), 3,14 (m, 9H), 3,07 − 3,03 (dd, J = 17,8, 1,1 Hz, 1H), 2,61 (dd, J = 17,8, 1,1 Hz, 1H), 1,99 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 1,94 − 1,79 (m, 3H), 1,45 − 1,34 (m, 1H), 1,22 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

Ejemplo 16: Preparación de ácido 2-(((((3'S,5S,7'R)-10'-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonin]-12'-il)oxi)carbonil)oxi)- N,N,N-trimetiletan-1-aminio trifluoroacético (16):



Etapa 1: Síntesis de cloruro de 2-((clorocarbonil)oxi)-N,N,N-trimetiletan-1-aminio:

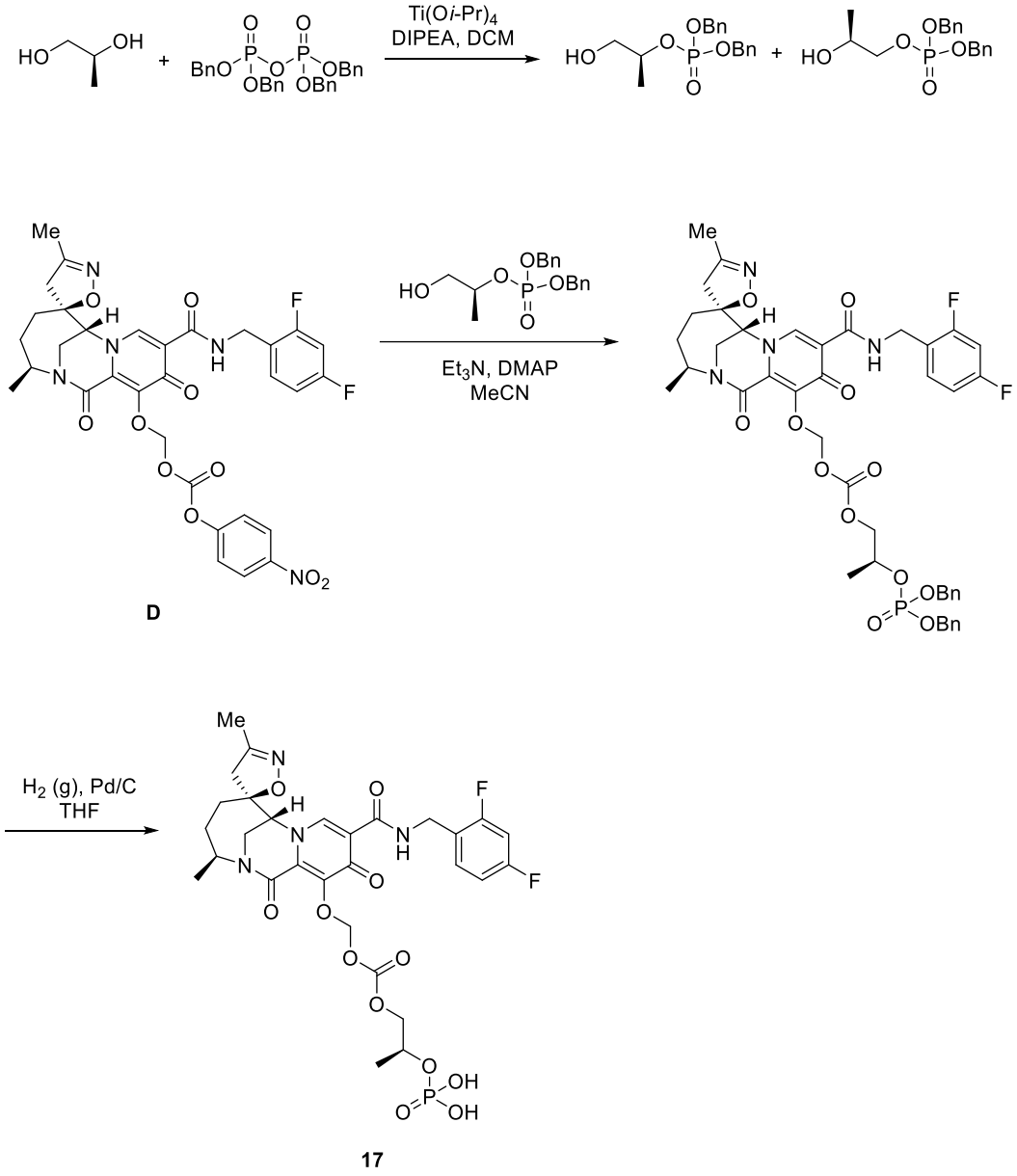
El cloruro de 2-hidroxi-N,N,N-trimetiletan-1-aminio (1 g, 7,16 mmol) se mezcló con THF (50 ml) con agitación a temperatura ambiente para obtener una suspensión. Se añadió trifosgeno (2,34 g, 7,88 mmol) en 4 porciones a 0 °C. Después, la mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 24 horas. La mezcla de reacción se filtró y se recolectó el sólido. Se usó hexano (3 x 30 ml) para lavar el sólido. El producto sólido cloruro de 2-((clorocarbonil)oxi)-N,N,N-trimetiletan-1-aminio se puso a alto vacío durante 3 horas y se usó directamente para la siguiente etapa. MS (m/z) 166,10 $[M]^+$.

Etapa 2: Síntesis de sal de ácido 2-(((((3'S,5S,7'R)-10'-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-

3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonin]-12'-il)oxi)carbonil)oxi)- N,N,N-trimetiletan-1-aminio trifluoroacético (16):

(3'S,5S,7'R)-N-(2,4-difluorobencil)-12'-hidroxi-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida (Intermedio B, 103 mg, 0,212 mmol) se disolvió en DMF (3 ml) a temperatura ambiente. Se añadieron secuencialmente DIPEA (137 mg, 1,06 mmol) y cloruro de 2-((clorocarbonil)oxi)-N,N,N-trimetiletan-1-aminio (66 mg, 0,327 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 17 horas. La purificación directa en HPLC preparativa de fase inversa con ACN/agua (que contenía 0,1 % de TFA) dio el compuesto del título (**16**). Calculado para $C_{30}H_{36}F_2N_5O_7^+$: 616,26, MS encontrada (M+): 616,37; 1H NMR (400 MHz, CD3CN) δ 10,11 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,44 (td, J = 8,8, 6,5 Hz, 1H), 7,04 − 6,93 (m, 2H), 4,76 − 4,66 (m, 3H), 4,61 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,40 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 3,75 (d, J = 2,3 Hz, 2H), 3,74 − 3,70 (m, 2H), 3,17 (s, 9H), 3,06 (d, J = 17,8 Hz, 1H), 2,62 (d, J = 17,8 Hz, 1H), 1,99 (s, 3H), 1,95 − 1,82 (m, 3H), 1,38 (ddt, J = 13,2, 10,0, 5,0 Hz, 1H), 1,22 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

Ejemplo 17: Preparación de (((3'S,5S,7'R)-10'-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonin]-12'-il)oxi)metil ((S)-2-(fosfonooxi)propil) carbonato de (17):



Etapa 1: Preparación de (1-hidroxipropan-2-il) fosfato de (S)-dibencilo y (2-hidroxipropil) fosfato de (S)-dibencilo:

A una mezcla de (S)-propano-1,2-diol (0,44 ml, 4,16 mmol) en DCM (2,7 ml) se añadió DIPEA (1,66 ml, 9,25 mmol) seguido de tetrabencilpirofosfato (2,00 g, 3,71 mmol) y Ti(*i*-PrO)$_4$ (0,19 ml, 0,631 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió $MgSO_4$ y gel de sílice a la reacción, se agitó

durante 10 min y se filtró, enjuagando con 4:3 EtOAc/hexano. El filtrado se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (10-100 % de MeCN/agua) para obtener los compuestos del título como una mezcla inseparable de regioisómeros (rr = 1,1:1) mediante NMR. MS (m/z) 336,99 [M+H]+.

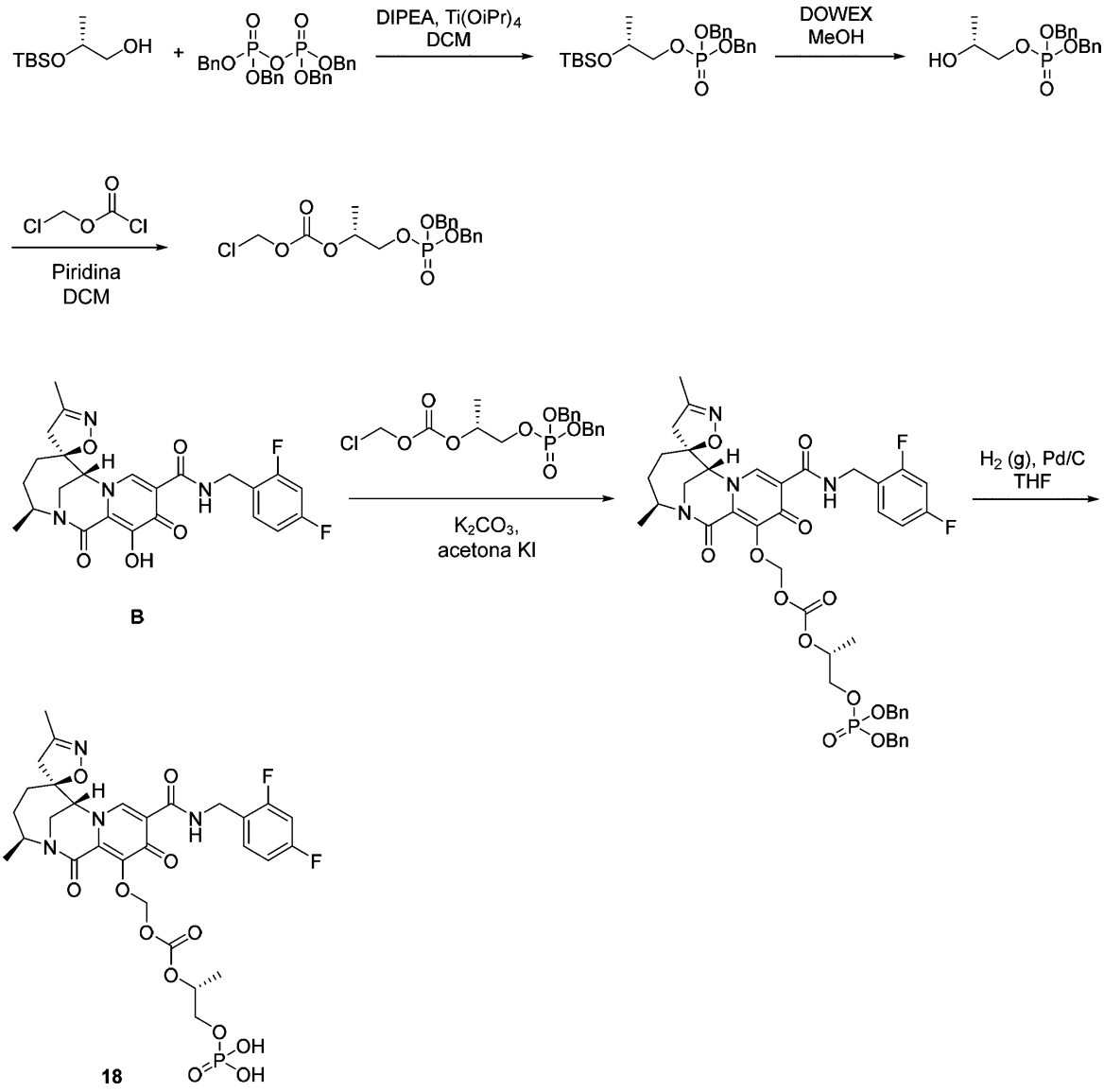
Etapa 2: Preparación de (S)-2-((bis(benciloxi)fosforil)oxi)propilo carbonato de ((((3'S,5S,7'R)-10'-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonin]-12'-il)oxi)metil):

A una solución de carbonato de (((3'S,5S,7'R)-10'-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonin]-12'-il)oxi)metil (4-nitrofenilo) (Intermedio D) (0,250 g, 0,367 mmol) en MeCN (5 ml) se añadió Et_3N (0,153 ml, 1,10 mmol) y DMAP (0,004 g, 0,037 mmol) seguido de la mezcla de fosfato de (S)-dibencilo (1-hidroxipropan-2-il) y fosfato de (S)-dibencilo (2-hidroxipropil) (0,370 g, 1,10 mmol) preparada en la Etapa 1. La mezcla de reacción se dejó para agitar a temperatura ambiente durante 16 horas y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (0-100 % de EtOAc/hexano, después 0-20 % de MeOH/DCM) para obtener el compuesto del título. MS (m/z) 878,88 $[M+H]^+$.

Etapa 3: Preparación de (((3'S,5S,7'R)-10'-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonin]-12'-il)oxi)metil ((S)-2-(fosfonooxi)propil) carbonato de (17):

A una solución de ((((3'S,5S,7'R)-10'-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonin]-12'-il)oxi)metil) carbonato de (S)-2-((bis(benciloxi)fosforil)oxi)propilo (0,068 g, 0,077 mmol) en THF (5 ml) se añadió 10 % de Pd/C (0,008 g, 0,008 mmol). El vial se evacuó y se volvió a llenar con gas de hidrógeno (2x), después se roció con hidrógeno durante 2 min. La mezcla de reacción se dejó agitar bajo una atmósfera de globo de hidrógeno durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró y se concentró. El residuo crudo se disolvió en 1:1 MeCN/agua y se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (10-100 % de MeCN con 0,1 % de TFA) para obtener el compuesto del título después de la liofilización. MS (m/z) 698,91 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,28 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,71 (s, 1H), 7,42 (td, J = 8,6, 6,7 Hz, 1H), 7,29 − 7,20 (m, 1H), 7,08 (td, J = 8,5, 2,7 Hz, 1H), 5,84 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 5,64 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,63 (d, J = 3,2 Hz, 2H), 4,61 − 4,48 (m, 2H), 4,42 (dq, J = 11,9, 5,5 Hz, 1H), 4,13 (dd, J = 11,2, 5,2 Hz, 1H), 4,04 (dd, J = 11,2, 4,7 Hz, 1H), 3,78 − 3,58 (m, 2H), 3,00 (d, J = 17,5 Hz, 1H), 2,64 (d, J = 17,6 Hz, 1H), 1,95 (s, 3H), 1,88 − 1,66 (m, 3H), 1,36 − 1,24 (m, 1H), 1,22 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 1,16 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

Ejemplo 18: Preparación de ((R)-1-(fosfonooxi)propan-2-il) carbonato de (((3'S,5S,7'R)-10'-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonin]-12'-il)oxi)metilo (18):



Etapa 1: Preparación de (2-((terc-butildimetilsilil)oxi)propil) fosfato de (R)-dibencilo:

A una mezcla de (R)-2-((terc-butildimetilsilil)oxi)propan1-ol (0,396 ml, 2,08 mmol) en DCM (1,35 ml) se añadió DIPEA (0,83 ml, 4,62 mmol) seguido de tetrabencilpirofosfato (1,00 g, 1,86 mmol) y Ti(*i*-PrO)$_4$ (0,094 ml, 0,316 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió $MgSO_4$ y gel de sílice a la reacción, se agitó durante 10 min y se filtró, enjuagando con 4:3

EtOAc/hexanos. El filtrado se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (10-100 % de MeCN/agua) para obtener el compuesto del título. MS (m/z) 451,66 [M+H]+.

Etapa 2: Preparación de (2-hidroxipropil) fosfato de (R)-dibencilo:

A una solución de fosfato de (R)-dibencilo (2-((terc-butildimetilsilil)oxi)propil) (0,344 g, 0,763 mmol) en MeOH (3,4 ml) se añadió resina Dowex 50Wx8 (forma de hidrógeno) (3,40 g) a temperatura ambiente. Después de 6 horas, la mezcla se filtró, se concentró y se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (0-100 % de EtOAc/hexanos) para obtener el compuesto del título. MS (m/z) 336,74 [M+H]+.

Etapa 3: Preparación de (R)-1-((bis(benciloxi)fosforil)oxi)propan-2-il (clorometilo)carbonato:

A una solución de (2-hidroxipropil) fosfato de (R)-dibencilo (0,316 g, 0,940 mmol) en DCM (22 ml) a 0 °C se añadió cloroformiato de clorometilo (0,184 ml, 2,07 mmol) seguido de piridina (0,190 ml, 2,35 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y agitar durante 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó con agua y HCl 1 N. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM (3x). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (0-100 % de EtOAc/hexanos) para obtener el compuesto del título. MS (m/z) 428,78 [M+H]+.

Etapa 4: Preparación de (R)-1-((bis(benciloxi)fosforil)oxi)propan-2-il carbonato de ((((3'S,5S,7'R)-10'-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonin]-12'-il)oxi)metil):

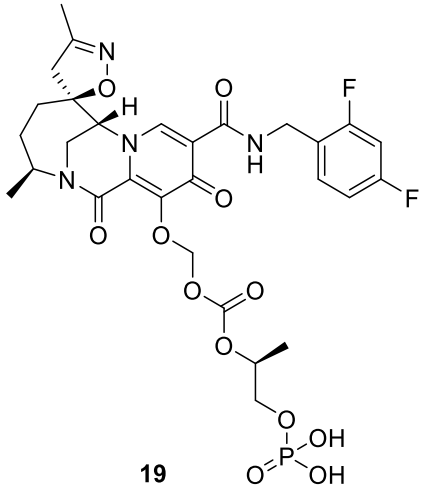
A una solución de carbonato de (R)-1-((bis(benciloxi)fosforil)oxi)propan-2-il (clorometil) (0,15 g, 0,35 mmol) en acetona (3,4 ml) se añadió el Intermedio B (0,142 g, 0,292 mmol), KI (0,063 g, 0,379 mmol) y K_2CO_3 (0,081 g, 0,584 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se dividió entre EtOAc y agua y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con EtOAc y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se suspendió en MeCN y se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (10-100 % de MeCN/agua). Las fracciones agrupadas se concentraron para eliminar MeCN y se extrajeron con EtOAc (3x). La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (0-100 % de EtOAc/hexanos) para obtener el compuesto del título. MS (m/z) 878,77 [M+H]+.

Etapa 5: Preparación de ((R)-1-(fosfonooxi)propan-2-il) carbonato de (((3'S,5S,7'R)-10'-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonin]-12'-il)oxi)metilo (18):

A una solución de carbonato de (R)-1-((bis(benciloxi)fosforil)oxi)propan-2-il ((((3'S,5S,7'R)-10'-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonin]-12'-

il)oxi)metil) (0,035 g, 0,040 mmol) en THF (4 ml) se añadió 10 % de Pd/C (0,004 g, 0,004 mmol). El matraz se evacuó y se volvió a llenar con gas de hidrógeno (2x), después se roció con hidrógeno durante 2 min. La mezcla de reacción se dejó para agitar bajo una atmósfera de globo de hidrógeno durante 4 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se concentró. El residuo se disolvió en 1:1 MeCN/agua y se liofilizó para obtener el compuesto del título. MS (m/z) 698,96 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,28 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,71 (s, 1H), 7,43 (td, J = 8,6, 6,5 Hz, 1H), 7,25 (ddd, J = 10,5, 9,3, 2,6 Hz, 1H), 7,15 − 6,99 (m, 1H), 5,86 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 5,59 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,89− 4,73 (m, 1H), 4,73 − 4,60 (m, 2H), 4,60 − 4,45 (m, 2H), 3,87 (dt, J = 6,4, 4,6 Hz, 2H), 3,69 (dd, J = 4,7, 2,3 Hz, 2H), 3,00 (d, J = 17,6 Hz, 1H), 2,63 (d, J = 17,6 Hz, 1H), 1,95 (s, 3H), 1,88 − 1,67 (m, 3H), 1,37 − 1,22 (m, 2H), 1,20 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,16 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

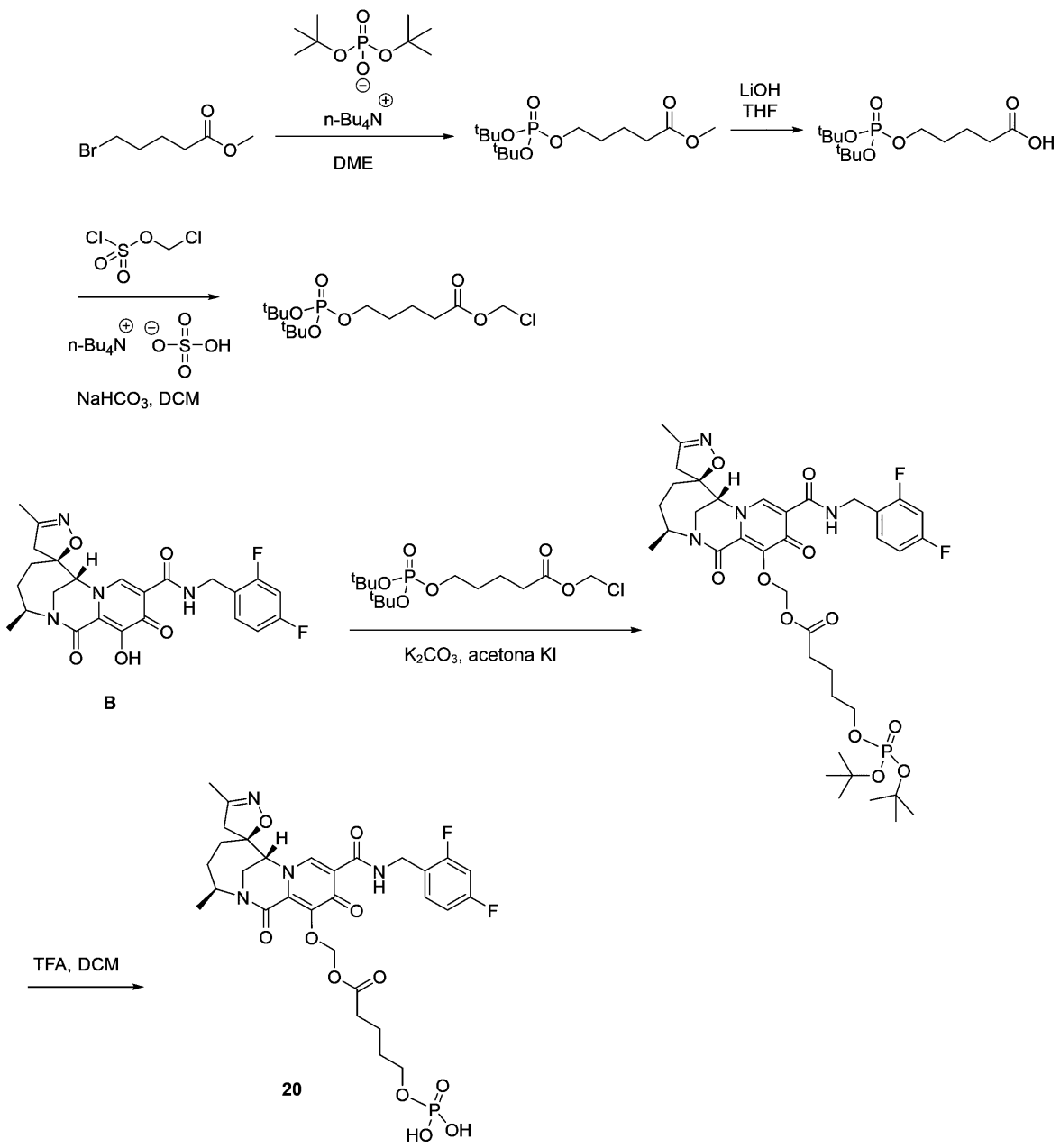
Ejemplo 19: Preparación de (((3'S,5S,7'R)-10'-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonin]-12'-il)oxi)metil carbonato de ((S)-1-(fosfonooxi)propan-2-il) (19):



19

El compuesto del título se preparó de manera similar al **Ejemplo 18**, excepto que se usó (S)-2-((terc-butildimetilsilil)oxi)propan-1-ol en lugar de (R)-2-((terc-butildimetilsilil)oxi)propan-1-ol en la Etapa 1. MS (m/z) 698,83 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,27 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,70 (s, 1H), 7,42 (td, J = 8,6, 6,5 Hz, 1H), 7,29 − 7,20 (m, 1H), 7,07 (td, J = 8,6, 2,6 Hz, 1H), 5,88 − 5,73 (m, 1H), 5,72 − 5,55 (m, 1H), 4,79 (dq, J = 11,7, 6,2, 5,6 Hz, 1H), 4,61 (d, J = 12,2 Hz, 2H), 4,59 − 4,47 (m, 2H), 3,85 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,68 (d, J = 2,3 Hz, 2H), 3,00 (d, J = 17,5 Hz, 1H), 2,64 (d, J = 17,7 Hz, 1H), 1,94 (s, 3H), 1,85 − 1,70 (m, 3H), 1,33 − 1,22 (m, 1H), 1,20 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,15 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

Ejemplo 20: Preparación de 5-(fosfonooxi)pentanoato de (((3'S,5S,7'R)-10'-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonin]-12'-il)oxi)metilo (20):



Etapa 1: Preparación de 5-((di-terc-butoxifosforil)oxi)pentanoato de metilo:

Una mezcla de 5-bromopentanoato de metilo (1 g, 5,13 mmol) y di-ter-butilfosfato de tetra-n-butilamonio (2,78 g, 6,15 mmol) en dimetoxietano (10 ml) se agitó a 80 °C durante 3 horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se inactivó con salmuera y se extrajo con acetato de etilo (2x). La fase orgánica combinada se secó sobre MgSO4 anhidro, se filtró y se concentró a presión

reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice para proporcionar el compuesto del título. MS (m/z) 324,7 [M+H]+.

Etapa 2: Preparación de ácido 5-((di-terc-butoxifosforil)oxi)pentanoico:

Una solución de 5-((di-terc-butoxifosforil)oxi)pentanoato (1,32 g, 4,07 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) y metanol (10 ml) se trató con una solución de hidróxido de litio monohidrato (2,5 N) (3,58 ml, 8,95 mmol). La mezcla se agitó durante 3 horas y, después, la mayoría del solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se diluyó con 2 ml de agua y se acidificó con 5 % de ácido cítrico hasta el pH 5. La emulsión resultante se extrajo con acetato de etilo (2x). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título. MS (m/z) 311,1 [M+H]+.

Etapa 3: Preparación de 5-((di-terc-butoxifosforil)oxi)pentanoato de clorometilo:

Una mezcla bifásica de ácido 5-di-terc-butoxifosforiloxipentanoico (1,8 g, 5,8 mmol), sulfato de hidrógeno de tetrabutilamonio (0,197 g, 0,58 mmol) y bicarbonato de sodio (2,92 g, 34,8 mmol) en agua (9 ml) y DCM (18 ml) se enfrió hasta 0 °C. Mientras se agita, se añadió gota a gota clorosulfato de clorometilo (1,9 g, 11,6 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar 4 horas calentándose lentamente hasta la temperatura ambiente. Se añadió agua y la fase acuosa se extrajo con DCM (3x). La fase orgánica combinada se lavó con bicarbonato de sodio y salmuera, se secó sobre Na2SO4, se filtró y se concentró. El producto

crudo se purificó mediante cromatografía de columna (0-100 % de EtOAc/hexanos) para obtener el compuesto del título. MS (m/z) 358,8 [M+H]+.

Etapa 4: Preparación de (((3'S,5S,7'R)-10'-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonin]-12'-il)oxi)metil pentanoato de 5-((di-terc-butoxifosforil)oxi):

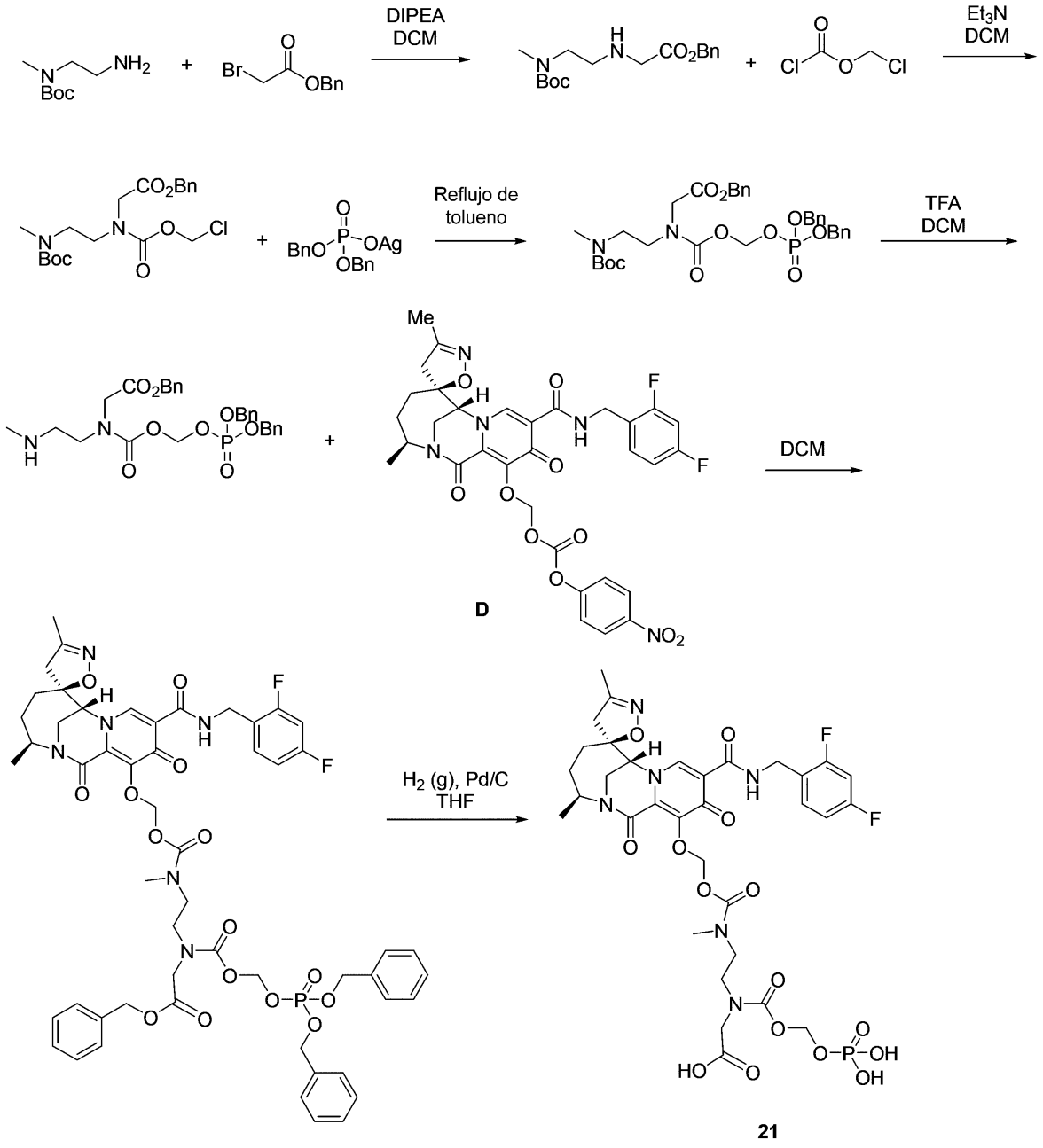
A una mezcla de (3'S,5'S,7'R)-N-(2,4-difluorobencil)-12'-hidroxi-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida (Intermedio B, 0,1 g, 0,26 mmol) y 5-di-terc-butoxifosforiloxipentaonato de clorometilo (0,147 g, 0,41 mmol) en acetona (1 ml) se añadió K_2CO_3 (0,0568 g, 0,411 mmol) y KI (0,044 g, 0,267 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con H2O y salmuera. La fase orgánica se secó con MgSO4 y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice para proporcionar el compuesto del título. MS (m/z) 808,85 [M+H]+.

Etapa 5: Preparación de 5-(fosfonooxi)pentanoato de (((3'S,5S,7'R)-10'-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonin]-12'-il)oxi)metilo (20):

A una mezcla de pentanoato de (((3'S,5S,7'R)-10'-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-

[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonin]-12'-il)oxi)metil 5-((di-terc-butoxifosforil)oxi) (0,14 g, 0,173 mmol) en DCM (10 ml) se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y el solvente se eliminó al vacío. El residuo resultante se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto del título. MS (m/z) 696,9 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,30 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,69 (s, 1H), 7,43 (td, J = 8,7, 6,6 Hz, 1H), 7,25 (ddd, J = 10,4, 9,3, 2,6 Hz, 1H), 7,08 (td, J = 8,5, 2,6 Hz, 1H), 5,81 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 5,59 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 4,71 − 4,48 (m, 4H), 3,79 (q, J = 6,3 Hz, 2H), 3,68 (d, J = 2,2 Hz, 2H), 3,00 (d, J = 17,5 Hz, 1H), 2,64 (d, J = 17,6 Hz, 1H), 2,37 − 2,28 (m, 2H), 1,95 (s, 3H), 1,79 (dtd, J = 19,1, 14,6, 8,7 Hz, 3H), 1,56 (m, 4H), 1,35 − 1,22 (m, 1H), 1,16 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

Ejemplo 21: Preparación de N-(2-((((((3'S,5S,7'R)-10'-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonin]-12'-il)oxi)metoxi)carbonil)(metil)amino)etil)-N-(((fosfonooxi)metoxi)carbonil)glicina (21):



Etapa 1: Preparación de (2-((terc-butoxicarbonil)amino)etil)glicinato de bencilo:

A una solución agitada de (2-aminoetil)carbamato de terc-butilo (3,0 g, 17,2 mmol) en DCM (90 ml) a 0 °C bajo argón se añadió 2-bromoacetato de bencilo (1,97 g, 8,6 mmol) seguido de DIPEA (2,45 g, 18,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre

Na_2SO_4 anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (20-50 % de EtOAc/hexanos) para obtener el compuesto del título. MS (m/z) 323,2 [M+H]+.

Etapa 2: Preparación de N-(2-((terc-butildimetilsilil)amino)etil)-N-((clorometoxi)carbonil)glicinato de bencilo:

A una solución agitada de (2-((terc-butoxicarbonil)amino)etil)glicinato de bencilo (2,8 g, 8,68 mmol) en DCM (45 ml) a 0 °C bajo argón se añadió cloroformiato de clorometilo (1,46 g, 11,3 mmol) seguido de Et_3N (2,2 g, 21,7 mmol). La mezcla se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (20-50 % de EtOAc/hexanos) para obtener el compuesto del título. MS (m/z) 415,6 [M+H]+.

Etapa 3: Preparación de N-((((bis(benciloxi)fosforil)oxi)metoxi)carbonil)-N-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)etil)glicinato de bencilo:

A una solución agitada de N-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)etil)-N-((clorometoxi)carbonil)glicinato de bencilo (3,25 g, 7,83 mmol) en tolueno (20 ml) a temperatura ambiente bajo argón se añadió dibencilfosfato de plata (3,92 g, 10,2 mmol) bajo argón. La mezcla se agitó a reflujo durante 16 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se filtró, enjuagando los sólidos con tolueno (5V). El filtrado se concentró a presión reducida y se purificó

mediante cromatografía de columna en gel de sílice (30-70 % de EtOAc/hexanos) para obtener el compuesto del título. MS (m/z) 657,6 [M+H]+.

Etapa 4: Preparación de N-(2-aminoetil)-N-((((bis(benciloxi)fosforil)oxi)metoxi)carbonil)glicinato de bencilo:

A una solución agitada de N-((((bis(benciloxi)fosforil)oxi)metoxi)carbonil)-N-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)etil)glicinato de bencilo (100 mg, 0,15 mmol) en DCM (1 ml) a 0 °C bajo argón se añadió ácido 2,2,2-trifluoroacético (0,375 ml) en 0,5 ml de DCM bajo argón. La mezcla se agitó durante 40 minutos a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo crudo se lavó con $NaHCO_3$ (ac.) dos veces. La capa orgánica se secó con Na_2SO_4 y se filtró. La mezcla se concentró y se secó al vacío para obtener el compuesto del título. MS (m/z) 557,6 [M+H]+.

Etapa 5: N-((((bis(benciloxi)fosforil)oxi)metoxi) carbonil)-N-(2-((((((3'S,5S,7'R)-10'-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonin]-12'-il)oxi)metoxi)carbonil)(metil)amino)etil)glicinato de bencilo:

A una solución de N-(2-aminoetil)-N-((((bis(benciloxi)fosforil)oxi)metoxi)carbonil)glicinato de bencilo (200 mg, 0,36 mmol) en DCM (2 ml) se añadió (((3'S,5S,7'R)-10'-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonin]-12'-il)oxi)metil carbonato de (4-nitrofenilo) (Intermedio D, 100 mg, 0,15 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante

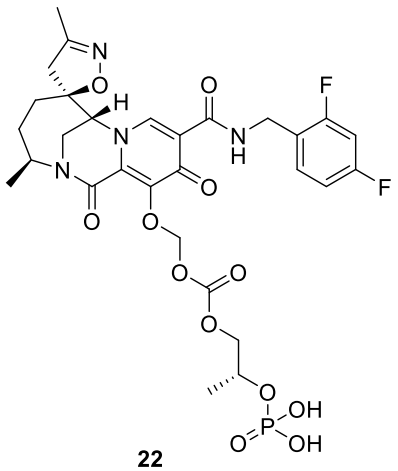
4 horas. La mezcla de reacción se concentró para obtener un residuo, que se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (5-100 % de MeCN/agua) para obtener el compuesto del título. MS (m/z) 1099,2 [M+H]+.

Etapa 6: Preparación de N-(2-((((((3'S,5S,7'R)-10'-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonin]-12'-il)oxi)metoxi)carbonil)(metil)amino)etil)-N-(((fosfonooxi)metoxi)carbonil)glicina (21):

A una solución de N-((((bis(benciloxi)fosforil)oxi)metoxi)carbonil)-N-(2-((((((3'S,5S,7'R)-10'-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonin]-12'-il)oxi)metoxi)carbonil)(metil)amino)etil)glicinato de bencilo (70 mg, 0,064 mmol) en THF (5 ml) se añadió 10 % de Pd/C (6,8 mg, 0,064 mmol). El matraz se evacuó y se volvió a llenar con gas de hidrógeno (2x), después se roció con hidrógeno durante 2 min. La mezcla de reacción se dejó agitar bajo una atmósfera de globo de hidrógeno durante 6 horas. La mezcla de reacción se filtró, se enjuagó con THF, y se concentró para obtener un residuo, que se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (5-100 % de MeCN/agua) para obtener el compuesto del título. MS (m/z) 829,1 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 8,56 (s, 1H), 7,46 (dd, J = 8,5, 6,3 Hz, 1H), 7,10 − 6,80 (m, 2H), 5,93 − 5,80 (m, 1H), 5,78 − 5,48 (m, 3H), 4,85 − 4,75 (m, 2H), 4,73 − 4,55 (m, 2H), 4,48 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 4,12 (s, 1H), 4,06 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 3,92− 3,70 (m, 2H), 3,62 − 3,43 (m, 3H), 3,17

(d, J = 17,9 Hz, 1H), 3,05 − 2,87 (m, 3H), 2,71 (d, J = 18,1 Hz, 1H), 2,06 (s, 3H), 2,00 − 1,86 (m, 3H), 1,61 − 1,46 (m, 1H), 1,26 (dd, J = 6,7, 1,3 Hz, 3H).

Ejemplo 22: Preparación de (((3'S,5S,7'R)-10'-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonin]-12'-il)oxi)metil carbonato de ((R)-2-(fosfonooxi)propilo) (22):

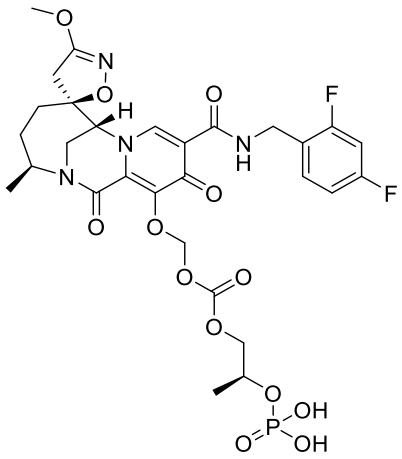


22

El compuesto del título se preparó de manera similar al **Ejemplo 18**, excepto que se usó (R)-1-((terc-butildimetilsilil)oxi)propan-2-ol en lugar de (R)-2-((terc-butildimetilsilil)oxi)propan-1-ol en la Etapa 1. MS (m/z) 697,2 $[M-H]^-$. 1H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,36 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,36 (td, J = 8,5, 6,3 Hz, 1H), 6,90 − 6,77 (m, 2H), 5,90 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 5,75 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,83 (q, J = 7,9, 7,4 Hz, 1H), 4,62 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 4,22 (s, 1H), 4,23 − 4,06 (m, 2H), 3,85 − 3,77 (m, 1H), 3,73 (dd, J = 15,1, 2,7 Hz, 1H), 3,08 (d, J = 17,9 Hz, 1H),

2,62 (d, J = 17,9 Hz, 1H), 2,08 (s, 3H), 1,94 (d, J = 7,0 Hz, 4H), 1,63 − 1,52 (m, 1H), 1,34 − 1,22 (m, 6H).

Ejemplo 23: Preparación de (((3'S,5S,7'R)-10'-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-3-metoxi-3'-metil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonin]-12'-il)oxi)metil ((S)-2-(fosfonooxi)propil) carbonato de (23):

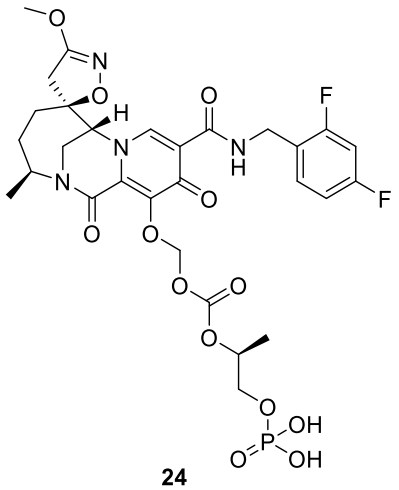


23

El compuesto del título se preparó de manera similar al **Ejemplo 18**, excepto que se usó (S)-1-((terc-butildimetilsilil)oxi)propan-2-ol en lugar de (R)-2-((terc-butildimetilsilil)oxi)propan-1-ol en la Etapa 1 y el Intermedio C en lugar del Intermedio B en la Etapa 4. MS (m/z) 714,96 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,27 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,75 (s, 1H), 7,42 (td, *J* = 8,6, 6,6 Hz, 1H), 7,25 (td, *J* = 9,9, 2,5 Hz, 1H), 7,08 (td, *J* = 8,6, 2,6 Hz, 1H), 5,82 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 5,64 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 4,75 − 4,48 (m, 4H), 4,41 (dq, *J* = 11,8, 5,7 Hz, 1H), 4,13 (dd,

J = 11,1, 5,2 Hz, 1H), 4,04 (dd, *J* = 11,1, 4,7 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,75 − 3,59 (m, 2H), 3,05 (d, *J* = 16,8 Hz, 1H), 2,76 (d, *J* = 16,9 Hz, 1H), 1,97 − 1,68 (m, 3H), 1,35 − 1,29 (m, 1H), 1,21 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 1,16 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H).

Ejemplo 24: Preparación de (((3'S,5S,7'R)-10'-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-3-metoxi-3'-metil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonin]-12'-il)oxi)metil carbonato de ((S)-1-(fosfonooxi)propan-2-il) (24):

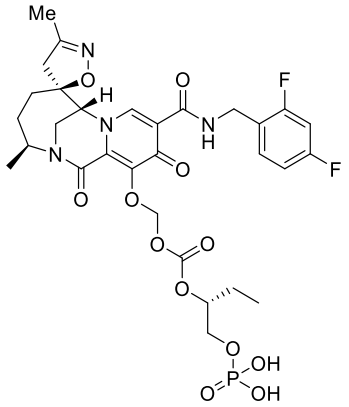


24

El compuesto del título se preparó de manera similar al **Ejemplo 18**, excepto que se usó (S)-2-((terc-butildimetilsilil)oxi)propan-1-ol en lugar de (R)-2-((terc-butildimetilsilil)oxi)propan-1-ol en la Etapa 1 y el Intermedio C en lugar del Intermedio B en la Etapa 4. MS (m/z) 714,95 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,27 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,75 (s, 1H), 7,42 (td, J = 8,7, 6,7 Hz, 1H), 7,25 (ddd, J = 10,5, 9,3, 2,6 Hz, 1H), 7,13 − 7,00 (m, 1H), 5,89 − 5,73 (m, 1H), 5,73 − 5,53 (m,

1H), 4,88− 4,75 (m, 1H), 4,71 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 4,69 − 4,58 (m, 1H), 4,54 (q, J = 9,1, 7,7 Hz, 2H), 3,87 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,75− 3,60 (m, 2H), 3,05 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 2,77 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 1,91 (dd, J = 15,3, 5,8 Hz, 1H), 1,88 − 1,69 (m, 2H), 1,40 − 1,26 (m, 1H), 1,21 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,15 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

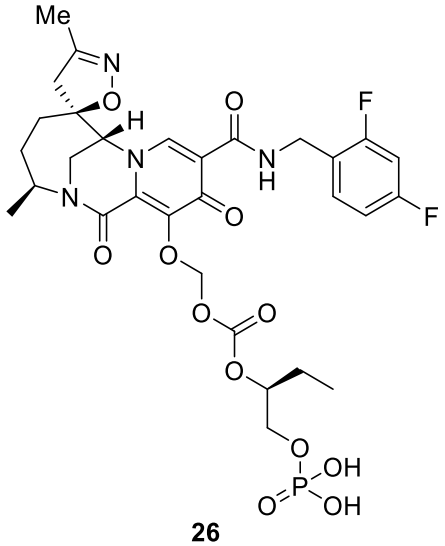
Ejemplo 25: Preparación de (((3'S,5S,7'R)-10'-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonin]-12'-il)oxi)metil carbonato de ((R)-1-(fosfonooxi)butan-2-il) (25):



25

El compuesto del título se preparó de manera similar al **Ejemplo 10**, excepto que se usó (2R)-butano-1,2-diol en lugar de propano-1,3-diol en la Etapa 1. MS (m/z) 713,8 [M+H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10,40 − 10,15 (m, 1H), 8,78 − 8,62 (m, 1H), 7,52 − 7,33 (m, 1H), 7,33 − 7,17 (m, 1H), 7,15 − 6,94 (m, 1H), 5,90 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 5,61 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 4,72 − 4,47 (m, 5H), 4,32 − 4,07 (m, 1H), 3,99 − 3,81 (m, 1H), 3,81− 3,58 (m, 2H), 3,07 − 2,92 (m, 1H), 2,72 − 2,58 (m, 1H), 1,95 (s, 3H), 1,89 − 1,69 (m, 3H), 1,69 − 1,50 (m, 2H), 1,35 − 1,20 (m, 1H), 1,20 − 1,09 (m, 3H), 0,94 − 0,80 (m, 3H).

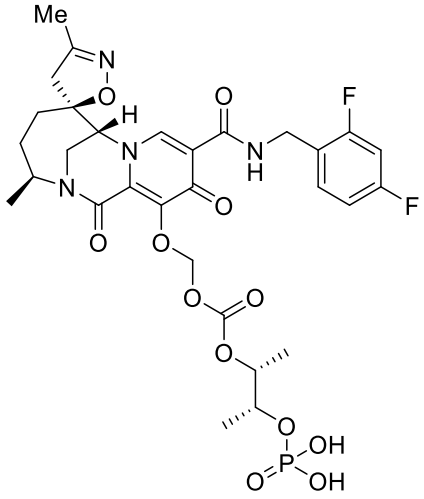
Ejemplo 26: Preparación de (((3'S,5S,7'R)-10'-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonin]-12'-il)oxi)metil carbonato de ((S)-1-(fosfonooxi)butan-2-il) (26):



26

El compuesto del título se preparó de manera similar al **Ejemplo 10**, excepto que se usó (2S)-butano-1,2-diol en lugar de propano-1,3-diol en la Etapa 1. MS (m/z) 713,4 [M+H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10,34 − 10,15 (m, 1H), 8,71 (s, 1H), 7,50 − 7,36 (m, 1H), 7,32 − 7,17 (m, 1H), 7,17 − 6,92 (m, 1H), 5,78 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 5,73 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 4,75 − 4,45 (m, 5H), 4,31 − 4,06 (m, 1H), 3,99 − 3,82 (m, 1H), 3,78− 3,54 (m, 2H), 3,01 (d, J = 17,6 Hz, 1H), 2,64 (d, J = 17,7 Hz, 1H), 1,95 (s, 3H), 1,90 − 1,70 (m, 3H), 1,70 − 1,49 (m, 2H), 1,41 − 1,22 (m, 1H), 1,22 − 1,08 (m, 3H), 0,96 − 0,78 (m, 3H).

Ejemplo 27: Preparación de (((3'S,5S,7'R)-10'-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonin]-12'-il)oxi)metil carbonato de ((2R,3R)-3-(fosfonooxi)butan-2-il) (27):

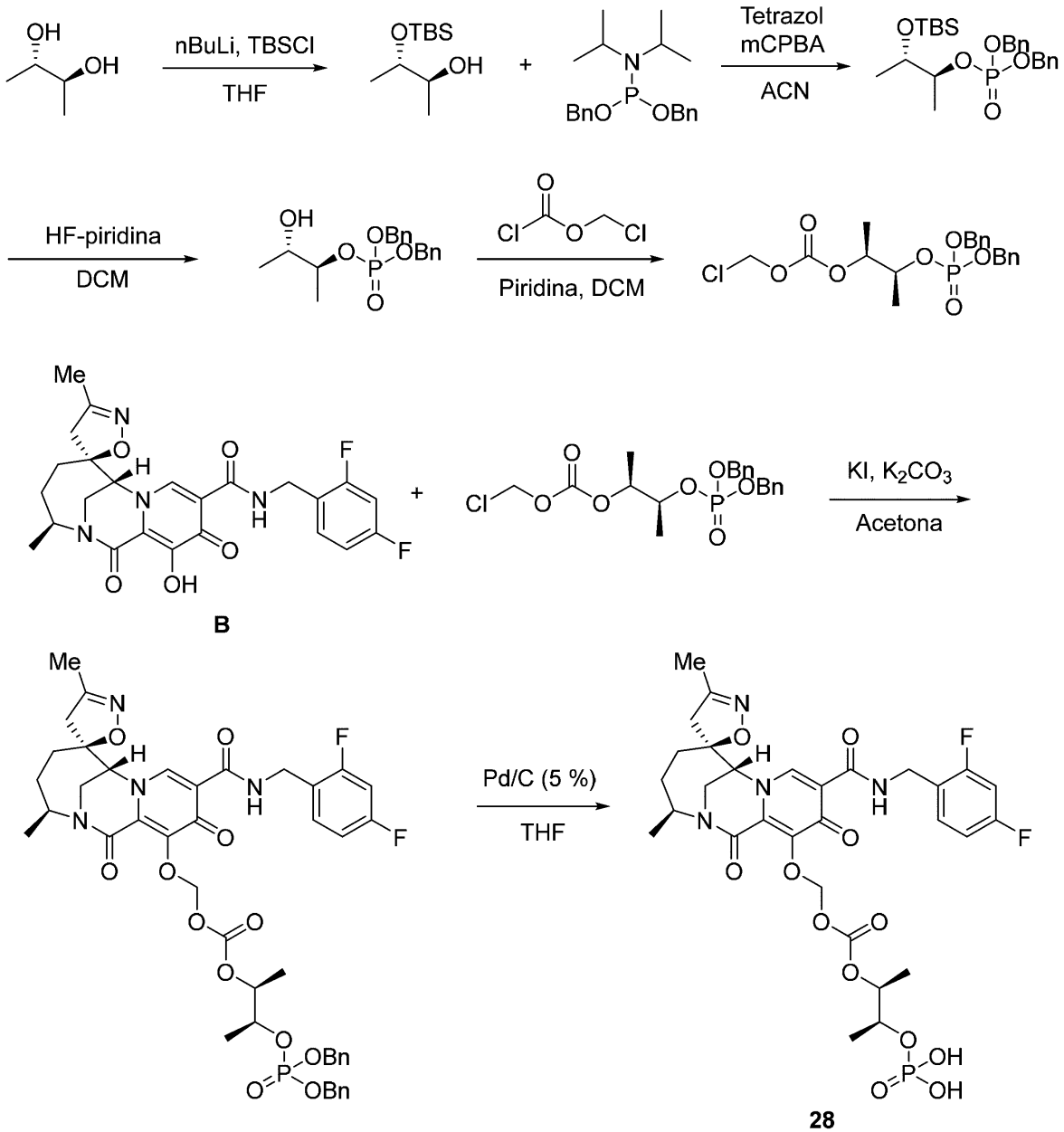


27

El compuesto del título se preparó de manera similar al **Ejemplo 28**, excepto que se usó (2R,3R)-butano-2,3-diol en lugar de (2S,3S)-butano-2,3-diol en la Etapa 1. MS (m/z) 713,1 [M+H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10,28 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,72 (s, 1H), 7,50 − 7,34 (m, 1H), 7,34 − 7,16 (m, 1H), 7,16 − 7,01 (m, 1H), 5,84 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 5,65 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 4,80 − 4,45 (m, 5H), 4,42 − 4,25 (m, 1H), 3,78 − 3,62 (m, 2H), 3,15 − 2,91 (m, 1H), 2,73 − 2,56 (m, 1H), 1,95 (s, 3H), 1,87 − 1,66 (m, 3H), 1,39 − 1,23 (m, 1H), 1,23 − 1,09 (m, 9H).

Ejemplo 28: Preparación de ((2S,3S)-3-(fosfonooxi)butan-2-il) carbonato de (((3'S,5S,7'R)-10'-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-3,3'-

dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonin]-12'-il)oxi)metilo (28):



Etapa 1: Preparación de (2S,3S)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)butan-2-ol:

A una solución agitada de (2S,3S)-butano-2,3-diol (2,0 g, 22,2 mmol) en THF anhidro (40 ml) a -78 °C, se añadió n-butillitio (1,7 M, 9,7 ml, 24,4 mmol) y se agitó

a -78 °C durante 30 min, seguido de TBDMS-Cl (3,68 g, 24,4 mmol). Después de agitarse a temperatura ambiente durante 24 horas, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se inactivó con agua (10 ml) lentamente, se lavó con solución de cloruro de amonio (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml). La capa orgánica se lavó con agua (2 x 10 ml) y solución saturada de NaCl (2 x 10 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0 − 40 % de EtOAc/hexanos) para obtener el compuesto del título. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,57 (p, *J* = 6,1 Hz, 1H), 3,49 (p, *J* = 6,2 Hz, 1H), 1,15 (m, 6H), 0,93 (s, 9H), 0,12 (s, 6H).

Etapa 2: Preparación de ((2S,3S)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)butan-2-il) fosfato de dibencilo:

Una solución de (2S,3S)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)butan-2-ol (2,5 g, 12,2 mmol) y diisopropilfosforamidita de dibencilo (6,47 g, 18,3 mmol), y 1*H*-tetrazol (1,29 g, 18,3 mmol) en DCM (80 ml) se agitó a temperatura ambiente. Después de 1 hora, la mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C a la que se añadió mCPBA (5,48 g, 24,5 mmol) en porciones. Después de agitarse durante 10 min a 0 °C, la mezcla de reacción se lavó completamente con bicarbonato de sodio saturado (3 x 30 ml) y tiosulfato de sodio saturado (3 x 30 ml), y se extrajo con DCM (2 x 50 ml). Las fase orgánica se lavó con agua y solución de NaCl saturada (25 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó usando cromatografía de columna en gel de sílice (0− 60 % de EtOAc/hexanos) para proporcionar el compuesto del título. MS (m/z) 464,9 [M+H]+

Etapa 3: Preparación de ((2S,3S)-3-hidroxibutan-2-il) fosfato de dibencilo:

A una solución agitada de ((2S,3S)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)butan-2-il) fosfato de dibencilo (5,0 g, 10,8 mmol) en DCM anhidro (50 ml) a 0 °C, se añadió gota a gota 70 % de HF-piridina (70 %, 1,67 ml). La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C, se dividió entre la solución de bicarbonato de sodio (20 ml) y DCM, y se extrajo con DCM (2 x 50 ml). La capa orgánica se lavó con H_2O (2 x 20 ml) y solución de NaCl saturada (20 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (0 − 80 % de EtOAc/hexanos) para obtener el compuesto del título. MS (m/z) 350,9 [M+H]+

Etapa 4: Preparación de (2S,3S)-3-((bis(benciloxi)fosforil)oxi)butan-2-il carbonato de (clorometilo):

Se añadió ((2S,3S)-3-hidroxibutan-2-il) fosfato de dibencilo (1,77 g, 5,1 mmol) a una mezcla agitada de cloroformiato de clorometilo (0,9 ml, 10,1 mmol) en DCM (25 ml) seguido después de la adición de piridina (0,72 ml, 8,8 mmol) gota a gota a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 30 minutos antes de diluirla con DCM (10 ml) y se lavó secuencialmente con HCl 0,5 M (5 ml) y agua (10 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó para obtener el compuesto del título. MS (m/z) 444,2 [M+H]+.

Etapa 5: Preparación de ((((3'S,5S,7'R)-10'-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-

5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonin]-12'-il)oxi)metil) carbonato de (2S,3S)-3-((bis(benciloxi)fosforil)oxi)butan-2-ilo:

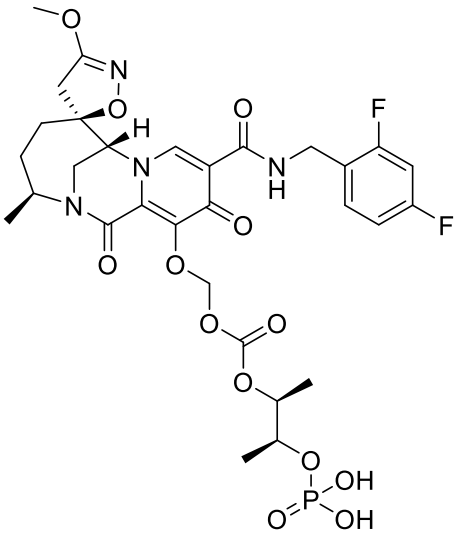
A la solución del Intermedio B (1,1 g, 2,3 mmol) en acetona (15 ml) se añadió KI (938 mg, 5,7 mmol) y K_2CO_3 (625 mg, 4,5 mmol) seguido de carbonato de (2S,3S)-3-((bis(benciloxi)fosforil)oxi)butan-2-il (clorometil) (2,0 g, 4,5 mmol). La mezcla resultante se dejó agitar a temperatura ambiente durante 48 horas y después se concentró. El residuo se disolvió en DCM (30 ml), se lavó con agua (2 x 20 ml), se separó, se secó y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (0 − 100 % de EtOAc/hexanos) para obtener el compuesto del título. MS (m/z) 893,3 [M+H]+.

Etapa 6: Preparación de ((2S,3S)-3-(fosfonooxi)butan-2-il) carbonato de (((3'S,5S,7'R)-10'-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonin]-12'-il)oxi)metilo (28):

A una solución de carbonato de (2S,3S)-3-((bis(benciloxi)fosforil)oxi)butan-2-il ((((3'S,5S,7'R)-10'-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonin]-12'-il)oxi)metil) (1,0 g, 1,12 mmol) en THF (20 ml) se añadió 5 % de Pd/C (119 mg, 0,11 mmol). La mezcla resultante se purgó con hidrógeno tres veces antes de agitarla bajo hidrógeno durante 1 hora. Después, la reacción se filtró a través de Celite® y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (10-100 % de acetonitrilo, 0,1 % de TFA/agua con 0,1 % de TFA) para obtener el compuesto del título. MS (m/z) 713,7 [M+H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO)

δ 10,28 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,71 (s, 1H), 7,52 − 7,34 (m, 1H), 7,34 − 7,19 (m, 1H), 7,19 − 7,02 (m, 1H), 5,84 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 5,66 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 4,75 − 4,47 (m, 5H), 4,41 − 4,15 (m, 1H), 3,79 − 3,59 (m, 2H), 3,00 (d, J = 17,5 Hz, 1H), 2,74 − 2,58 (m, 1H), 1,95 (s, 3H), 1,89 − 1,67 (m, 3H), 1,41 − 1,22 (m, 1H), 1,22 − 1,05 (m, 9H).

Ejemplo 29: Preparación de (((3'S,5S,7'R)-10'-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-3-metoxi-3'-metil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonin]-12'-il)oxi)metil carbonato de ((2S,3S)-3-(fosfonooxi)butan-2-il) (29):

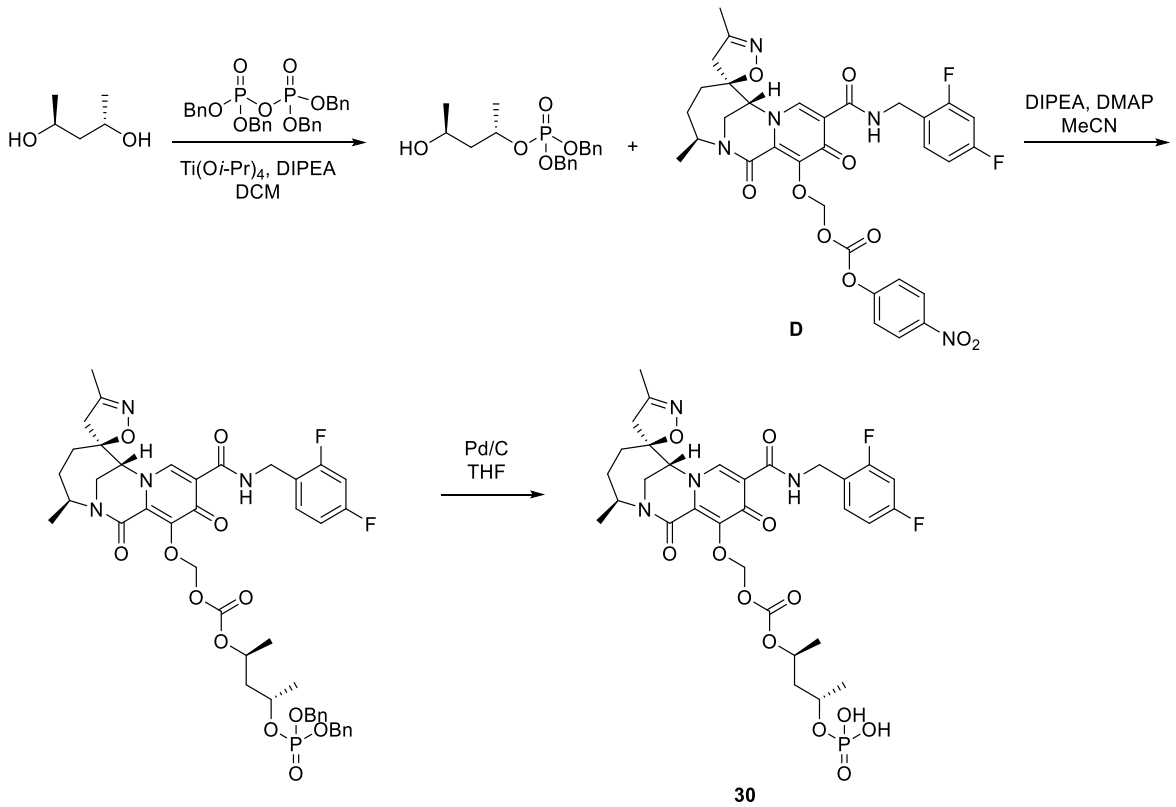


29

El compuesto del título se preparó siguiendo un método similar al Ejemplo 28, excepto que se usó el Intermedio C en lugar del Intermedio B en la Etapa 5. MS (m/z) 728,80 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 8,76 (s, 1H), 7,44 (td, J = 8,5, 6,3 Hz, 1H), 7,08 − 6,81 (m, 2H), 5,90 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 5,71 (d, J =

6,6 Hz, 1H), 4,79 (qd, J = 7,1, 6,6, 2,8 Hz, 2H), 4,71 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,51 − 4,34 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,83 − 3,74 (m, 2H), 3,19 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 2,76 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 2,04 (dd, J = 13,8, 4,4 Hz, 1H), 1,94 (td, J = 10,4, 9,5, 3,7 Hz, 2H), 1,63 − 1,39 (m, 1H), 1,38 − 1,18 (m, 9H).

Ejemplo 30: Preparación de ((2S,4S)-4-(fosfonooxi)pentan-2-il) carbonato de (((3'S,5S,7'R)-10'-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonin]-12'-il)oxi)metilo (30):



Etapa 1: Preparación de ((2S,4S)-4-hidroxipentan-2-il) fosfato de dibencilo:

A una solución de (2S,4S)-pentano-2,4-diol (0,7 g, 6,72 mmol) en DCM (7 ml) se añadió N,N-diisopropiletilamina (1,76 ml, 10,1 mmol). A la mezcla resultante se añadió fosfato de dibencilo dibenciloxifosforilo (2,17 g, 4,03 mmol) e isopropóxido de titanio (IV) (0,19 g, 0,67 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, después se filtró a través de una columna que contenía gel de sílice y sulfato de magnesio (20:1) y se lavó con acetato de etilo/hexanos (75 %, 50 ml). La solución se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en un gel de sílice para obtener el compuesto del título. MS (m/z) 364,9 [M+H]+.

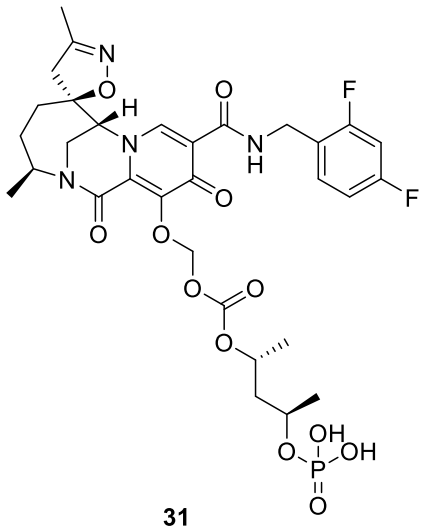
Etapa 2: Preparación de ((((3'S,5S,7'R)-10'-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonin]-12'-il)oxi)metil) carbonato de (2S,4S)-4-((bis(benciloxi)fosforil)oxi)butan-2-ilo:

A la solución del Intermedio D (0,2 g, 0,29 mmol) en acetonitrilo (2 ml) se añadió ((2S,4S)-4-hidroxipentan-2-il) fosfato de dibencilo (0,21 g, 0,59 mmol), 4-dimetilaminopiridina (7,17 mg, 0,059 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,076 g, 0,59 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió EtOAc para diluir y la mezcla se lavó con HCl 0,5 N, H_2O y salmuera. La fase orgánica se secó con $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El material crudo resultante se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título. MS (m/z) 906,7[M+H]+.

Etapa 3: Preparación de ((2S,4S)-4-(fosfonooxi)pentan-2-il) carbonato de (((3'S,5S,7'R)-10'-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonin]-12'-il)oxi)metilo (30):

A la solución de carbonato de (2S,4S)-4-((bis(benciloxi)fosforil)oxi)pentan-2-il ((((3'S,5S,7'R)-10'-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonin]-12'-il)oxi)metil) (45,8 mg, 0,0505 mmol) en THF (10 ml) se añadió 5 % en peso de Pd/C (5,38 mg, 0,0051 mmol). El matraz se purgó con hidrógeno tres veces y se dejó agitar bajo hidrógeno durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró. El residuo resultante se purificó mediante HPLC preparativa (5-100 % de MeCN/agua con 0,1 % de TFA) para obtener el compuesto del título. MS (m/z) 726,8 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,19 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,39 (q, J = 8,3 Hz, 1H), 6,95 − 6,66 (m, 2H), 5,97 (s, 1H), 5,53 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 5,12 − 4,75 (m, 2H), 4,63 (qd, J = 15,0, 6,0 Hz, 4H), 4,34 (s, 1H), 3,96 − 3,56 (m, 2H), 2,64 (d, J = 17,7 Hz, 1H), 2,08 (d, J = 12,9 Hz, 3H), 2,02 − 1,85 (m, 3H), 1,79 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 1,67 − 1,45 (m, 1H), 1,30 (dd, J = 24,7, 6,4 Hz, 9H).

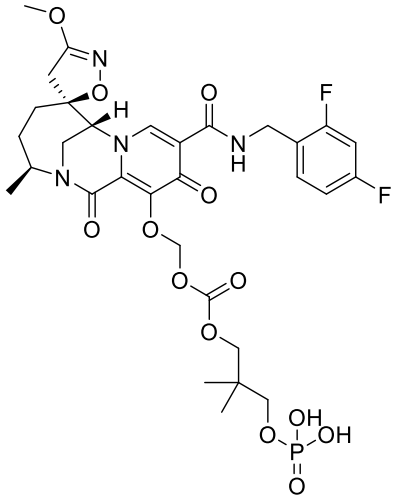
Ejemplo 31: Preparación de (((3'S,5S,7'R)-10'-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonin]-12'-il)oxi)metil carbonato de ((2R,4R)-4-(fosfonooxi)pentan-2-il) (31):



31

El compuesto del título se preparó siguiendo un método similar al Ejemplo 30, excepto que se usó (2R,4R)-pentano-2,4-diol en lugar de (2S,4S)-pentano-2,4-diol en la Etapa 1. MS (m/z) 726,8 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,29 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,71 (s, 1H), 7,43 (td, J = 8,7, 6,6 Hz, 1H), 7,25 (ddd, J = 10,5, 9,3, 2,6 Hz, 1H), 7,13 − 7,03 (m, 1H), 5,84 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 5,54 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,78 − 4,47 (m, 5H), 4,31 − 4,21 (m, 1H), 3,79 − 3,62 (m, 1H), 3,00 (d, J = 17,6 Hz, 1H), 2,63 (d, J = 17,5 Hz, 1H), 1,95 (s, 3H), 1,89 − 1,66 (m, 6H), 1,36 − 1,24 (m, 1H), 1,29 − 1,13 (m, 9H).

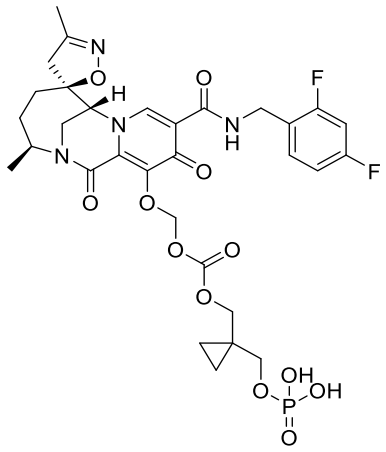
Ejemplo 32: Preparación de (((3'S,5S,7'R)-10'-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-3-metoxi-3'-metil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonin]-12'-il)oxi)metil carbonato de (2,2-dimetil-3-(fosfonooxi)propil) (32):



32

El compuesto del título se preparó siguiendo un método similar al del Ejemplo 10, excepto que se usó 2,2-dimetilpropano-1,3-diol en lugar de propano-1,3-diol en la Etapa 1 y el Intermedio C en lugar del Intermedio B en la Etapa 3. MS (m/z) 742,9 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,28 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,75 (s, 1H), 7,42 (q, J = 8,2 Hz, 1H), 7,25 (td, J = 9,9, 2,5 Hz, 1H), 7,08 (td, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 5,79 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 5,67 (d, J = 6,4, Hz, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,63 (dt, J = 10,4, 6,9 Hz, 1H), 4,61 − 4,47 (m, 2H), 3,88 (m, 2H), 3,82 (m, 2H), 3,75 − 3,61 (m, 2H), 3,59 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 3,05 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 2,75 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 1,91 (dd, J = 15,4, 5,9 Hz, 1H), 1,88 − 1,69 (m, 2H), 1,35 (d, J = 12,1 Hz, 2H), 1,15 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,88 (s, 6H).

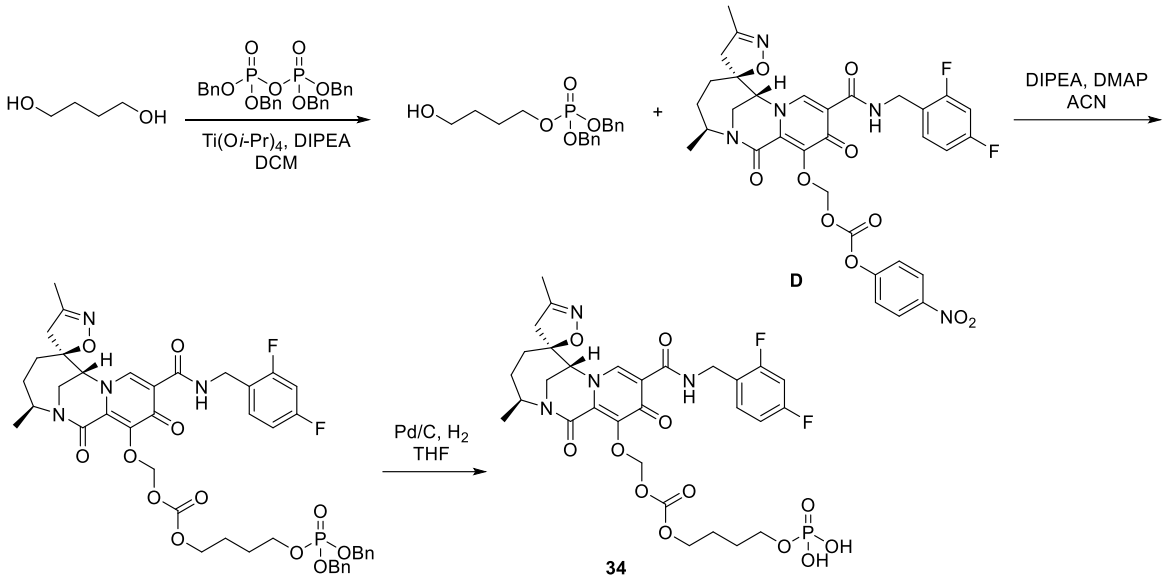
Ejemplo 33: Preparación de (((3'S,5S,7'R)-10'-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonin]-12'-il)oxi)metil carbonato de ((1-((fosfonooxi)metil)ciclopropil)metil) (33):



33

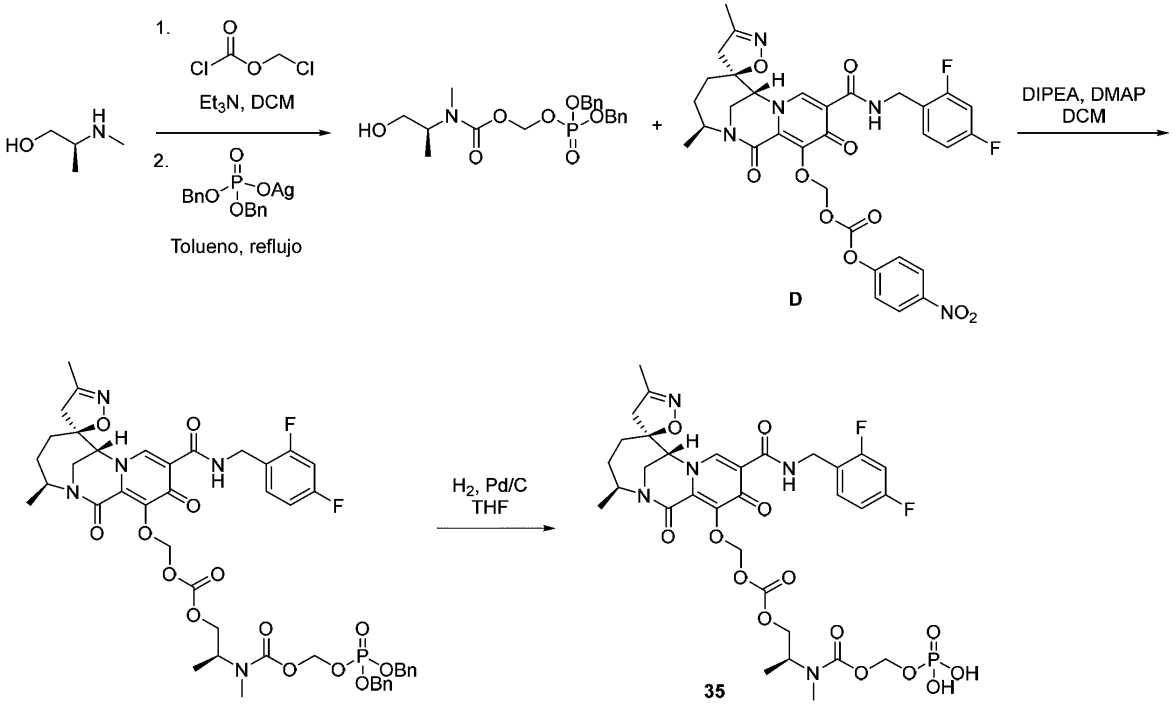
El compuesto del título se preparó de manera similar al Ejemplo 17, excepto que se usó ciclopropano-1,1-diildimetanol en lugar de (S)-propano-1,2-diol en la Etapa 1. MS (m/z) 725,0 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 8,58 (s, 1H), 7,46 (td, J = 8,5, 6,3 Hz, 1H), 7,07 - 6,90 (m, 2H), 5,91 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 5,72 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 4,86 − 4,76 (m, 1H), 4,74 − 4,59 (m, 2H), 4,48 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 4,13 (s, 2H), 3,99 − 3,73 (m, 4H), 3,16 (d, J = 17,8 Hz, 1H), 2,78 − 2,66 (m, 1H), 2,06 (s, 3H), 2,03 − 1,87 (m, 3H), 1,63 − 1,47 (m, 1H), 1,26 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,68 (d, J = 2,6 Hz, 4H).

Ejemplo 34: Preparación de (4-(fosfonooxi)butil) carbonato de (((3'S,5S,7'R)-10'-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonin]-12'-il)oxi)metilo (34):



El compuesto del título se preparó siguiendo un método similar al Ejemplo 30, excepto que se usó butano-1,4-diol en lugar de (2S,4S)-pentano-2,4-diol. MS (m/z) 712,93 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,51 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,42 − 7,30 (m, 1H), 6,96 − 6,78 (m, 2H), 5,90 (dd, J = 49,9, 6,5 Hz, 2H), 4,84 (q, J = 8,2, 7,2 Hz, 1H), 4,71 − 4,52 (m, 2H), 4,29− 4,11 (m, 3H), 4,00 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 3,85 − 3,59 (m, 2H), 3,08 (d, J = 17,9 Hz, 1H), 2,62 (d, J = 17,9 Hz, 1H), 2,08 (s, 3H), 2,05 − 1,85 (m, 3H), 1,72 (m, 4H), 1,58 (dd, J = 15,8, 9,6 Hz, 1H), 1,37 − 1,13 (m, 3H).

Ejemplo 35: Preparación de ((2S)-1-((((((3'S,5S,7'R)-10'-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonin]-12'-il)oxi)metoxi)carbonil)oxi)propan-2-il)(metil)carbamato de (fosfonooxi)metilo (35):



Etapa 1: Preparación de ((bis(benciloxi)fosforil)oxi)metil (S)-(1-hidroxipropan-2-il)(metil)carbamato:

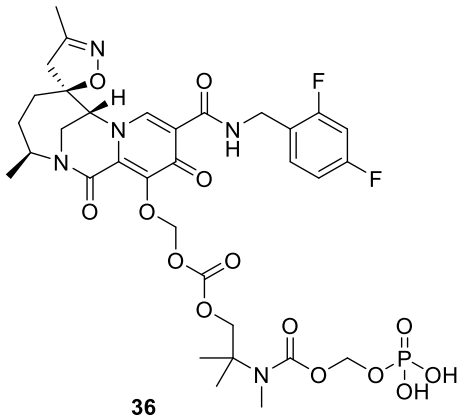
A una solución agitada de (2S)-2-(metilamino)propan-1-ol (1,2 g, 13,5 mmol) en DCM (80 ml) a 0 °C bajo argón se añadió cloroformiato de clorometilo (2,08 g, 16,2 mmol) seguido de trietilamina (3,5 g, 33,7 mmol). La mezcla se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. Al residuo crudo en tolueno (60 ml) a temperatura ambiente bajo argón se añadió dibencilfosfato de plata (5,6 g, 15 mmol) bajo argón. La mezcla se agitó a reflujo durante 16 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se filtró, enjuagando los sólidos con tolueno (5V). El filtrado se concentró a presión reducida y se purificó mediante

cromatografía de columna en gel de sílice (30-70 % de EtOAc/hexanos) para obtener el compuesto del título. MS (m/z) 424,3 [M+H]+.

Etapas 2-3: Preparación de ((2S)-1-((((((3'S,5S,7'R)-10'-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonin]-12'-il)oxi)metoxi)carbonil)oxi)propan-2-il)(metil)carbamato de (fosfonooxi)metilo (35):

El compuesto del título se preparó de manera similar al **Ejemplo 4**, excepto que se usó ((bis(benciloxi)fosforil)oxi)metil (S)-(1-hidroxipropan-2-il)(metil)carbamato, N,N-diisopropiletilamina y diclorometano en lugar de (2-hidroxietilo) fosfato de dibencilo, trietilamina y acetonitrilo en la Etapa 1. MS (m/z) 786,1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 8,58 (s, 1H), 7,45 (td, J = 8,5, 6,3 Hz, 1H), 7,04 − 6,88 (m, 2H), 5,92 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 5,73 − 5,50 (m, 3H), 4,86 − 4,75 (m, 1H), 4,73 − 4,56 (m, 2H), 4,56 − 4,41 (m, 2H), 4,25 − 4,05 (m, 2H), 3,89 − 3,71 (m, 2H), 3,17 (d, J = 18,0 Hz, 1H), 2,86 (d, J = 9,8 Hz, 3H), 2,72 (dd, J = 18,0, 4,5 Hz, 1H), 2,06 (q, J = 2,1, 1,5 Hz, 3H), 1,94 (q, J = 11,7, 11,1 Hz, 3H), 1,55 (dd, J = 10,0, 7,5 Hz, 1H), 1,26 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,20 (dd, J = 9,4, 7,0 Hz, 3H).

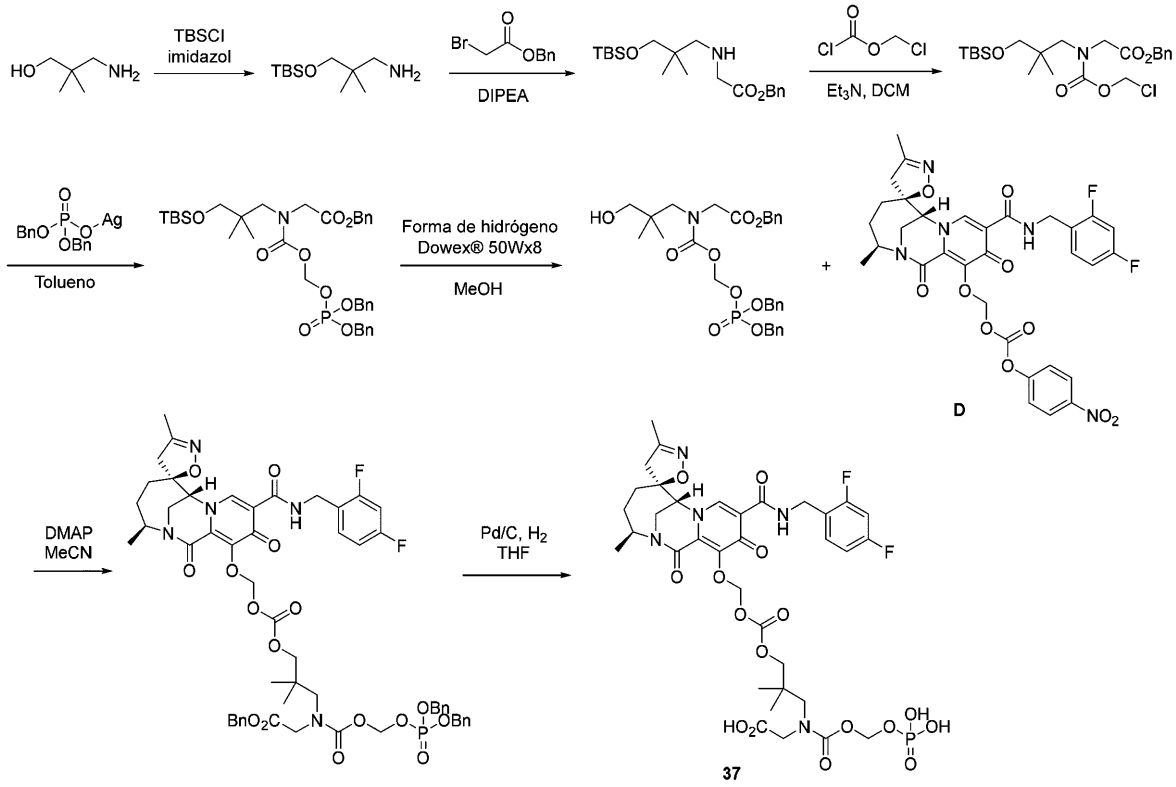
Ejemplo 36: Preparación de (1-((((((3'S,5S,7'R)-10'-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonin]-12'-il)oxi)metoxi)carbonil)oxi)-2-metilpropan-2-il)(metil)carbamato de (fosfonooxi)metilo (36):



36

El compuesto del título se preparó de manera similar al Ejemplo 35, excepto que se usó 2-metil-2-(metilamino)propan-1-ol en lugar de (2S)-2-(metilamino)propan-1-ol en la Etapa 1. MS (m/z) 800,0 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 8,58 (s, 1H), 7,54 − 7,37 (m, 1H), 7,05 − 6,93 (m, 2H), 5,89 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 5,74 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 5,57 (d, J = 13,6 Hz, 2H), 4,85 − 4,75 (m, 1H), 4,71 − 4,59 (m, 2H), 4,47 (s, 1H), 4,41 (s, 2H), 3,79 (qd, J = 15,2, 2,3 Hz, 2H), 3,16 (d, J = 17,8 Hz, 1H), 3,01 (s, 3H), 2,76 − 2,66 (m, 1H), 2,06 (s, 3H), 1,95 (q, J = 11,9, 10,4 Hz, 3H), 1,55 (dd, J = 10,3, 7,8 Hz, 1H), 1,43 (s, 6H), 1,27 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

Ejemplo 37: Preparación de N-(3-((((((3'S,5S,7'R)-10'-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonin]-12'-il)oxi)metoxi)carbonil)oxi)-2,2-dimetilpropil)-N-(((fosfonooxi)metoxi)carbonil)glicina (37):



Etapa 1: Preparación de 3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2,2-dimetilpropan-1-amina:

A una solución de 3-amino-2,2-dimetil-propan-1-ol (4,5 g, 43,6 mmol) en DCM (40 ml) se añadió imidazol (5,94 g, 87,2 mmol), seguido después de la adición de terc-butilclorodimetilsilano (6,57 g, 43,6 mmol) gota a gota a 0 °C. La solución resultante se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La solución se lavó con H_2O, salmuera y se secó con $MgSO_4$. El solvente se eliminó al vacío para obtener el compuesto del título. MS (m/z) 217,9 [M+H]+.

Etapa 2: Preparación de (3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2,2-dimetilpropil)glicinato de bencilo:

A una solución agitada de 3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2,2-dimetilpropan-1-amina (4,7 g, 22 mmol) en CH_2Cl_2 (40 ml) a 0 °C se añadió DIPEA (8,4 g, 65 mmol) seguido

de la adición de 2-bromoacetato de bencilo (2,5 g, 11 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) gota a gota. La reacción se agitó a 0 °C durante 2 horas. La solución se diluyó con DCM y se lavó con H_2O y salmuera, después se secó con $MgSO_4$. El solvente se eliminó al vacío y el material crudo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (0-10 % de DCM/MeOH) para obtener el compuesto del título. MS (m/z) 366,23 [M+H]+.

Etapa 3: Preparación de N-(3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2,2-dimetilpropil)-N-((clorometoxi)carbonil)glicinato de bencilo:

A una solución agitada de (3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2,2-dimetilpropil)glicinato de bencilo (3 g, 8,21 mol) en DCM (30 ml) a -5 °C se añadió trietilamina (1,73 ml, 12,3 mmol) seguido de la adición de carbonocloridato de clorometilo (0,98 g, 7,63 mmol) lentamente. La mezcla se agitó a -5 °C durante 1 hora. $NaHCO_3$ acuoso saturado (30 ml) se añadió a 0 °C y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Se añadió EtOAc (100 ml) y la fase orgánica se lavó con H_2O y salmuera, y se secó sobre $MgSO_4$. El solvente se eliminó al vacío para obtener el compuesto del título, que se usó sin purificación adicional.

Etapa 4: Preparación de N-((((bis(benciloxi)fosforil)oxi)metoxi)carbonil)-N-(3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2,2-dimetilpropil)glicinato de bencilo:

A una solución agitada de N-(3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2,2-dimetilpropil)-N-((clorometoxi)carbonil)glicinato de bencilo (3,5 g, 7,64 mmol) en tolueno (35 ml) se añadió fosfato de dibencilo de plata (5,9 g, 15,3 mmol). La mezcla resultante se agitó a reflujo durante la noche. La mezcla se filtró a través de celite y se lavó con tolueno. El solvente se eliminó al vacío y el residuo crudo resultante se purificó

mediante cromatografía de columna en gel de sílice (0-100 % de EtOAc/hexano) para obtener el compuesto del título. MS (m/z) 700,4 [M+H]+.

Etapa 5: Preparación de N-((((bis(benciloxi)fosforil)oxi)metoxi)carbonil)-N-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)glicinato de bencilo:

A una solución agitada de N-((((bis(benciloxi)fosforil)oxi)metoxi)carbonil)-N-(3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2,2-dimetilpropil)glicinato de bencilo (0,49 g, 0,7 mmol) en MeOH (15 ml) se añadió una forma de hidrógeno 50W×8 Dowex® (0,5 g). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se filtró a través de Celite y el solvente se eliminó al vacío. El material crudo resultante se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (0-100 % de EtOAc/hexano) para obtener el compuesto del título. MS (m/z) 585,9 [M+H]+.

Etapa 6: Preparación de N-((((bis(benciloxi)fosforil)oxi)metoxi) carbonil)-N-(3-((((((3'S,5S,7'R)-10'-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonin]-12'-il)oxi)metoxi)carbonil)oxi)-2,2-dimetilpropil)glicinato de bencilo:

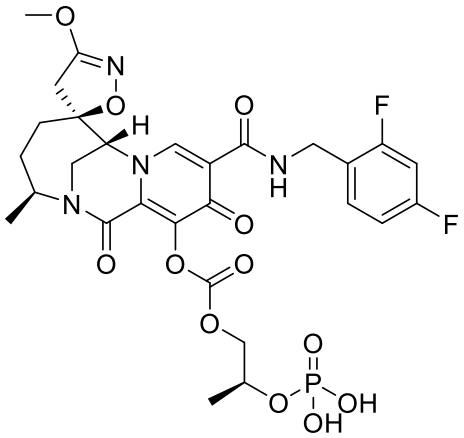
A una solución agitada del Intermedio D (0,28 g, 0,41 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se añadió N-((((bis(benciloxi)fosforil)oxi)metoxi)carbonil)-N-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)glicinato de bencilo (0,29 g, 0,49 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (0,05 g, 0,41 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con H_2O, salmuera, y se secó mediante $MgSO_4$. El solvente se eliminó al vacío y el material crudo resultante se

purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (0-100 % de EtOAc/hexano) para obtener el compuesto del título. MS (m/z) 1128,9 [M+H]+.

Etapa 7: Preparación de N-(3-((((((3'S,5S,7'R)-10'-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonin]-12'-il)oxi)metoxi)carbonil)oxi)-2,2-dimetilpropil)-N-(((fosfonooxi)metoxi)carbonil)glicina (37):

Se añadió una solución de N-((((bis(benciloxi)fosforil)oxi)metoxi)carbonil)-N-(3-((((((3'S,5S,7'R)-10'-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonin]-12'-il)oxi)metoxi)carbonil)oxi)-2,2-dimetilpropil)glicinato de bencilo (0,26 g, 0,23 mmol) en THF (25 ml) se añadió 10 % de Pd/C (0,0245 g, 0,023 mmol). La mezcla se purgó con H_2 y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se filtró a través de Celite y se lavó con THF. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (5-100 % de MeCN/agua que contenía 0,1 % de TFA) para obtener el compuesto del título. MS (m/z) 857,96 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,78 − 10,45 (m, 1H), 8,58 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 7,35 (td, J = 8,4, 6,3 Hz, 1H), 6,90 − 6,79 (m, 2H), 6,00 − 5,69 (m, 2H), 5,53 (d, J = 37,4, 10,3 Hz, 2H), 4,83 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,62 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,30 (s, 1H), 3,93 (ddd, J = 30,2, 25,1, 8,8 Hz, 4H), 3,74 (d, J = 14,5 Hz, 2H), 3,31 (q, J = 13,5, 11,7 Hz, 1H), 3,26 − 3,01 (m, 2H), 2,61 (d, J = 18,0 Hz, 1H), 2,05 (s, 3H), 1,90 (d, J = 18,2 Hz, 3H), 1,53 (s, 1H), 1,24 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,96 (dd, J = 6,3, 3,2 Hz, 6H).

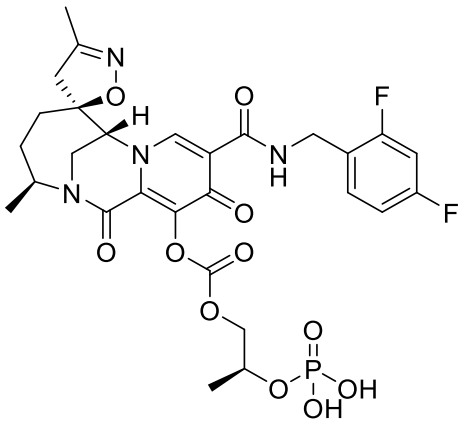
Ejemplo 38: Preparación de ((S)-2-(fosfonooxi)propil) carbonato de (3'S,5S,7'R)-10'-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-3-metoxi-3'-metil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonin]-12'-ilo (38):



38

El compuesto del título se preparó de manera similar al Ejemplo 6 excepto que se usó (1-hidroxipropan-2-il) fosfato de (S)-dibencilo, se preparó de acuerdo con WO2019136112, en lugar de (2-hidroxietilo) fosfato de dibencilo en la Etapa 1 y el Intermedio C en lugar del Intermedio B en la Etapa 2. MS (m/z) 685,04 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,12 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,90 (s, 1H), 7,42 (td, J = 8,7, 6,6 Hz, 1H), 7,24 (ddd, J = 10,4, 9,3, 2,6 Hz, 1H), 7,14 − 7,02 (m, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,66− 4,41 (m, 4H), 4,25 (dd, J = 11,2, 4,4 Hz, 1H), 4,17 (dd, J = 11,2, 4,4 Hz, 1H), 3,88 - 3,76 (m, 4H), 3,70 (dd, J = 15,2, 1,9 Hz, 1H), 3,09 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 2,79 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 1,98 − 1,74 (m, 3H), 1,33 − 1,22 (m, 4H), 1,17 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

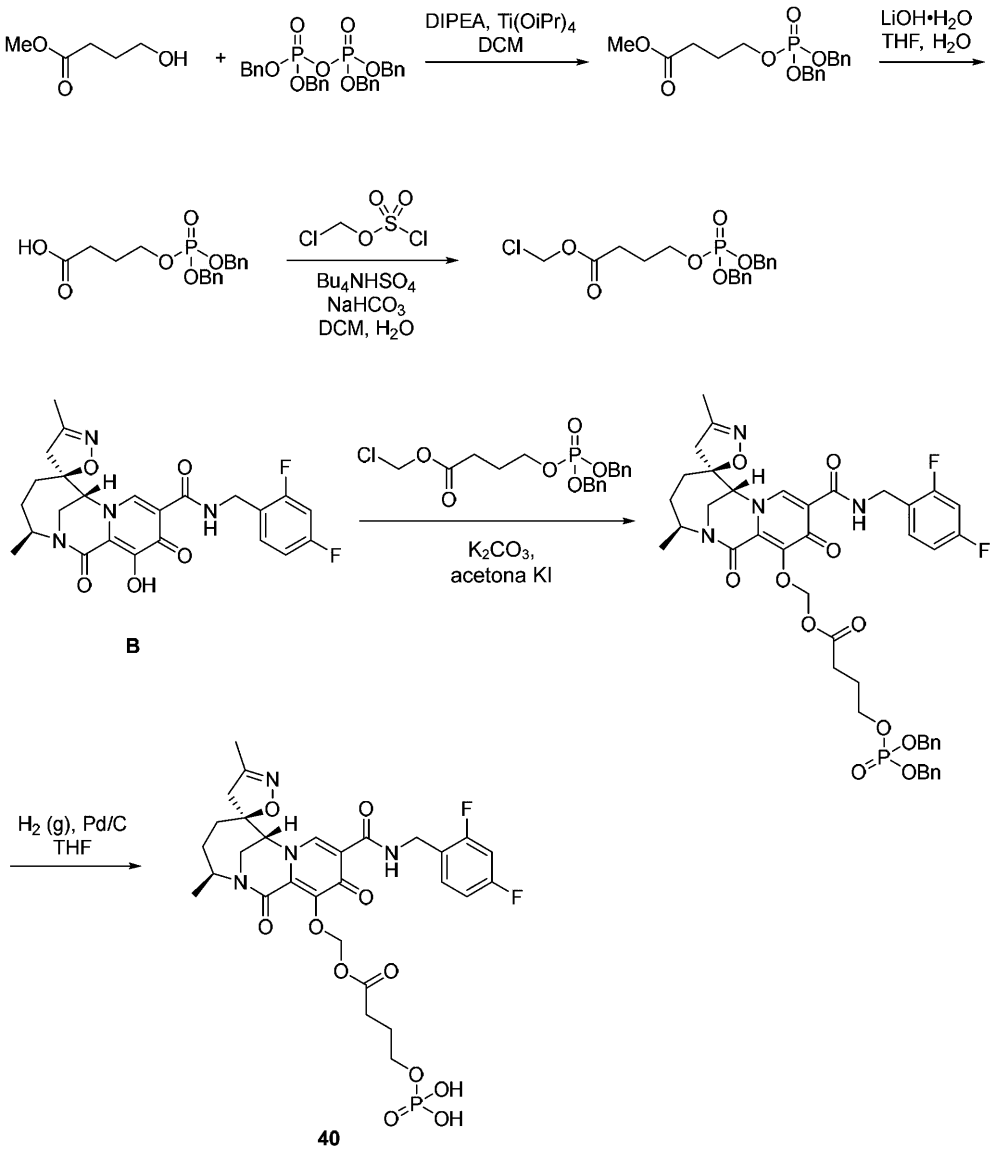
Ejemplo 39: Preparación de ((S)-2-(fosfonooxi)propil) carbonato de (3'S,5S,7'R)-10'-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonin]-12'-ilo (39):



39

El compuesto del título se preparó de manera similar al Ejemplo 11, excepto que se usó (1-hidroxipropan-2-il) fosfato de (S)-dibencilo, se preparó de acuerdo con WO2019136112, en lugar de (3-hidroxiepropil) fosfato de dibencilo. MS (m/z) 669,1 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,12 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,86 (s, 1H), 7,42 (td, J = 8,7, 6,6 Hz, 1H), 7,25 (ddd, J = 10,5, 9,3, 2,6 Hz, 1H), 7,08 (ddd, J = 8,5, 2,6, 1,0 Hz, 1H), 4,72 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 4,63 − 4,52 (m, 3H), 4,48 (dtd, J = 8,7, 6,8, 4,8 Hz, 1H), 4,26 (dd, J = 11,1, 4,5 Hz, 1H), 4,18 (d, J = 11,1, 4,4 Hz, 1H), 3,83 (dd, J = 15,2, 2,7 Hz, 1H), 3,71 (dt, J = 13,9, 2,8 Hz, 1H), 3,03 (d, J = 17,5 Hz, 1H), 2,67 (d, J = 17,5 Hz, 1H), 1,95 (s, 3H), 1,84 − 1,73 (m, 3H), 1,28 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,26 − 1,21 (m, 1H), 1,17 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

Ejemplo 40: Preparación de 4-(fosfonooxi)butanoato de (((3'S,5S,7'R)-10'-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonin]-12'-il)oxi)metilo (40):



Etapa 1: Preparación de 4-((bis(benciloxi)fosforil)oxi)butanoato de metilo:

A una mezcla de 4-hidroxibutanoato de metilo (0,491 g, 4,16 mmol) en DCM (4 ml) se añadió DIPEA (1,66 ml, 9,25 mmol) seguido de tetrabencilpirofosfato (2,00 g, 3,71 mmol) y Ti(*i*-PrO)$_4$ (0,187 ml, 0,631 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió $MgSO_4$ y gel de sílice (4:1) a la reacción, se agitó durante 10 minutos, después se filtró y se lavó con 4:3 EtOAc/hexanos. El filtrado se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (10-100 % de MeCN/agua) y se liofilizó para obtener el compuesto del título. MS (m/z) 378,73 [M+H]+.

Etapa 2: Preparación de ácido 4-((bis(benciloxi)fosforil)oxi)butanoico:

A una solución de 4-((bis(benciloxi)fosforil)oxi)butanoato de metilo (0,224 g, 0,592 mmol) en THF (2,7 ml) y agua (1,8 ml) a 0 °C se añadió LiOH-H_2O (0,0497 g, 1,18 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 3 horas y se vertió en HCl 1 M a 0 °C. Se añadió EtOAc y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2x) y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo crudo se disolvió en DCM/MeOH y se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (0-20 % de MeOH/DCM) para obtener el compuesto del título. MS (m/z) 364,83 [M+H]+.

Etapa 3: Preparación de 4-((bis(benciloxi)fosforil)oxi)butanoato de clorometilo:

A una solución de ácido 4-((bis(benciloxi)fosforil)oxi)butanoico (0,154 g, 0,423 mmol) en DCM (1,5 ml) a 0 °C se añadió una suspensión de NaHCO3 (0,178 g, 2,11 mmol) en agua (0,6 ml). Se añadió sulfato de hidrógeno de

tetrabutilamonio (0,0144 g, 0,042 mmol) a la mezcla bifásica seguido de clorosulfato de clorometilo (0,107 ml, 1,06 mmol). La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y agitar durante 3 horas. La mezcla se dividió entre NaHCO3 acuoso saturado y DCM. Las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con DCM (2x). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para obtener el compuesto del título. MS (m/z) 412,82 [M+H]+.

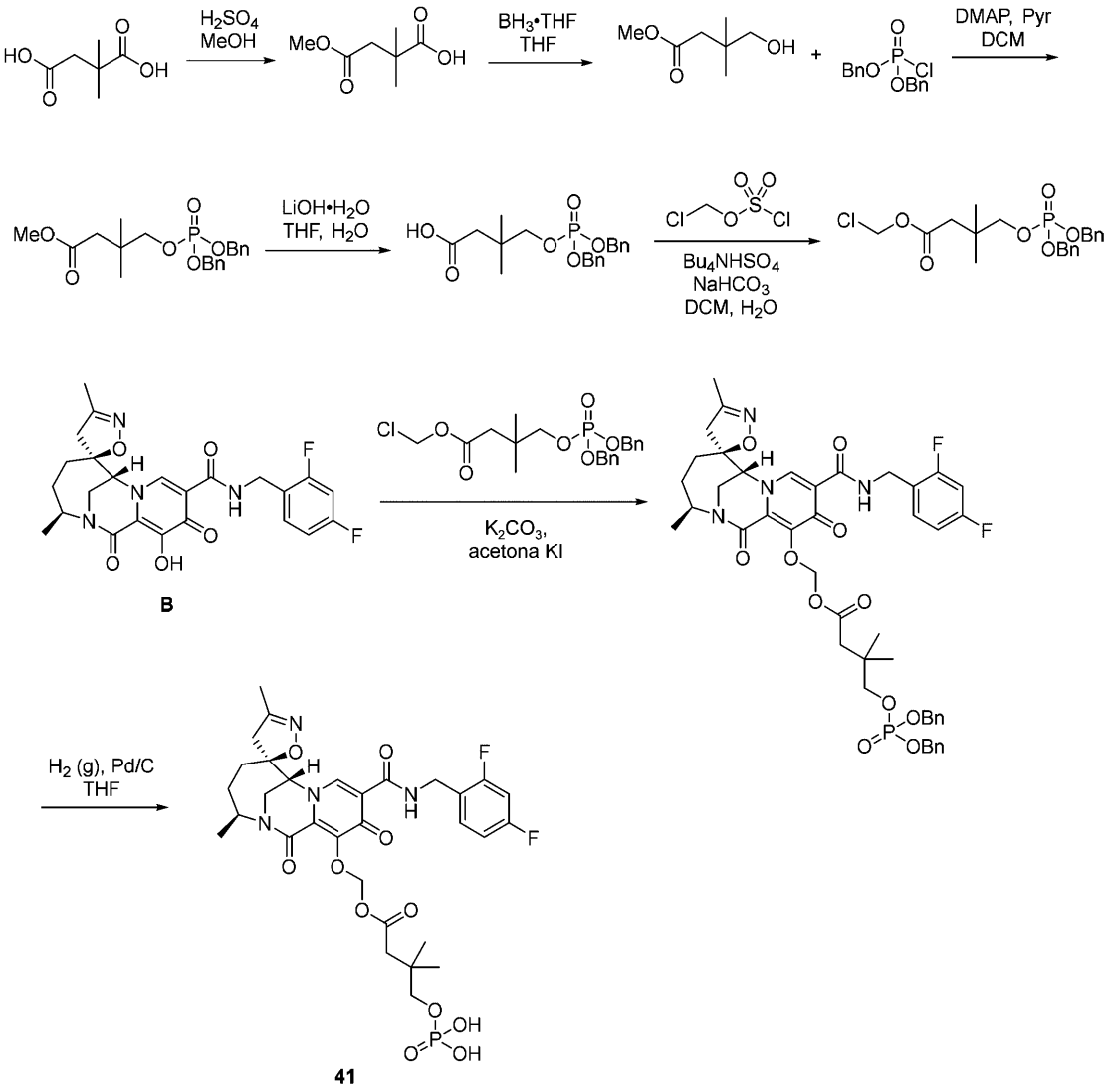
Etapa 4: Preparación de (((3'S,5S,7'R)-10'-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonin]-12'-il)oxi)metil butanoato de 4-((bis(benciloxi)fosforil)oxi):

A una solución de 4-((bis(benciloxi)fosforil)oxi)butanoato de clorometilo (0,127 g, 0,308 mmol) en acetona (3 ml) se añadió el Intermedio B (0,125 g, 0,257 mmol), yoduro de potasio (0,056 g, 0,334 mmol) y carbonato de potasio (0,071 g, 0,514 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se dividió entre EtOAc y agua y se separaron las fases. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para obtener el compuesto del título. MS (m/z) 862,85 [M+H]+.

Etapa 5: Preparación de 4-(fosfonooxi)butanoato de (((3'S,5S,7'R)-10'-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonin]-12'-il)oxi)metilo (40):

A una solución de butanoato de (((3'S,5S,7'R)-10'-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonin]-12'-il)oxi)metil 4-((bis(benciloxi)fosforil)oxi) (0,143 g, 0,166 mmol) en THF (17 ml) se añadió 10 % de Pd/C (0,018 g, 0,017 mmol). El matraz se evacuó y se volvió a llenar con H_2 (g) (2x), después se roció con H_2 (g) durante 2 min. La mezcla de reacción se dejó agitar bajo una atmósfera de hidrógeno durante 4 horas, enjuagando con THF. El filtrado se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (10-100 % de MeCN/agua con 0,1 % de TFA) y se liofilizó para obtener el compuesto del título. MS (m/z) 682,82 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,29 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,69 (s, 1H), 7,42 (td, J = 8,7, 6,6 Hz, 1H), 7,24 (ddd, J = 10,5, 9,3, 2,6 Hz, 1H), 7,07 (tdd, J = 8,6, 2,6, 1,0 Hz, 1H), 5,80 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 5,60 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 4,70 − 4,60 (m, 2H), 4,60 − 4,48 (m, 2H), 3,81 (q, J = 6,7 Hz, 2H), 3,70 − 3,64 (m, 2H), 2,99 (d, J = 17,6 Hz, 1H), 2,63 (d, J = 17,6 Hz, 1H), 2,37 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 1,94 (s, 3H), 1,78 (ddt, J = 17,2, 10,4, 6,1 Hz, 5H), 1,36 − 1,21 (m, 1H), 1,15 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

Ejemplo 41: Preparación de 3,3-dimetil-4-(fosfonooxi) butanoato de (((3'S,5S,7'R)-10'-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonin]-12'-il)oxi)metilo (41):



Etapa 1: Preparación de ácido 4-metoxi-2,2-dimetil-4-oxobutanoico:

A una solución de ácido 2,2-dimetilsuccínico (10 g, 0,068 mol) en MeOH (50 ml) se añadió H2SO4 (conc., 0,6 g) a 0 °C. Esta se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con solución de NaHCO3 y se lavó con hexano. La fase acuosa se ajustó hasta un pH=2 y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se secó y se concentró para dar el compuesto del título. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,68 (s, 3H), 2,62 (s, 2H), 1,31 (s, 6H).

Etapa 2: Preparación de 4-hidroxi-3,3-dimetilbutanoato de metilo:

A una solución de ácido 4-metoxi-2,2-dimetil-4-oxobutanoico (10 g, 62,4 mmol) en THF (150 ml) se añadió BH_3· THF (1 M en THF, 62 ml) a 0 °C. Esta se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó con MeOH (20 ml) a 0 °C y se concentró. Se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE: EtOAc=5:1 a 2:1) para obtener el compuesto del título. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,68 (s, 3H), 3,40 (s, 2H), 2,32 (s, 2H), 0,99 (s, 6H).

Etapa 3: Preparación de 4-((bis(benciloxi)fosforil)oxi)-3,3-dimetilbutanoato de metilo:

Se añadió fosfito de dibencilo (8,64 g, 32,96 mmol) a una solución de N-clorosuccinimida (4,84 g, 36,24 mmol) en tolueno (160 ml) a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se evaporó al vacío para dar fosforocloridato de dibencilo.

A una solución agitada de fosforocloridato de dibencilo crudo (5,6 g, 13,8 mmol) en DCM (50 ml) bajo argón con un baño de hielo se añadió secuencialmente 4-hidroxi-3,3-dimetilbutanoato de metilo (1,35 g, 9,2 mmol), piridina (1,45 g, 18,4 mmol) y DMAP (122 mg, 1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadió H_2O y se extrajo con DCM (2 x 100 ml). La fase orgánica se secó y se concentró, después se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (PE:EtOAc=5:1) para dar el compuesto del título. MS (m/z) 407,1 [M+H]+.

Etapa 4: Preparación de ácido 4-((bis(benciloxi)fosforil)oxi)-3,3-dimetilbutanoico:

Se añadió 4-((bis(benciloxi)fosforil)oxi)-3,3-dimetilbutanoato de metilo (12,7 g, 31,3 mmol) a una solución de $LiOH \cdot H_2O$ (10,5 g, 250 mmol) en H_2O/THF(1:1, 150 ml). Esta se agitó a 40 °C durante 8 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, se añadió H_2O (300 ml) y se lavó con EtOAc (2 x 200 ml). El pH de la fase acuosa se ajustó a 6 con HCl 1 M. Este se extrajo con EtOAc (2 x 200 ml). La fase orgánica combinada se lavó con H_2O, salmuera, se secó (Na_2SO_4 anhidro) y se filtró y después se concentró. Esta se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice para dar el compuesto del título. MS (m/z) 393,1 [M+H]+.

Etapa 5: Preparación de 4-((bis(benciloxi)fosforil)oxi)-3,3-dimetilbutanoato de clorometilo:

A una solución agitada de ácido 4-((bis(benciloxi)fosforil)oxi)-3,3-dimetilbutanoico (2,2 g, 5,5 mmol) en DCM (30 ml) con un baño de hielo se añadió una suspensión de NaHCO3 (1,66 g, 26,8 mmol) en agua (10 ml). La mezcla de reacción se agitó con un baño de hielo durante 15 minutos. A la suspensión blanca resultante se añadió Bu_4NHSO_4 (200 mg, 0,6 mmol) y clorosulfato de clorometilo (1,76 g, 10,72 mmol) mediante jeringa. La mezcla de reacción se calentó gradualmente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1-3 horas. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía en gel de sílice que se eluye con PE: EtOAc (de 1/0 a 2/1) para obtener el compuesto del título. MS (m/z) 441,1 [M+H]+.

Etapa 6: Preparación de (((3'S,5S,7'R)-10'-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-

[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonin]-12'-il)oxi)metil 4-((bis(benciloxi)fosforil)oxi)-3,3-dimetilbutanoato:

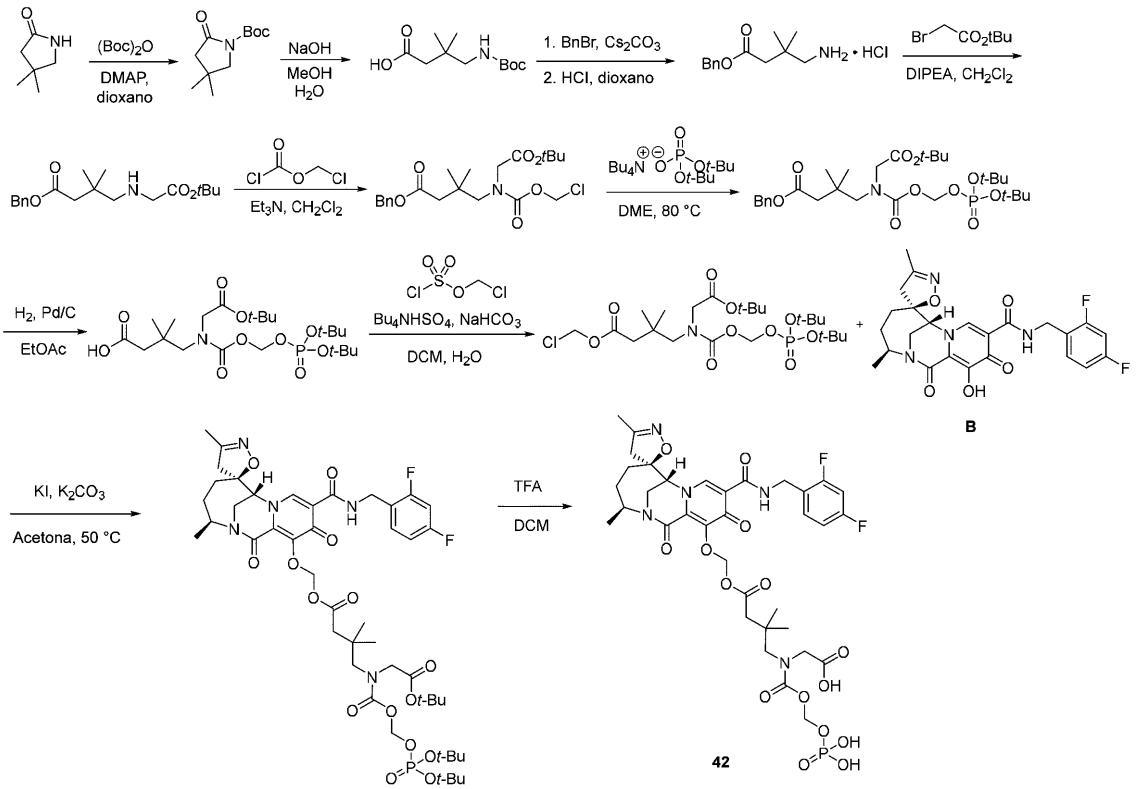
A una solución de 4-((bis(benciloxi)fosforil)oxi)-3,3-dimetilbutanoato de clorometilo (0,136 g, 0,308 mmol) en acetona (3 ml) se añadió el Intermedio B (0,125 g, 0,257 mmol), yoduro de potasio (0,056 g, 0,334 mmol) y carbonato de potasio (0,071 g, 0,514 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se dividió entre EtOAc y agua y se separaron las fases. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para obtener el compuesto del título. MS (m/z) 890,82 [M+H]+.

Etapa 7: Preparación de 3,3-dimetil-4-(fosfonooxi) butanoato de (((3'S,5S,7'R)-10'-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonin]-12'-il)oxi)metilo (41):

A una solución de (((3'S,5S,7'R)-10'-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonin]-12'-il)oxi)metil 4-((bis(benciloxi)fosforil)oxi)-3,3.dimetilbutanoato (0,196 g, 0,220 mmol) en THF (20 ml) se añadió 10 % de Pd/C (0,023 g, 0,022 mmol). El matraz se evacuó y se volvió a llenar con H_2 (g) (2x), después se roció con H_2 (g) durante 2 min. La mezcla de reacción se dejó agitar bajo una atmósfera de hidrógeno durante 4 horas, enjuagando con THF. El filtrado se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (10-100 % de MeCN/agua con 0,1 % de TFA) y se liofilizó para obtener el compuesto del título. MS (m/z) 710,79 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,29 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,68

(s, 1H), 7,42 (td, J = 8,7, 6,6 Hz, 1H), 7,24 (ddd, J = 10,5, 9,3, 2,6 Hz, 1H), 7,13 − 7,01 (m, 1H), 5,78 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 5,59 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 4,68 − 4,58 (m, 2H), 4,54 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,67 (d, J = 2,3 Hz, 2H), 3,61 − 3,54 (m, 2H), 2,99 (d, J =, 17,5 Hz, 1H), 2,63 (d, J = 17,6 Hz, 1H), 2,25 (d, J = 1,4 Hz, 2H), 1,94 (s, 3H), 1,88 − 1,68 (m, 3H), 1,30 (dd, J = 15,5, 10,8 Hz, 1H), 1,15 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,92 (d, J = 2,3 Hz, 6H).

Ejemplo 42: Preparación de N-(4-((((3'S,5S,7'R)-10'-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonin]-12'-il)oxi)metoxi)-2,2-dimetil-4-oxobutil)-N-(((fosfonooxi)metoxi)carbonil)glicina (42):



Etapa 1: Preparación de 4,4-dimetil-2-oxopirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo:

A una mezcla de 4,4-dimetilpirrolidin-2-ona (67,8 g, 0,60 mol) y DMAP (87,9 g, 0,72 mol) en dioxano (1,5 l) se añadió $(Boc)_2O$ (156,9 g, 0,72 mol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 45 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió en EtOAc (1,5 l), se lavó con HCl 0,2 N (2 x 500 ml) y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se concentró al vacío para dar el compuesto del título. MS (m/z) 158,2 $[M\text{-isobuteno}]^+$.

Etapa 2: Preparación de ácido 4-((terc-butoxicarbonil)amino)-3,3-dimetilbutanoico:

A una solución de 4,4-dimetil-2-oxopirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (115 g, 540 mmol) en MeOH (1000 ml) se añadió NaOH 2N (64,8 g, 1,62 mol) en H_2O (750 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se ajustó hasta un pH 3-4 con HCl 2 N, se extrajo con EtOAc (3 x 600 ml) y se concentró al vacío para dar el compuesto del título. MS (m/z) 230,1 $[M\text{-}H]^+$.

Etapa 3: Preparación de clorhidrato de 4-amino-3,3-dimetilbutanoato de bencilo:

A una solución de ácido 4-((terc-butoxicarbonil)amino)-3,3-dimetilbutanoico (118 g, 0,51 mol) en CH_3CN (1500 ml) se añadió Cs_2CO_3 (200 g, 0,61 mol) y BnBr (105 g, 0,61 mol) secuencialmente a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró y se

concentró, se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-10 % de EtOAc/PE) para dar un residuo. El residuo se disolvió en dioxano (200 ml) y se añadió HCl 4 N (200 ml, 797,5 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y se concentró al vacío para dar el compuesto del título como un sólido blanco. MS (m/z) 222,2 $[M+H]^+$.

Etapa 4: Preparación de 4-((2-(terc-butoxi)-2-oxoetil)amino)-3,3-dimetilbutanoato de bencilo:

A una mezcla de clorhidrato de 4-amino-3,3-dimetilbutanoato de bencilo (50 g, 199,2 mmol) y DIPEA (77,1 g, 597,6 mmol) en DCM (500 ml) se añadió bromoacetato de t-butilo (42,7 g, 219,1 mmol) en DCM (50 ml) gota a gota a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1,5 hora. La mezcla de reacción se lavó con HCl 0,5 N, agua y salmuera para dar el producto crudo en DCM. MS (m/z) 336,2 $[M+H]^+$.

Etapa 5: Preparación de 4-((2-(terc-butoxi)-2-oxoetil)((clorometoxi)carbonil)amino)-3,3-dimetilbutanoato de bencilo:

A una solución agitada de 4-((2-(terc-butoxi)-2-oxoetil)amino)-3,3-dimetilbutanoato de bencilo (250 g, 0,75 mol) en DCM (7000 ml) a 0 °C se añadió Et_3N (188 g, 1,86 mol) y cloroformiato de clorometilo (144 g, 1,12 mol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 horas. La reacción se lavó con soluciones acuosas saturadas de NH_4Cl y después salmuera. La capa orgánica se concentró y se purificó mediante cromatografía de columna (0-10 % de EtOAc/PE) para dar el producto del título. MS(m/z) 426,2 $[M-H]^+$.

Etapa 6: Preparación de 4-((2-(terc-butoxi)-2-oxoetil)((((di-terc-butoxifosforil)oxi)metoxi)carbonil)amino)-3,3-dimetilbutanoato de bencilo:

A una solución de 4-((2-(terc-butoxi)-2-oxoetil)((clorometoxi)carbonil)amino)-3,3-dimetilbutanoato de bencilo (28 g, 65,4 mmol) en DME (200 ml) se añadió sal de tetrabutilamonio de fosfato de di-terc-butilo (41,3 g, 91,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 1 hora. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se concentró y se disolvió en EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua (3x), salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. La mezcla cruda se purificó mediante cromatografía de columna (0-50 % de EtOAc/PE) para obtener el compuesto del título. 1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ: 7,34 - 7,33 (m, 5H), 5,60 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 5,56 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 5,10 (s, 2H), 3,96 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,32 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 2,33 (d, J = 3,6 Hz, 2H), 1,48 (s, 18H), 1,45 (s, 9H), 1,03 (s, 6H).

Etapa 7: Preparación de ácido 4-((2-(terc-butoxi)-2-oxoetil)((((di-terc-butoxifosforil)oxi)metoxi)carbonil)amino)-3,3-dimetilbutanoico:

A una solución de 4-((2-(terc-butoxi)-2-oxoetil)((((di-terc-butoxifosforil)oxi)metoxi)carbonil)amino)-3,3-dimetilbutanoato de bencilo (4000 mg, 6,6 mmol) en EtOAc (25 ml) se añadió 10 % de Pd/C (1,4 g, 1,3 mmol). El matraz se evacuó y se volvió a llenar con gas de hidrógeno (2x), después se roció con hidrógeno durante 2 min. La mezcla de reacción se dejó agitar bajo una atmósfera de globo de hidrógeno durante la noche. La mezcla de reacción se filtró, se enjuagó con EtOAc y se concentró para obtener el compuesto del título crudo. MS (m/z) 510,2 [M-H]+.

Etapa 8: Preparación de 4-((2-(terc-butoxi)-2-oxoetil)((((di-terc-butoxifosforil)oxi)metoxi)carbonil)amino)-3,3-dimetilbutanoato de clorometilo:

Una mezcla bifásica de ácido 4-((2-(terc-butoxi)-2-oxoetil)((((di-terc-butoxifosforil)oxi)metoxi)carbonil)amino)-3,3-dimetilbutanoico (3 g, 5,86 mmol), sulfato de hidrógeno de tetrabutilamonio (199 mg, 0,58 mmol) y bicarbonato de sodio (3,94 g, 46,9 mmol) en agua (15 ml) y DCM (15 ml) se enfrió hasta 0 °C. Mientras se agita, se añadió gota a gota clorosulfato de clorometilo (1,94 g, 11,7 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió salmuera y la fase acuosa se extrajo con DCM (3x). La fase orgánica combinada se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna (0-100 % de EtOAc/hexanos) para obtener el compuesto del título. MS (m/z) 581,9 $[M+Na]^+$.

Etapa 9: Preparación de (((3'S,5S,7'R)-10-((2,4-difluorobencil)-carbamoil)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonin]-12'-il)oxi)metil 4-((2-(terc-butoxi)-2-oxoetil)((((di-terc-butoxifosforil)oxi)metoxi)carbonil)amino)-3,3-dimetilbutanoato:

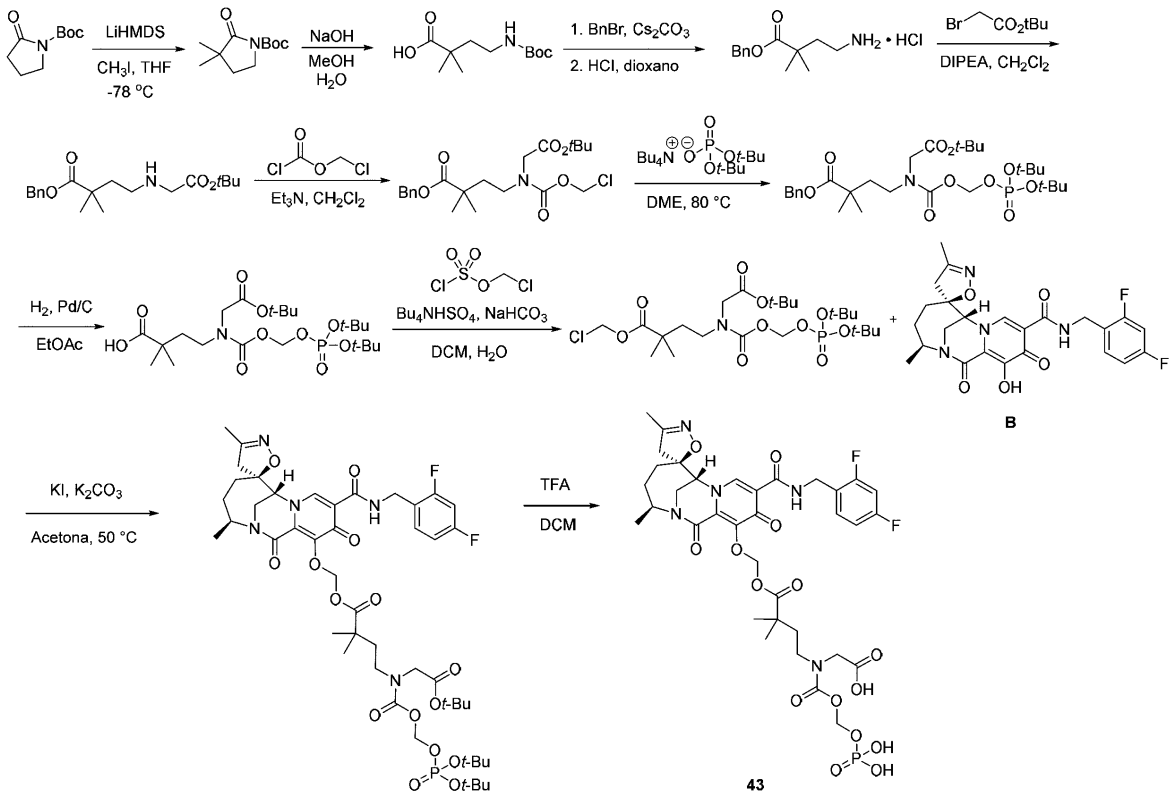
El Intermedio B (107 mg, 0,22 mmol), K_2CO_3 (61 mg, 0,44 mmol) y KI (48 mg, 0,28 mmol) se mezclaron en acetona (3 ml) a temperatura ambiente. Después, se añadió una solución de 4-((2-(terc-butoxi)-2-oxoetil)((((di-terc-butoxifosforil)oxi)metoxi)carbonil)amino)-3,3-dimetilbutanoato de clorometilo (246 mg, 0,44 mmol) en acetona (1 ml). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 3 horas. El solvente se evaporó y el residuo se disolvió en DCM y se lavó con NH_4Cl acuoso saturado (10 ml). La capa orgánica se separó y se concentró hasta

secarse. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (80 % de MeOH/ DCM) para obtener el compuesto del título. MS (m/z) 1009,9 $[M+H]^+$.

Etapa 10: Preparación de N-(4-((((3'S,5S,7'R)-10'-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonin]-12'-il)oxi)metoxi)-2,2-dimetil-4-oxobutil)-N-(((fosfonooxi)metoxi)carbonil)glicina (42):

(((3'S,5S,7'R)-10-((2,4-difluorobencil)-carbamoil)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonin]-12'-il)oxi)metil 4-((2-(terc-butoxi)-2-oxoetil)((((di-terc-butoxifosforil)oxi)metoxi)carbonil)amino)-3,3-dimetilbutanoato (250 mg, 0,21 mmol) se disolvió en DCM (3 ml) y se añadió TFA (0,3 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. El solvente se evaporó y el residuo se purificó con cromatografía de columna de fase inversa C-18 para obtener el compuesto del título. MS (m/z) 841,8 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 8,57 (s, 1H), 7,46 (td, J = 8,5, 6,4 Hz, 1H), 7,10 − 6,84 (m, 2H), 5,90 (dd, J = 6,4, 2,2 Hz, 1H), 5,67 (dd, J = 6,4, 1,1 Hz, 1H), 5,58 (dd, J = 17,8, 13,2 Hz, 2H), 4,86 − 4,80 (m, 2H), 4,73 − 4,55 (m, 2H), 4,48 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,10 (d, J = 24,4 Hz, 2H), 3,92 − 3,69 (m, 2H), 3,39 (dd, J = 13,0, 3,8 Hz, 1H), 3,16 (d, J = 17,9 Hz, 1H), 2,70 (d, J = 18,0 Hz, 1H), 2,37 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 2,06 (s, 3H), 2,00 − 1,85 (m, 3H), 1,68 − 1,42 (m, 1H), 1,27 (dd, J = 6,8, 1,5 Hz, 3H), 1,08 − 0,91 (m, 6H).

Ejemplo 43: Preparación de N-(4-((((3'S,5S,7'R)-10'-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonin]-12'-il)oxi)metoxi)-3,3-dimetil-4-oxobutil)-N-(((fosfonooxi)metoxi)carbonil)glicina (43):



Etapa 1: Preparación de 3,3-dimetil-2-oxopirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo:

A una mezcla 2-oxopirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (600 g, 3,24 mol) y CH_3I (2303 g, 16,22 mol) THF (3200 ml) se añadió LiHMDS 1 M (8760 ml, 8,76 mol) a -78 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó mediante una solución de cloruro de amonio saturada, se extrajo con

EtOAc (3 x 1000 ml), se lavó con salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-10 % de EtOAc/PE) para dar el compuesto del título. MS (m/z) 158,2 $[M\text{-isobuteno}]^+$.

Etapa 2: Preparación de ácido 4-((terc-butoxicarbonil)amino)-2,2-dimetilbutanoico:

A una solución de 3,3-dimetil-2-oxopirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (370 g, 1,74 mol) en THF (1500 ml) y EtOH (1500 ml) se añadió NaOH (347 g, 5,0 mmol) en H_2O (700 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se ajustó a un pH hasta 3-4 con HCl 2 N, se extrajo con EtOAc (3 x 2000 ml), se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío para dar el compuesto del título. MS(m/z) 230,1 $[M\text{-}H]^+$.

Etapa 3: Preparación de clorhidrato de 4-amino-2,2-dimetilbutanoato de bencilo:

A una solución de ácido 4-((terc-butoxicarbonil)amino)-2,2-dimetilbutanoico (350 g, 1,52 mol) en MeCN (4900 ml) se añadió Cs2CO3 (593 g, 1,82 mol) y BnBr (311 g, 1,82 mol) secuencialmente a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró, se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-10 % de EtOAc/PE) para obtener un residuo. A una solución del residuo purificado en dioxano (1300 ml) se añadió HCl 4 N/dioxano (1270 ml, 1,27 mol) a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar el compuesto del título. MS (m/z) 222,2 $[M+H]^+$.

Etapa 4: Preparación de 4-((2-(terc-butoxi)-2-oxoetil)amino)-2,2-dimetilbutanoato de bencilo:

A una mezcla de clorhidrato de 4-amino-2,2-dimetilbutanoato de bencilo (328 g, 1,27 mol) y DIPEA (494 g, 3,83 mol) en DCM (11 l) se añadió bromoacetato de t-butilo (124 g, 0,32 mol) en DCM (500 ml) gota a gota a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora y después se calentó hasta temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se concentró y se purificó mediante cromatografía de columna (0-10 % de MeOH/ CH_2Cl_2) para dar el producto deseado. MS (m/z) 336,2 $[M+H]^+$.

Etapa 5: Preparación de 4-((2-(terc-butoxi)-2-oxoetil)((clorometoxi)carbonil)amino)-2,2-dimetilbutanoato de bencilo:

A una solución agitada de 4-((2-(terc-butoxi)-2-oxoetil)amino)-2,2-dimetilbutanoato de bencilo (250 g, 0,75 mol) y trietilamina (188 g, 1,86 mol) en DCM (7000 ml) se añadió cloroformiato de clorometilo (144 g, 1,12 mol) a 0 °C y se agitó a 0 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó con NH4Cl acuoso saturado, se lavó con salmuera, se concentró y se purificó mediante cromatografía de columna (0-10 % de EtOAc/PE) para dar el producto deseado. MS(m/z) 426,2 $[M-H]^+$.

Etapa 6: Preparación de 4-((2-(terc-butoxi)-2-oxoetil)((((di-terc-butoxifosforil)oxi)metoxi)carbonil)amino)-2,2-dimetilbutanoato de bencilo:

A una solución de 4-((2-(terc-butoxi)-2-oxoetil)((clorometoxi)carbonil)amino)-2,2-dimetilbutanoato de bencilo (21,2 g, 49,1 mmol) en DME (180 ml) se añadió sal de tetrabutilamonio de fosfato de di-terc-butilo (31,5 g, 69,7 mmol). La mezcla de reacción

se agitó a 80 °C durante 1 hora. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se concentró y se disolvió en EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua (3x), salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. La mezcla cruda se purificó mediante cromatografía de columna (0-50 % de EtOAc/PE) para obtener el producto del título. MS (m/z) 624,2 $[M+Na]^+$. 1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ: 7,36-7,31 (m, 5H), 5,58 (t, J = 10,8 Hz, 2H), 5,10 (d, J = 1,2 Hz, 2H), 3,79 (d, J = 2,8 Hz, 2H), 3,31-3,26 (m, 2H), 1,85-1,80 (m, 2H), 1,48 (s, 9H), 1,47 (s, 9H), 1,45 (s, 9H), 1,23 (s, 3H), 1,22 (s, 3H).

Etapa 7: Preparación de ácido 4-((2-(terc-butoxi)-2-oxoetil)((((di-terc-butoxifosforil)oxi)metoxi)carbonil)amino)-2,2-dimetilbutanoico:

A una solución de 4-((2-(terc-butoxi)-2-oxoetil)((((di-terc-butoxifosforil)oxi)metoxi)carbonil)amino)-2,2-dimetilbutanoato de bencilo (1151 mg, 1,9 mmol) en EtOAc (25 ml) se añadió 10 % de Pd/C (407 mg, 0,38 mmol). El matraz se evacuó y se volvió a llenar con gas de hidrógeno (2x), después se roció con hidrógeno durante 2 min. La mezcla de reacción se dejó agitar bajo una atmósfera de globo de hidrógeno durante la noche. La mezcla de reacción se filtró, se enjuagó con EtOAc y se concentró para obtener el producto crudo. MS (m/z) 510,2 [M-H]+.

Etapa 8: Preparación de 4-((2-(terc-butoxi)-2-oxoetil)((((di-terc-butoxifosforil)oxi)metoxi)carbonil)amino)-2,2-dimetilbutanoato de clorometilo:

Una mezcla bifásica de ácido 4-((2-(terc-butoxi)-2-oxoetil)((((di-terc-butoxifosforil)oxi)metoxi)carbonil)amino)-2,2-dimetilbutanoico (0,98 g, 1,92 mmol), sulfato de hidrógeno de tetrabutilamonio (65 mg, 0,19 mmol) y bicarbonato de sodio (1,29 g, 15,3 mmol) en agua y DCM se enfrió hasta 0 °C. Mientras se agita, se añadió

gota a gota clorosulfato de clorometilo (0,63 g, 3,83 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió salmuera y la fase acuosa se extrajo con DCM (3x). La fase orgánica combinada se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna (0-100 % de EtOAc/hexanos) para obtener el compuesto del título. MS (m/z) 581,9 [M+Na]+.

Etapa 9: Preparación de (((3'S,5S,7'R)-10-((2,4-difluorobencil)-carbamoil)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonin]-12'-il)oxi)metil 4-((2-(terc-butoxi)-2-oxoetil)((((di-terc-butoxifosforil)oxi)metoxi)carbonil)amino)-2,2-dimetilbutanoato:

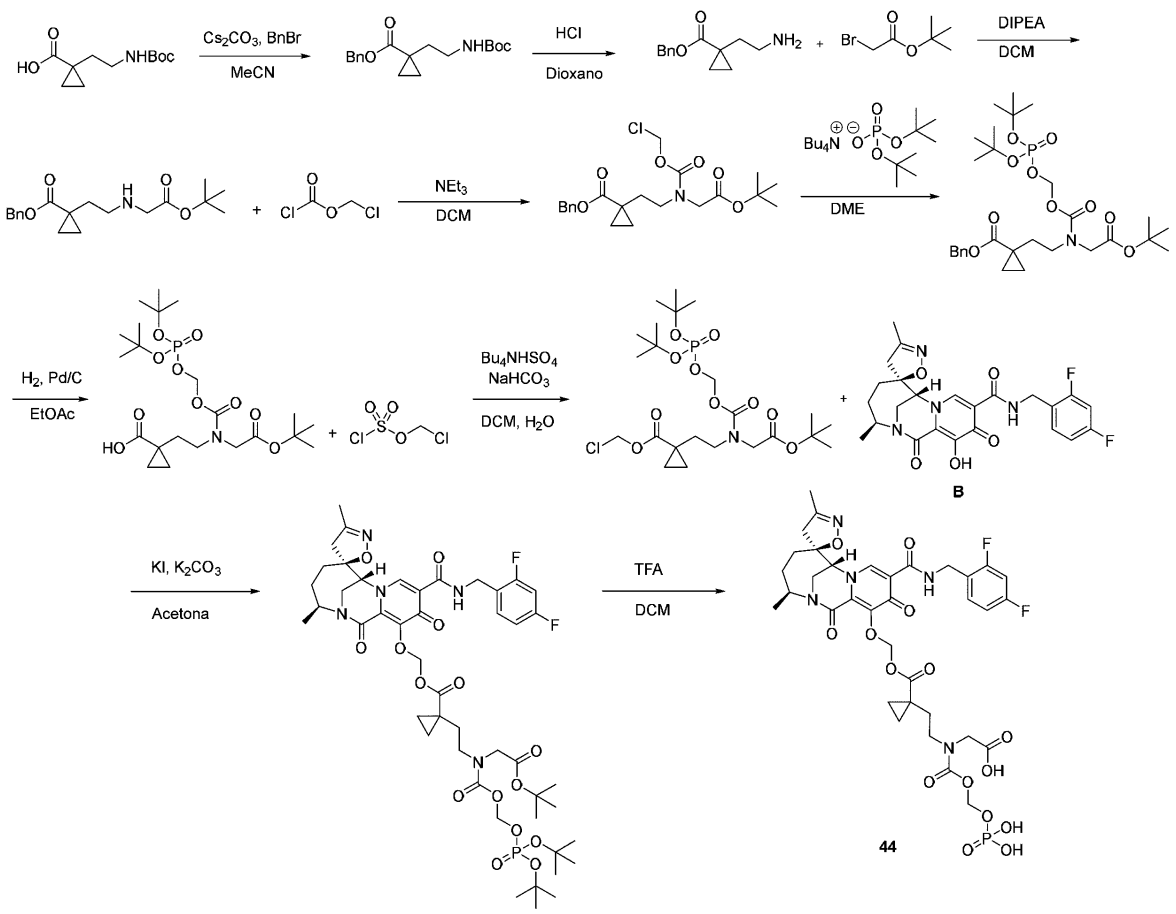
El Intermedio B (115 mg, 0,24 mmol), K_2CO_3 (65 mg, 0,47 mmol) y KI (51 mg, 0,31 mmol) se mezclaron en acetona (3 ml) a temperatura ambiente. Después, se añadió una solución de 4-((2-(terc-butoxi)-2-oxoetil)((((di-terc-butoxifosforil)oxi)metoxi)carbonil)amino)-2,2-dimetilbutanoato de clorometilo (264 mg, 0,47 mmol) en acetona (1 ml). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 3 horas. El solvente se evaporó, se disolvió en DCM y se lavó con NH_4Cl acuoso saturado (10 ml). La capa orgánica se separó y se concentró hasta secarse. El residuo se purificó con cromatografía de columna en gel de sílice (80 % de MeOH/ DCM) para obtener el compuesto del título. MS (m/z) 1009,8[M+H]+.

Etapa 10: Preparación de N-(4-((((3'S,5S,7'R)-10'-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonin]-12'-

il)oxi)metoxi)-3,3-dimetil-4-oxobutil)-N-(((fosfonooxi)metoxi)carbonil)glicina (43):

(((3'S,5S,7'R)-10-((2,4-difluorobencil)-carbamoil)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonin]-12'-il)oxi)metil 4-((2-(terc-butoxi)-2-oxoetil)((((di-terc-butoxifosforil)oxi)metoxi)carbonil)amino)-2,2-dimetilbutanoato (155 mg, 0,15 mmol) se disolvió en DCM (3 ml) y se añadió TFA (0,3 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. El solvente se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna de fase inversa C-18 para obtener el compuesto del título. MS (m/z) 841,7 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 8,57 (s, 1H), 7,59 − 7,27 (m, 1H), 7,07 − 6,86 (m, 2H), 5,86 (dd, J = 11,1 6,3 Hz, 1H), 5,70 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 5,65 − 5,43 (m, 2H), 4,81 (q, J = 7,7 Hz, 1H), 4,72 − 4,54 (m, 2H), 4,52 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 4,12 − 4,04 (m, 1H), 4,02 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 3,89 − 3,68 (m, 2H), 3,39 (ddd, J = 9,2 5,7, 1,7 Hz, 1H), 3,30 - 3,25 (m, 1H), 3,24 − 3,05 (m, 1H), 2,70 (ddd, J = 18,1, 2,9, 1,3 Hz, 1H), 2,05 (s, 3H), 1,99 − 1,71 (m, 5H), 1,64 − 1,46 (m, 1H), 1,26 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,22 − 1,12 (m, 6H).

Ejemplo 44: Preparación de N-(2-(1-(((((3'S,5S,7'R)-10'-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonin]-12'-il)oxi)metoxi)carbonil)ciclopropil)etil)-N-(((fosfonooxi)metoxi)carbonil)glicina (44):



<u>Etapa 1: Preparación de 1-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)etil)ciclopropano-1-carboxilato de bencilo:</u>

Se disolvió ácido 1-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)etil)ciclopropano-1-carboxílico (25 g, 97 mmol) en MeCN (200 ml) y se añadió Cs_2CO_3 y BnBr a la mezcla. La mezcla se agitó a TA durante toda la noche. Después, la mezcla de reacción se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna para obtener 1-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)etil)ciclopropano-1-carboxilato de bencilo. MS (m/z) 264,0 $[M\text{-isobuteno}]^+$.

Etapa 2: Preparación de 1-(2-aminoetil)ciclopropano-1-carboxilato de bencilo:

El 1-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)etil)ciclopropano-1-carboxilato de bencilo (5,1 g, 16 mmol) se trató con HCl 4 N (64 ml) en dioxano (5 ml). Después de agitar durante 1 hora, la mezcla de reacción se concentró para obtener 1-(2-aminoetil)ciclopropano-1-carboxilato de bencilo. MS (m/z) 220,0 $[M+H]^+$.

Etapa 3: Preparación de 1-(2-((2-(terc-butoxi)-2-oxoetil)amino)etil)ciclopropano-1-carboxilato de bencilo:

A una suspensión agitada de 1-(2-aminoetil)ciclopropano-1-carboxilato de bencilo (4,1 g, 16 mmol) en CH_2Cl_2 (100 ml) a 0 °C se añadió DIPEA (6,2 g, 48 mmol). Se añadió bromoacetato de t-butilo (1,6 g, 8,0 mmol) en CH_2Cl_2 (100 ml) gota a gota durante 30 min, después se calentó hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción después se lavó con 0,5 M de solución de HCl acuosa y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna para obtener 1-(2-((2-(terc-butoxi)-2-oxoetil)amino)etil)ciclopropano-1-carboxilato de bencilo. MS (m/z) 334,10 $[M+H]^+$.

Etapa 4: Preparación de 1-(2-((2-(terc-butoxi)-2-oxoetil)((clorometoxi)carbonil)amino)etil)ciclopropano-1-carboxilato de bencilo:

A una solución de 1-(2-((2-(terc-butoxi)-2-oxoetil)amino)etil)ciclopropano-1-carboxilato de bencilo (1059 mg, 3,2 mmol) en DCM (15 ml) a 0 °C se añadió NEt_3 (0,48 g, 4,8 mmol) seguido de la adición de cloroformiato de clorometilo (0,61 g, 4,8 mmol) gota a gota. Después de agitar a 0 °C durante 10 minutos, la reacción se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró y

se concentró. El residuo se purificó con columna ultrarrápida para obtener 1-(2-(N-(2-(terc-butoxi)-2-oxoetil)-2-cloroacetamido)etil)ciclopropano-1-carboxilato de bencilo. MS (m/z) 369,90 $[M\text{-isobuteno}]^+$.

Etapa 5: Preparación de 1-(2-((2-(terc-butoxi)-2-oxoetil)((((di-terc-butoxifosforil)oxi)metoxi)carbonil)amino)etil)ciclopropano-1-carboxilato de bencilo:

A una solución de 1-(2-((2-(terc-butoxi)-2-oxoetil)((clorometoxi)carbonil)amino)etil)ciclopropano-1-carboxilato de bencilo (840 mg, 2,0 mmol) en DCM (10 ml) se añadió fosfato de di-terc-butilo de tetrabutilamonio (1,2 g, 2,8 mmol) y la reacción se calentó a 80 °C durante 2 horas. Después, la reacción se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna para obtener1-(2-((2-(terc-butoxi)-2-oxoetil)((((di-terc-butoxifosforil)oxi)metoxi)carbonil)amino)etil)ciclopropano-1-carboxilato de bencilo. MS (m/z) 621,9 $[M+Na]^+$.

Etapa 6: Preparación de ácido 1-(2-((2-(terc-butoxi)-2-oxoetil)((((di-terc-butoxifosforil)oxi)metoxi)carbonil)amino)etil)ciclopropano-1-carboxílico:

A una solución de 1-(2-((2-(terc-butoxi)-2-oxoetil)((((di-terc-butoxifosforil)oxi)metoxi)carbonil)amino)etil)ciclopropano-1-carboxilato de bencilo (648 mg, 1,1 mmol) en EtOAc (5 ml) se añadió 10 % de Pd/C (0,2 g, 0,22 mmol). El matraz se evacuó y se volvió a llenar con gas de hidrógeno (2x), después se roció con hidrógeno durante 2 min. La mezcla de reacción se dejó para agitar bajo una

atmósfera de globo de hidrógeno durante 4 horas. La mezcla de reacción se filtró, se enjuagó con EtOAc, y se concentró para obtener el ácido 1-(2-((2-(terc-butoxi)-2-oxoetil)((((di-terc-butoxifosforil)oxi)metoxi)carbonil)amino)etil)ciclopropano-1-carboxílico. MS (m/z) 531,9 $[M+Na]^+$.

Etapa 7: Preparación de 1-(2-((2-(terc-butoxi)-2-oxoetil)((((di-terc-butoxifosforil)oxi)metoxi)carbonil)amino)etil)ciclopropano-1-carboxilato de clorometilo:

Una mezcla bifásica de ácido 1-(2-((2-(terc-butoxi)-2-oxoetil)((((di-terc-butoxifosforil)oxi)metoxi)carbonil)amino)etil)ciclopropano-1-carboxílico (0,55 g, 1,35 mmol), sulfato de hidrógeno de tetrabutilamonio (46 mg, 0,14 mmol) y bicarbonato de sodio (0,91 g, 10,8 mmol) en agua y DCM se enfrió hasta 0 °C. Mientras se agita, se añadió gota a gota clorosulfato de clorometilo (0,44 g, 2,7 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió salmuera y la fase acuosa se extrajo con DCM (3x). La fase orgánica combinada se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna (0-100 % de EtOAc/hexanos) para obtener 1-(2-((2-(terc-butoxi)-2-oxoetil)((((di-terc-butoxifosforil)oxi)metoxi)carbonil)amino)etil)ciclopropano-1-carboxilato de clorometilo. MS (m/z) 580,1 $[M+Na]^+$.

Etapa 8: Preparación de (((3'S,5S,7'R)-10-((2,4-difluorobencil)-carbamoil)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonin]-12'-il)oxi)metil 1-(2-((2-(terc-

butoxi)-2-oxoetil)((((di-terc-butoxifosforil)oxi)metoxi)carbonil)amino)etil)ciclopropano-1-carboxilato:

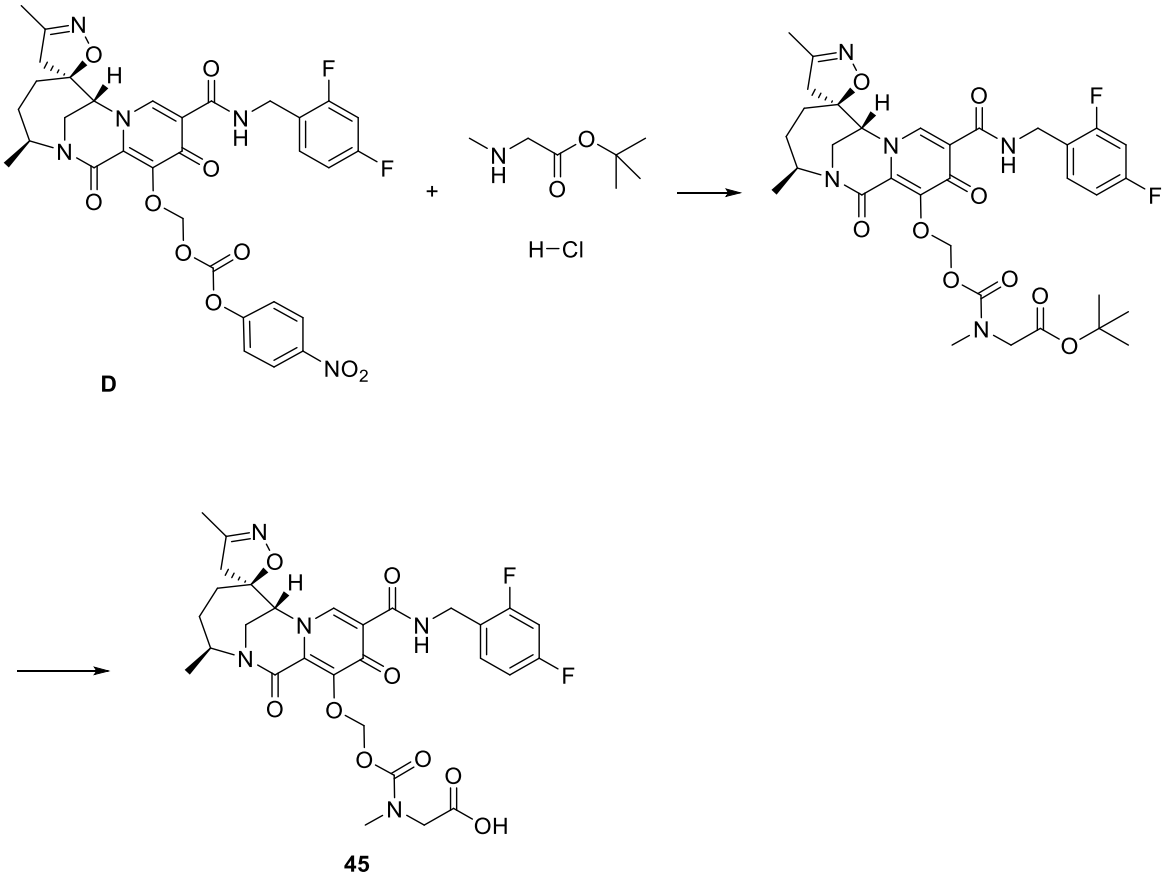
El Intermedio B (250 mg, 0,51 mmol), K_2CO_3 (142 mg, 1 mmol) y KI (111 mg, 0,67 mmol) se mezclaron en acetona (5 ml) a temperatura ambiente. Después, se añadió una solución de 1-(2-((2-(terc-butoxi)-2-oxoetil)((((di-terc-butoxifosforil)oxi)metoxi)carbonil)amino)etil)ciclopropano-1-carboxilato de clorometilo (459 mg, 0,82 mmol) en acetona (1 ml). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 3 horas. El solvente se evaporó y, después, se disolvió en DCM. Se lavó con NH_4Cl saturado acuoso (10 ml). La capa orgánica se separó y se concentró hasta secarse. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (80 % de MeOH/ DCM) para obtener el compuesto del título. MS (m/z) 1007,8 $[M+H]^+$.

Etapa 9: N-(2-(1-(((((3'S,5S,7'R)-10'-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonin]-12'-il)oxi)metoxi)carbonil)ciclopropil)etil)-N-(((fosfonooxi)metoxi)carbonil)glicina (44):

(((3'S,5S,7'R)-10-((2,4-difluorobencil)-carbamoil)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonin]-12'-il)oxi)metil 1-(2-((2-(terc-butoxi)-2-oxoetil)((((di-terc-butoxifosforil)oxi)metoxi)carbonil)amino)etil)ciclopropano-1-carboxilato (51 mg, 0,05 mmol) se disolvió en DCM (2 ml) y se añadió TFA (0,3 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. El solvente se evaporó, el residuo se purificó mediante cromatografía de columna de fase inversa para obtener el compuesto del título. MS (m/z) 839,70 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 8,58

(d, J = 4,1 Hz, 1H), 7,45 (q, J = 7,8 Hz, 1H), 7,11 − 6,85 (m, 2H), 5,86 (dd, J = 12,8, 6,3 Hz, 1H), 5,68 (dd, J = 6,4, 4,8 Hz, 1H), 5,53 (q, J = 10,3, 6,1 Hz, 2H), 4,86 − 4,78 (m, 1H), 4,74 − 4,55 (m, 2H), 4,51 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,13 − 3,94 (m, 2H), 3,92 − 3,73 (m, 2H), 3,57 − 3,39 (m, 2H), 3,16 (d, J = 17,9 Hz, 1H), 2,71 (dd, J = 18,2, 3,3 Hz, 1H), 2,05 (s, 3H), 1,98 − 1,46 (m, 6H), 1,34 − 1,13 (m, 5H), 0,88 (dd, J = 19,5, 3,0 Hz, 2H).

Ejemplo 45: Preparación de N-(((((3'S,5S,7'R)-10'-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonin]-12'-il)oxi)metoxi)carbonil)-N-metilglicina (45):



Etapa 1: Preparación de N-(((((3'S,5S,7'R)-10'-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonin]-12'-il)oxi)metoxi)carbonil)-N-metilglicinato de terc-butilo:

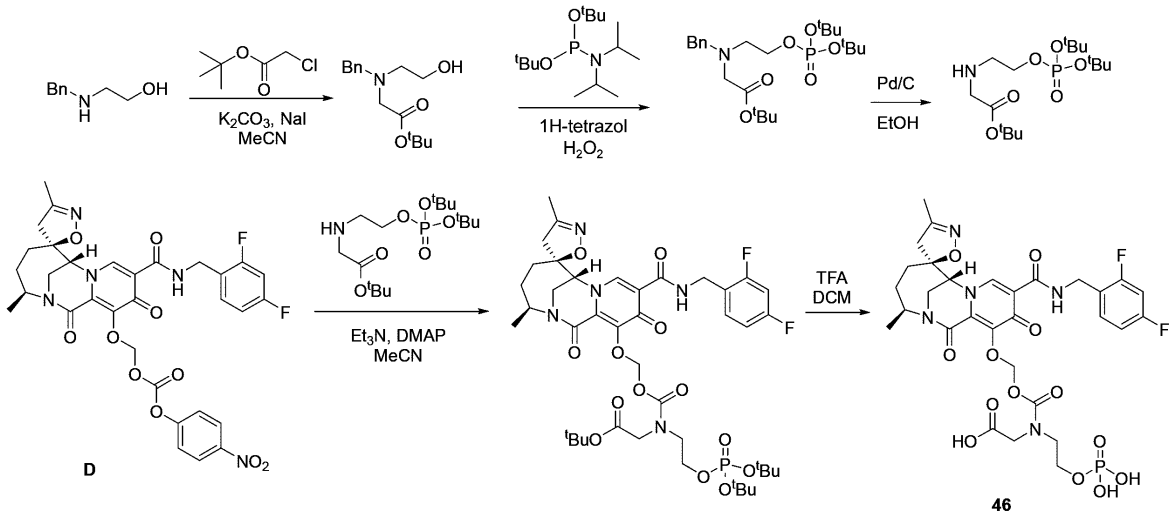
A una mezcla de Intermedio D (40,0 mg, 0,0587 mmol) en acetonitrilo (1 ml) a temperatura ambiente se añadió clorhidrato HCl de metilglicinato de terc-butilo (21,3 mg, 0,117 mmol) y trietilamina (23,8 mg, 0,235 mmol). Después de agitarse durante 30 minutos, la reacción se diluyó con EtOAc, se lavó secuencialmente con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (0-100 % de EtOAc/hexano, después 0-15 % de MeOH/EtOAc) para dar el compuesto del título. MS (m/z) 687,86 [M]+.

Etapa 2: Preparación de N-(((((3'S,5S,7'R)-10'-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonin]-12'-il)oxi)metoxi)carbonil)-N-metilglicina (45):

El residuo de la Etapa 1 se disolvió en DCM (2,0 ml) antes de enfriarse a 0 °C. A esta mezcla fría se añadió TFA (0,4 ml). La mezcla se agitó durante 30 minutos y, después, se retiró del baño de enfriamiento y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después, la reacción se concentró, se redisolvió en DMF, se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (10-100 % de MeCN/agua que contenía 0,1 % de TFA) para dar el compuesto del título. MS (m/z) 631,908 [M]+. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,32 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 1,4 Hz, 1H),

7,43 (td, J = 8,7, 6,6 Hz, 1H), 7,25 (ddd, J = 10,5, 9,3, 2,6 Hz, 1H), 7,08 (td, J = 8,6, 2,7 Hz, 1H), 5,72 - 5,59 (m, 2H), 4,71 − 4,50 (m, 4H), 3,94 − 3,85 (m, 2H), 3,62 (d, J = 2,3 Hz, 2H), 3,00 (d, J = 17,6 Hz, 1H), 2,87 − 2,79 (m, 3H), 2,63 (d, J = 17,6 Hz, 1H), 1,95 (s, 3H), 1,86 − 1,70 (m, 3H), 1,39 − 1,27 (m, 1H), 1,16 (t, J = 6,2 Hz, 3H).

Ejemplo 46: Preparación de N-(((((3'S,5S,7'R)-10'-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonin]-12'-il)oxi)metoxi)carbonil)-N-(2-(fosfonooxi)etil)glicina (46):



Etapa 1: Preparación de N-bencil-N-(2-hidroxietil)glicinato de terc-butilo:

A una mezcla de 2-(bencilamino)etanol (2 g, 13,2 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se añadió 2-cloroacetato de terc-butilo (2,2 g, 14,5 mmol), K_2CO_3 (2,19 g, 15,9 mmol) y NaI (0,40 g, 2,65 mmol). La mezcla resultante se agitó a reflujo durante la noche. Se añadió acetato de etilo para diluir la mezcla y la fase orgánica se lavó con H_2O y

salmuera. El solvente se eliminó a presión reducida para obtener el compuesto del título, que se usó sin purificación adicional. MS (m/z) 265,9 [M+H]+.

Etapa 2: Preparación de N-bencil-N-(2-((di-terc-butoxifosforil)oxi)etil)glicinato de terc-butilo:

A una mezcla de N-bencil-N-(2-hidroxietil)glicinato de terc-butilo (1 g, 3,77 mmol) en THF (10 ml) se añadió 1H-tetrazol (0,53 g, 7,54 mmol) y N,N-diisopropilfosforamidita de di-terc-butilo (1,57 g, 5,65 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se enfrió hasta 0 °C y se añadió 30 % de solución acuosa de H_2O_2 (4,70 g, 41,5 mmol) a la mezcla. Después de 15 minutos, se retiró el baño de enfriamiento y se agitó la mezcla durante 6 horas adicionales. Se añadió 10 % de Na_2SO_3 acuoso (50 ml) a la mezcla con enfriamiento por baño de agua. Después de 25 minutos, se añadió EtOAc y se separaron las fases. La fase orgánica se lavó con H_2O, salmuera y se secó con $MgSO_4$. El solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (0-100 % de EtOAc/hexano) para obtener el compuesto del título. MS (m/z) 458,4 [M+H]+.

Etapa 3: Preparación de(2-((di-terc-butoxifosforil)oxi)etil)glicinato de terc-butilo:

A una mezcla de N-bencil-N-(2-((di-terc-butoxifosforil)oxi)etil)glicinato de terc-butilo (1,04 g, 2,27 mmol) en EtOH (20 ml) se añadió 10 % en peso de Pd/C (0,242 g, 0,27 mmol). La mezcla resultante se purgó con H_2. Después de 1 hora, la mezcla de reacción se filtró a través de celite y la torta del filtro se lavó con

EtOH. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título, que se usó sin purificación adicional. MS (m/z) 368,4 [M+H]+.

Etapa 4: Preparación de N-(2-((di-terc-butoxifosforil)oxi)etil)-N-(((((3'S,5S,7'R)-10'-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonin]-12'-il)oxi)metoxi)carbonil)glicina:

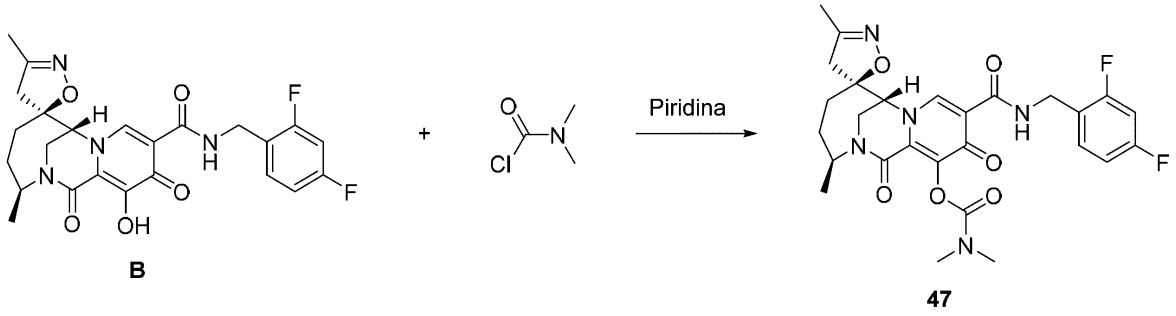
A una mezcla de Intermedio D (0,2 g, 0,29 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se añadió (2-((di-terc-butoxifosforil)oxi)etil)glicinato de terc-butilo (0,22 g, 0,587 mmol) seguido de la adición de trietilamina (0,082 ml, 0,587 mmol) y DMAP (0,358 g, 0,029 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con HCl 1N, H_2O y salmuera. El solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (0-100 % de EtOAc/hexano) para obtener el compuesto del título. MS (m/z) 910,7 [M+H]+.

Etapa 5: Preparación de N-(((((3'S,5S,7'R)-10'-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonin]-12'-il)oxi)metoxi)carbonil)-N-(2-(fosfonooxi)etil)glicina (46):

A una mezcla de glicina de N-(2-((di-terc-butoxifosforil)oxi)etil)-N-(((((3'S,5S,7'R)-10'-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonin]-12'-il)oxi)metoxi)carbonil) (0,18 g, 0,198 mmol) en DCM (5 ml) se añadió TFA (0,5 ml) a

0 °C. La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. El solvente se eliminó al vacío y el residuo resultante se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto del título. MS (m/z) 741,9 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,31 (td, J = 6,0, 3,5 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,43 (td, J = 8,7, 6,6 Hz, 1H), 7,25 (ddd, J = 10,4, 9,3, 2,6 Hz, 1H), 7,08 (dddd, J = 8,7, 7,6, 2,7, 1,3 Hz, 1H), 5,78 - 5,70 (m, 1H), 5,64 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 4,76 − 4,44 (m, 4H), 4,06 − 3,94 (m, 1H), 3,96− 3,82 (m, 3H), 3,75 − 3,60 (m, 2H), 3,43 (dt, J = 16,8, 6,4 Hz, 2H), 3,00 (d, J = 17,5 Hz, 1H), 2,64 (dd, J = 17,6, 4,3 Hz, 1H), 1,95 (s, 3H), 1,83 − 1,65 (m, 3H), 1,34 (dd, J = 16,2, 8,3 Hz, 1H), 1,16 (dd, J = 6,7, 2,7 Hz, 3H).

Ejemplo 47: Preparación de dimetilcarbamato de (3'S,5S,7'R)-10'-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonin]-12'-ilo (47):



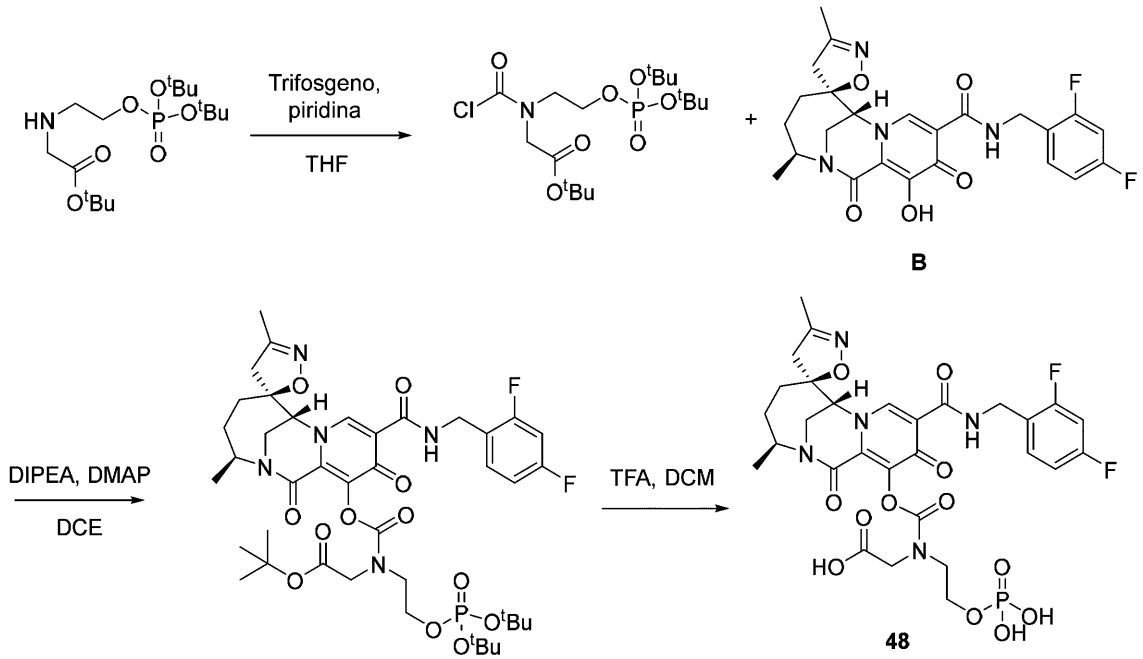
B

47

Se añadió cloruro de N,N-dimetil cloruro carbámico (221 mg, 2,06 mmol) a una suspensión de Intermedio B (100 mg, 0,206 mmol) en piridina (2 ml). La suspensión resultante se calentó a 50 °C durante 2 horas. Después, la mezcla de reacción se concentró hasta secarse. El residuo se colocó bajo alto vacío durante la noche. El

residuo se disolvió en DMF y se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (10-100 % de MeCN/agua) para obtener el compuesto del título. MS (m/z): calculado para $C_{27}H_{29}F_2N_5O_6$, 557,21; encontrado, 557,99 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10,22 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,76 (s, 1H), 7,42 (td, J = 8,7, 6,6 Hz, 1H), 7,25 (ddd, J = 10,5, 9,3, 2,6 Hz, 1H), 7,08 (tdd, J = 8,6, 2,7, 1,0 Hz, 1H), 4,68 (s, 1H), 4,66 − 4,47 (m, 3H), 3,82-3,63 (m, 2H), 3,05 − 2,97 (m, 4H), 2,88 (s, 3H), 2,65 (d, J = 17,5 Hz, 1H), 1,95 (s, 3H), 1,89-1,70 (m, 3H), 1,36-1,2 (m, 1H), 1,16 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

Ejemplo 48: Preparación de N-((((3'S,5S,7'R)-10'-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonin]-12'-il)oxi)carbonil)-N-(2-(fosfonooxi)etil)glicina (48)



Etapa 1: Preparación de N-(clorocarbonil)-N-(2-((di-terc-butoxifosforil)oxi)etil)glicinato de terc-butilo:

A una solución de trifosgeno (0,12 g, 0,41 mmol) en THF (6 ml) a 0 °C se añadió piridina (0,09 ml, 1,22 mmol). A la suspensión resultante se añadió una solución de 2-(2-diterc-butoxifosforiloxietilamino)acetato de terc-butilo (0,3 g, 0,817 mmol), preparada de acuerdo con el Ejemplo 46, disuelta en THF (3 ml). La suspensión se dejó calentar hasta temperatura ambiente y agitar durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se enjuagó con DCM/éter etílico. El filtrado se concentró y se usó directamente en la siguiente etapa.

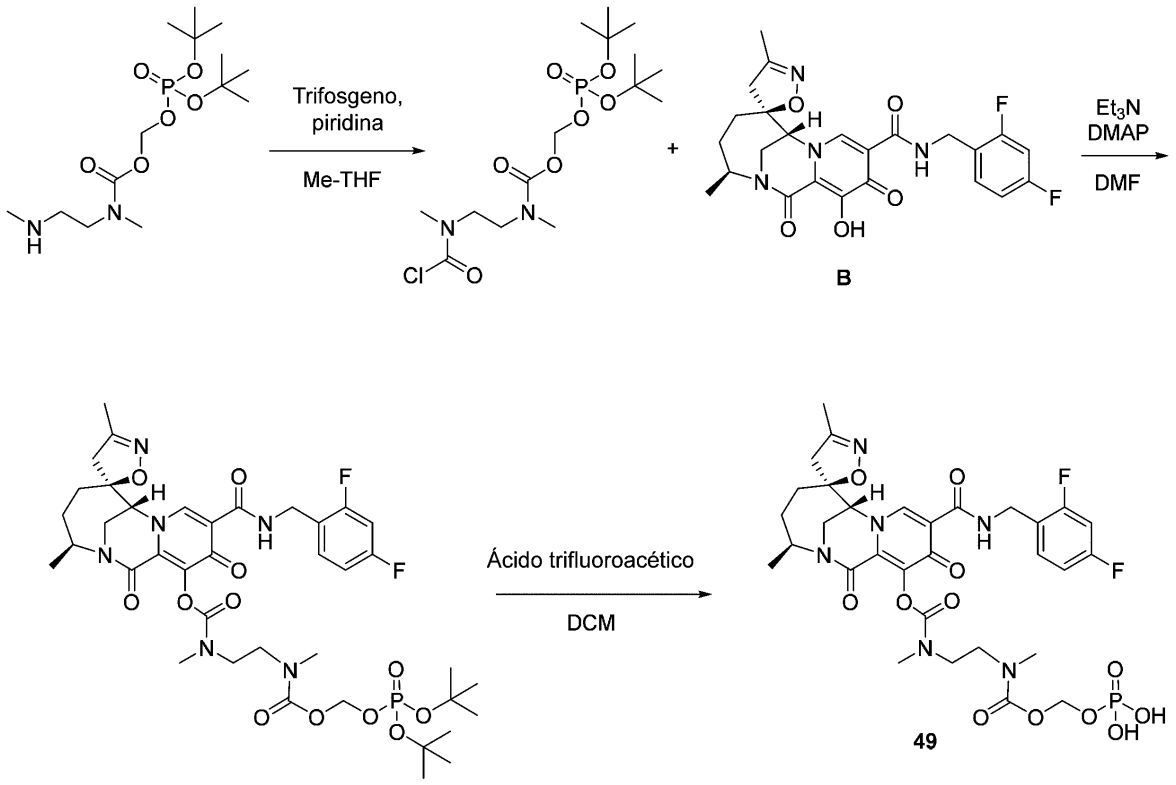
Etapa 2: Preparación de N-(2-((di-terc-butoxifosforil)oxi)etil)-N-(((((3'S,5S,7'R)-10'-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonin]-12'-il)oxi)carbonil)glicinato de terc-butilo:

A una suspensión de Intermedio B (0,25 g, 0,514 mmol) en DCE (5 ml) se añadió N-(clorocarbonil)-N-(2-((di-terc-butoxifosforil)oxi)etil)glicinato de terc-butilo (0,33 g, 0,77 mmol), seguido de la adición de DMAP (0,063 g, 0,514 mmol) y DIPEA (0,45 ml, 2,57 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl (1N), agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró para obtener un residuo, que se purificó mediante cromatografía de columna (0-100 % de EtOAc/hexanos) para obtener el compuesto del título. MS (m/z) 880,5 [M+H]+.

Etapa 3: Preparación de N-((((3'S,5S,7'R)-10'-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonin]-12'-il)oxi)carbonil)-N-(2-(fosfonooxi)etil)glicina (48):

A una mezcla de N-(2-((di-terc-butoxifosforil)oxi)etil)-N-((((3'S,5S,7'R)-10'-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonin]-12'-il)oxi)carbonil)glicinato de terc-butilo (0,094 g, 0,11 mmol) en DCM (3 ml) se añadió TFA (0,3 ml) a 0 °C. La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. El solvente se eliminó al vacío y el residuo resultante se purificó mediante HPLC preparativa (5-95 % de MeCN/agua que contenía 0,5 % de TFA) para obtener el compuesto del título. MS (m/z) 711,96 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,19 (q, J = 6,0 Hz, 1H), 8,78 (d, J = 30,7 Hz, 1H), 7,42 (td, J = 8,6, 6,7 Hz, 1H), 7,30 − 7,21 (m, 1H), 7,10 − 6,98 (m, 1H), 4,91 − 4,35 (m, 5H), 4,28 − 3,88 (m, 4H), 3,77 − 3,35 (m, 3H), 3,00 (d, J = 17,5 Hz, 1H), 2,74 − 2,59 (m, 1H), 1,95 (s, 3H), 1,86 − 1,71 (m, 3H), 1,33 − 1,02 (m, 4H).

Ejemplo 49: Preparación de (3'S,5S,7'R)-10'-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonin]-12'-il ((fosfonooxi)metil) etano-1,2-diilbis(metilcarbamato) (49)



Etapa 1: Preparación de (2-((clorocarbonil)(metil)amino)etil)(metil)carbamato de ((di-terc-butoxifosforil)oxi)metilo:

El ((di-terc-butoxifosforil)oxi)metil (2-(metilamino)etil)carbamato de metilo (268 mg, 0,756 mmol) preparado de acuerdo con WO2023102523, se disolvió en Me-THF (30 ml) a temperatura ambiente. Bajo un globo de argón, la solución se enfrió hasta 0 °C. Después, se añadió piridina (120 mg, 1,59 mmol) con agitación. Después de 10 minutos, se añadió trifosgeno (202 mg, 0,681 mmol) en una porción como sólido. Después de 3 horas, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (10 ml) y, después, se trató con HCl (1N) (10 ml) y salmuera (20 ml). La fase orgánica se separó y se secó sobre Na_2SO_4. La solución resultante se concentró para obtener el compuesto del título. MS (m/z): calculado para $C_{15}H_{30}ClN_2O_7P$, 416,15; encontrado, 416,90 [M+H]+.

Etapa 2: Preparación de ((di-terc-butoxifosforil)oxi)metil ((3'S,5S,7'R)-10'-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonin]-12'-il) etano-1,2-diilbis(metilcarbamato):

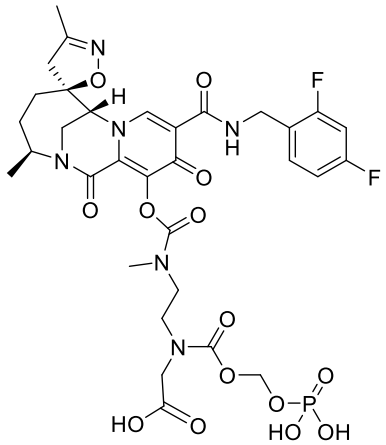
El Intermedio B (72 mg, 0,148 mmol) y carbamato de ((di-terc-butoxifosforil)oxi)metil (2-((clorocarbonil)(metil)amino)etil)(metil) (96 mg, 0,230 mmol) se disolvieron en DMF (5 ml) a temperatura ambiente. Se añadieron secuencialmente trietilamina (45 mg, 0,444 mmol) y DMAP (11 mg, 0,089 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (10 ml) y se trató con una solución de NH_4Cl acuosa saturada (10 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (1 x 10 ml). La fase orgánica combinada se lavó con agua (20 ml) y salmuera (20 ml) y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (0-100 % de EtOAc/hexanos) para obtener el compuesto del título. MS (m/z): calculado para $C_{39}H_{53}F_2N_6O_{12}P$, 866,34; encontrado, 866,70 [M+H]+.

Etapa 3: Preparación de (3'S,5S,7'R)-10'-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonin]-12'-il ((fosfonooxi)metil) etano-1,2-diilbis(metilcarbamato) (49):

((di-terc-butoxifosforil)oxi)metil ((3'S,5S,7'R)-10'-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonin]-12'-il) etano-1,2-diilbis(metilcarbamato) (22 mg, 0,0254 mmol) se disolvió en DCM (7 ml) a

temperatura ambiente. La solución se enfrió hasta 0 °C bajo una atmósfera de argón. Se añadió ácido trifluoroacético (1 g, 9,15 mmol) gota a gota. La reacción se agitó a 0 °C durante 70 min y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (10-100 % de acetonitrilo/agua con 0,1 % de ácido trifluoroacético) para obtener el compuesto del título. MS (m/z): calculado para $C_{31}H_{37}F_2N_6O_{12}P$, 754,22; encontrado, 754,92 [M+H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10,24 - 10,17 (m, 1H), 8,76 (d, *J* = 36,3 Hz, 1H), 7,42 (q, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,24 (ddd, *J* = 10,4, 9,3, 2,6 Hz, 1H), 7,13 − 7,03 (m, 1H), 5,48 (t, *J* = 11,8 Hz, 2H), 4,67 − 3,28 (m, 10 H), 3,11 − 2,88 (m, 7H), 2,66 (d, *J* = 17,4 Hz, 1H), 1,95 (s, 3H), 1,86 -1,67 (m, 3H), 1,43 − 1,22 (m, 1H), 1,16 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H).

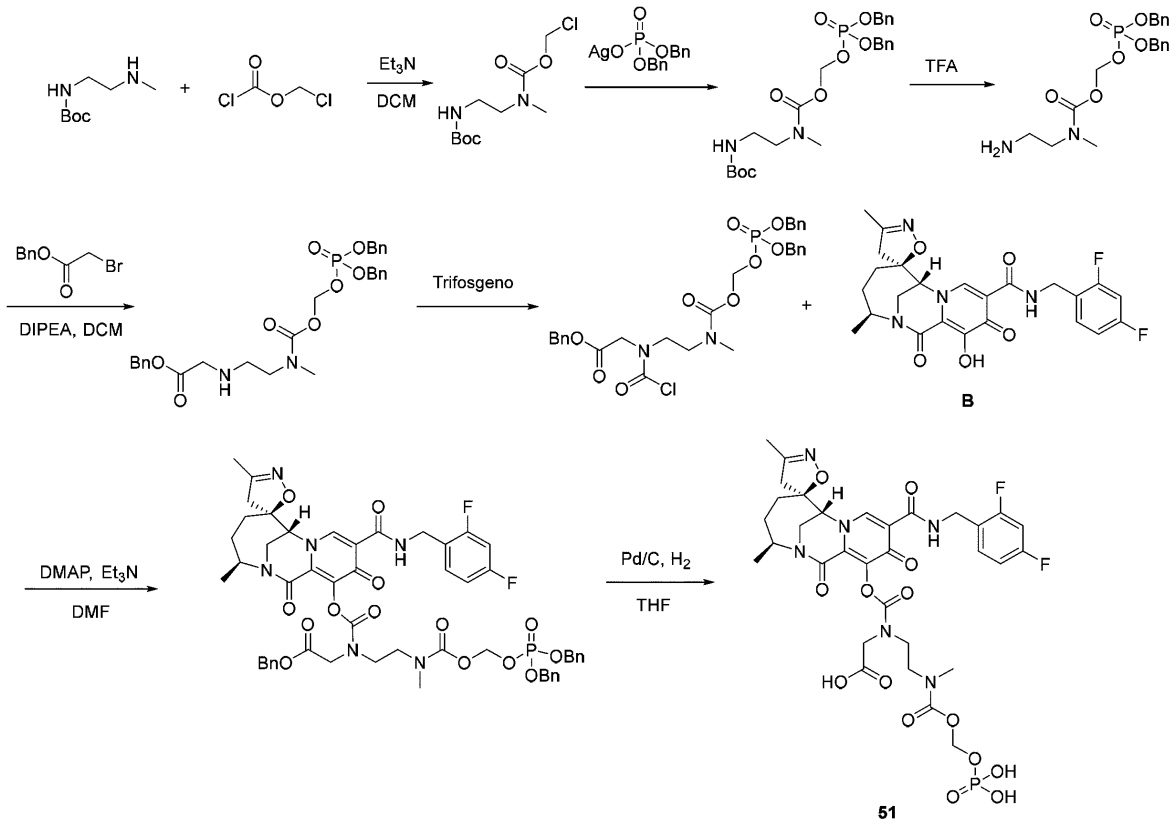
Ejemplo 50: Preparación de N-(2-(((((3'S,5S,7'R)-10'-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonin]-12'-il)oxi)carbonil)(metil)amino)etil)-N-(((fosfonooxi)metoxi)carbonil)glicina (50):



50

El compuesto del título se preparó de manera similar al Ejemplo 11, excepto que se usó N-((((bis(benciloxi)fosforil)oxi)metoxi)carbonil)-N-(2-(metilamino)etil)glicinato de bencilo, se preparó de acuerdo con el Ejemplo 21, en lugar de (3-hidroxipropilo) fosfato de dibencilo en la Etapa 1. MS (m/z) 799,1 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 8,65 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,46 (q, J = 7,9 Hz, 1H), 7,07 − 6,88 (m, 2H), 5,77 − 5,45 (m, 2H), 4,83 − 4,57 (m, 3H), 4,51 (s, 1H), 4,37 − 4,12 (m, 2H), 3,83 (s, 2H), 3,77 − 3,54 (m, 3H), 3,24 − 3,12 (m, 2H), 3,07 (s, 2H), 2,70 (d, J = 17,9 Hz, 1H), 2,07 (s, 3H), 2,03− 1,84 (m, 3H), 1,60 (s, 1H), 1,42 (s, 1H), 1,26 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 51: Preparación de N-((((3'S,5S,7'R)-10'-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonin]-12'-il)oxi)carbonil)-N-(2-(metil(((fosfonooxi)metoxi)carbonil)amino)etil)glicina (51):



Etapa 1: Síntesis de (2-((terc-butoxicarbonil)amino)etil)(metil)carbamato de clorometilo:

A una solución de (2-(metilamino)etil)carbamato de terc-butilo (1,02 g, 5,85 mmol) en DCM (60,0 ml) a 0 °C se añadió carbonocloridato de clorometilo (0,83 g, 6,44 mmol) seguido de trietilamina (0,711 g, 7,02 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Después, la reacción se diluyó con DCM, se lavó secuencialmente con HCl 1N, agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título.

Etapa 2: Síntesis de ((bis(benciloxi)fosforil)oxi)metil (2-((terc-butoxicarbonil)amino)etil)(metil)carbamato:

La mezcla de (2-((terc-butoxicarbonil)amino)etil)(metil)carbamato de clorometilo (1,56 g, 5,85 mmol) y ((bis(benciloxi)fosforil)oxi)plata (2,93 g, 7,6 mmol) en tolueno (14,0 ml) se calentó a 110 °C durante 16 horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró a través de una almohadilla de Celite, se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice de fase normal (0-70 % de EtOAc/hexano) para dar el compuesto del título. MS (m/z) 508,740 $[M+H]^+$.

Etapa 3: Síntesis de ((bis(benciloxi)fosforil)oxi)metil (2-aminoetil)(metil)carbamato:

Una solución de ((bis(benciloxi)fosforil)oxi)metil (2-((terc-butoxicarbonil)amino)etil)(metil)carbamato (4,09 g, 8,04 mmol) en DCM (80 ml) a 0 °C se trató con TFA (23,2 ml). Después de una hora, la reacción se inactivó con bicarbonato de sodio saturado hasta un pH de ~7. La mezcla se concentró para eliminar DCM y se extrajo con EtOAc (3x). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título. MS (m/z) 409,038 $[M+H]^+$.

Etapa 4: Síntesis de (2-(((((bis(benciloxi)fosforil)oxi)metoxi)carbonil)(metil)amino)etil)glicinato de bencilo:

A una solución de (2-aminoetil)(metil) carbamato de ((bis(benciloxi)fosforil)oxi)metil (118,3 mg, 0,29 mmol) en DCM (8,0 ml) a temperatura ambiente se añadió 2-bromoacetato de bencilo (39,8 mg, 0,17 mmol) seguido de DIPEA (22 mg, 0,17 mmol). La reacción se agitó durante 1 hora antes de diluirse con

DCM, se lavó con bicarbonato de sodio saturado, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice de fase normal (20-100 % de EtOAc/hexano, después 0-15 % de MeOH/EtOAc) para obtener el compuesto del título. MS (m/z) 557,074 $[M+H]^+$.

Etapa 5: Síntesis de N-(2-(((((bis(benciloxi)fosforil)oxi)metoxi)carbonil)(metil)amino)etil)-N-(clorocarbonil)glicinato de bencilo:

A una solución de (2-(((((bis(benciloxi)fosforil)oxi)metoxi)carbonil)(metil)amino)etil)glicinato de bencilo (50 mg, 0,09 mmol) en DCM (2,0 ml) a 0 °C se añadió piridina (9,23 mg, 0,117 mmol) seguido de carbonato de bis(triclorometilo) (24,0 mg, 0,081 mmol). Después de agitarse durante 30 minutos, la reacción se diluyó con DCM, se lavó secuencialmente con HCl 1N, agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título. MS (m/z) 618,754 $[M+H]^+$.

Etapa 6: Síntesis de N-(2-(((((bis(benciloxi)fosforil)oxi)metoxi)carbonil)(metil)amino)etil)-N-((((3'S,5S,7'R)-10'-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonin]-12'-il)oxi)carbonil)glicinato de bencilo:

A una mezcla de Intermedio B (20 mg, 0,04 mmol) en DMF (1,0 ml) a temperatura ambiente se añadió N-(2-(((((bis(benciloxi)fosforil)oxi)metoxi)carbonil)(metil)amino)etil)-N-

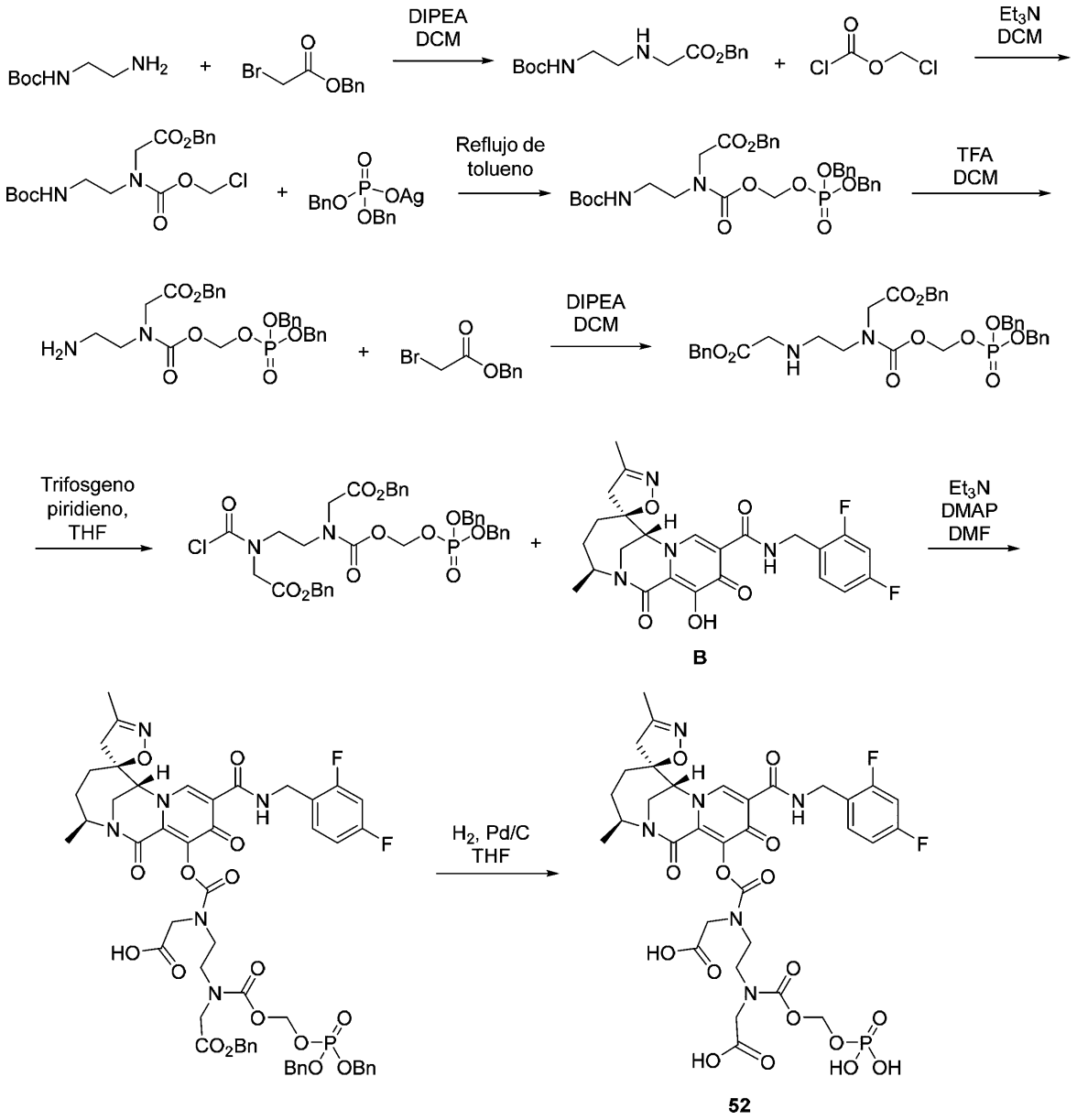
(clorocarbonil)glicinato de bencilo (76,3 mg, 0,12 mmol) seguido de trietilamina (16,6 mg, 0,164 mmol) y DMAP (0,5 mg, 0,004 mmol). Después de agitarse durante la noche, la reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice de fase normal (0-100 % de EtOAc/hexano, después 0-15 % de MeOH/EtOAc) para dar el compuesto del título. MS (m/z) 1068,713 $[M]^+$.

Etapa 7: Síntesis de N-((((3'S,5S,7'R)-10'-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonin]-12'-il)oxi)carbonil)-N-(2-(metil(((fosfonooxi)metoxi)carbonil)amino)etil)glicina (51):

A una solución de N-(2-(((((bis(benciloxi)fosforil)oxi)metoxi)carbonil)(metil)amino)etil)-N-((((3'S,5S,7'R)-10'-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonin]-12'-il)oxi)carbonil)glicinato de bencilo (36,0 mg, 0,034 mmol) en una mezcla de MeOH (0,2 ml) y EtOAc (2,0 ml) a temperatura ambiente se añadió 5 % en peso de Pd/C (2,0 mg). La reacción se desgasificó y se lavó con nitrógeno, después se desgasificó y se lavó con hidrógeno tres veces antes de que se hidrogenara bajo un globo de hidrógeno durante la noche. Después, la reacción se desgasificó y se lavó con nitrógeno y se filtró a través de una almohadilla de Celite enjuagando la torta del filtro con EtOAc. El filtrado se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (10-100 % de MeCN/agua que contenía 0,1 % de TFA) para dar el compuesto del título. MS (m/z) 798,799 $[M]^+$. 1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 8,67 - 8,59 (s, 1H),

7,46 (q, J = 8,2 Hz, 1H), 7,04 − 6,89 (m, 2H), 5,71 − 5,53 (m, 2H), 4,83 − 4,72 (m, 1H), 4,72 − 4,59 (m, 2H), 4,54 − 4,46 (m, 1H), 4,31 − 4,09 (m, 2H), 3,89− 3,54 (m, 6H), 3,16 (dd, J = 17,7, 4,6 Hz, 1H), 3,10 − 2,98 (m, 3H), 2,70 (d, J = 17,9 Hz, 1H), 2,07 (s, 3H), 2,01 − 1,85 (m, 3H), 1,69 − 1,49 (m, 1H), 1,27 (dd, J = 6,8, 2,2 Hz, 3H).

Ejemplo 52: Preparación de N-(2-((carbometil)((((3'S,5S,7'R)-10'-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonin]-12'-il)oxi)carbonil)oxi)etil)-N-(((fosfonooxi)metoxi)carbonil)glicina (52):



Etapa 1: Preparación de (2-((terc-butoxicarbonil)amino)etil)glicinato de bencilo:

A una solución agitada de N-(2-aminoetil)carbamato de terc-butilo (5,0 g, 31,2 mmol) en DCM (30 ml) a 0 °C bajo argón se añadió 2-bromoacetato de bencilo (3,57 g, 15,6 mmol) seguido de DIPEA (3,1 g, 24 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre

Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (20-50 % de EtOAc/hexanos) para obtener el compuesto del título. MS (m/z) 309,1 [M+H]+.

Etapa 2: Preparación de N-(2-((terc-butildimetilsilil)amino)etil)-N-((clorometoxi)carbonil)glicinato de bencilo:

A una solución agitada de (2-((terc-butoxicarbonil)amino)etil)glicinato de bencilo (5,0 g, 16,2 mmol) en DCM (50 ml) a 0 °C bajo argón se añadió cloroformiato de clorometilo (2,51 g, 19,5 mmol) seguido de Et_3N (2,46 g, 24,3 mmol). La mezcla se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (20-50 % de EtOAc/hexanos) para obtener el compuesto del título. MS (m/z) 401,3 [M+H]+.

Etapa 3: Preparación de N-((((bis(benciloxi)fosforil)oxi)metoxi)carbonil)-N-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)etil)glicinato de bencilo:

A una solución agitada de N-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)etil)-N-((clorometoxi)carbonil)glicinato de bencilo (6,5 g, 16,2 mmol) en tolueno (50 ml) a temperatura ambiente bajo argón se añadió dibencilfosfato de plata (8,12 g, 21,1 mmol) bajo argón. La mezcla se agitó a reflujo durante 16 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se filtró, enjuagando los sólidos con tolueno (5V). El filtrado se concentró a presión reducida y se purificó

mediante cromatografía de columna en gel de sílice (30-70 % de EtOAc/hexanos) para obtener el compuesto del título. MS (m/z) 643,2 $[M+H]^+$.

Etapas 4-5: Preparación de (2-((2-(benciloxi)-2-oxoetil)((((bis(benciloxi)fosforil)oxi)metoxi)carbonil)amino)etil)glicinato de bencilo:

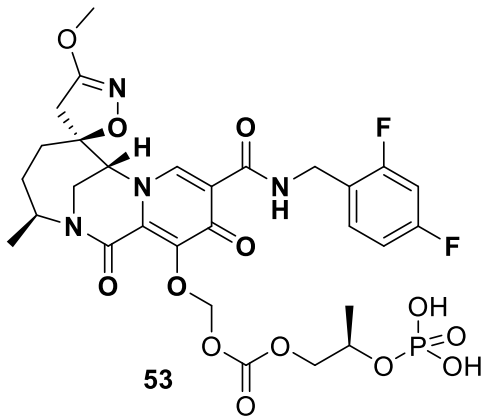
A una solución agitada de N-((((bis(benciloxi)fosforil)oxi)metoxi)carbonil)-N-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)etil)glicinato de bencilo (0,5 g, 0,78 mmol) en DCM (3 ml) a 0 °C bajo argón se añadió ácido 2,2,2-trifluoroacético (0,6 ml) en 0,5 ml de DCM bajo argón. La mezcla se agitó durante 40 minutos a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. A la mezcla cruda en DCM (10 ml) a 0 °C bajo argón se añadió 2-bromoacetato de bencilo (107,0 mg, 0,47 mmol) seguido de trietilamina (394 mg, 3,89 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título. MS (m/z) 691,3 [M+H]+.

Etapas 6-8: Preparación de N-(2-((carbometil)((((3'S,5S,7'R)-10'-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonin]-12'-il)oxi)carbonil)oxi)etil)-N-(((fosfonooxi)metoxi)carbonil)glicina (52):

El compuesto del título se preparó de una manera similar a las Etapas 1-3 del Ejemplo 11, excepto que usó (2-((2-(benciloxi)-2-oxoetil)((((bis(benciloxi)fosforil)oxi)metoxi)carbonil)amino)etil)glicinato de bencilo

en lugar de (3-hidroxipropil)fosfato de dibencilo en la Etapa 1 y que incluye 0,2 equiv. de DMAP en la Etapa 2. MS (m/z) 842,9 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 8,63 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,46 (q, J = 8,0 Hz, 1H), 7,07 − 6,89 (m, 2H), 5,73 − 5,45 (m, 2H), 4,83 − 4,42 (m, 4H), 4,45 − 4,03 (m, 4H), 3,95 − 3,50 (m, 6H), 3,25 − 3,09 (m, 1H), 2,69 (d, J = 17,9 Hz, 1H), 2,06 (s, 3H), 2,01− 1,79 (m, 3H), 1,62 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 1,30 − 1,17 (m, 3H).

Ejemplo 53: Preparación de carbonato de (((3'S,5S,7'R)-10'-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-3-metoxi-3'-metil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonin]-12'-il)oxi)metil ((R)-2-(fosfonooxi)propil) (53):

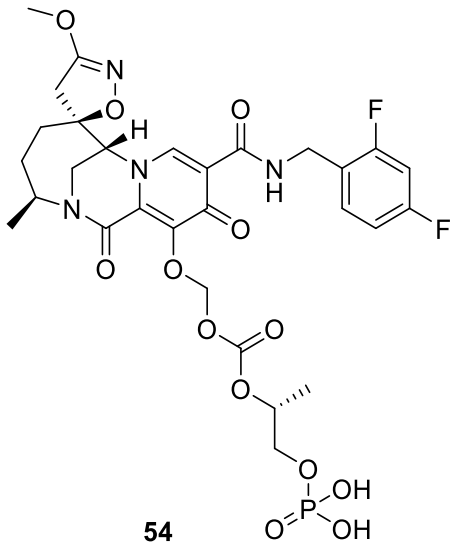


53

El compuesto del título se preparó de manera similar al **Ejemplo 18**, excepto que se usó (S)-1-((terc-butildimetilsilil)oxi)propan-2-ol en lugar de (R)-2-((terc-butildimetilsilil)oxi)propan-1-ol en la Etapa 1 y el Intermedio C se usa en lugar del Intermedio B en la Etapa 4. MS (m/z) 714,9 [M+H]+. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,27 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,75 (s, 1H), 7,42 (td, J = 8,7, 6,6 Hz, 1H), 7,25

(ddd, J = 10,5, 9,3, 2,6 Hz, 1H), 7 08 (ddd, J = 10,5, 7,9, 2,5 Hz, 1H), 5,79 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 5,68 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,72 (m, 2H), 4,64 (dt, J = 11,1, 7,4 Hz, 1H), 4,55 (t, J = 5. 9 Hz, 2H), 4,53 - 4,39 (m, 1H), 4,15 (dd, J = 11,2, 5,2 Hz, 1H), 4,04 (dd, J = 11,3, 4,6 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,75 - 3,61 (m, 2H), 3,06 (d, J = 16. 9 Hz, 1H), 2,76 (dd, J = 16,9, 5,2 Hz, 1H), 1,96 - 1,85 (m, 1H), 1,76 (dd, J = 23,5, 12,0 Hz, 2H), 1,39 - 1,28 (m, 1H), 1,24 - 1,12 (m, 6H).

Ejemplo 54: Preparación de (((3'S,5S,7'R)-10'-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-3-metoxi-3'-metil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonin]-12'-il)oxi)metil carbonato de ((R)-1-(fosfonooxi)propan-2-il) (54):

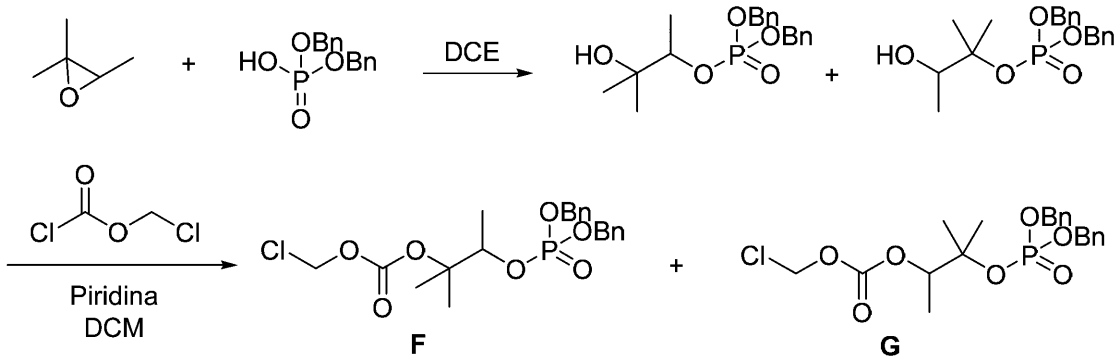


54

El compuesto del título se preparó de manera similar al **Ejemplo 18**, excepto que se usó el **Intermedio C** en lugar del **Intermedio B** en la Etapa 4. MS (m/z)

715,00 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10,28 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,75 (s, 1H), 7,54 - 7,33 (m, 1H), 7,33 - 7,16 (m, 1H), 7,16 - 6,96 (m, 1H), 5,85 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 5,59 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 4,93 - 4. 76 (m, 1H), 4,74 - 4,47 (m, 5H), 3,98 - 3,78 (m, 5H), 3,78 - 3,59 (m, 2H), 3,05 (d, *J* = 16,8 Hz, 1H), 2,75 (d, *J* = 16,9 Hz, 1H), 1,95 - 1,69 (m, 4H), 1,44 - 1,26 (m, 1H), 1,26 - 1,10 (m, 6H).

Intermedios F y G: Preparación de 3-((bis(benzoiloxi)fosforil)oxi)-2-metilbutan-2-il (clorometil) carbonato (intermedio F) y 3-((bis(benzoiloxi)fosforil)oxi)-3-metilbutan-2-il (clorometil) carbonato (Intermedio G):



Etapa 1: Síntesis de la mezcla de fosfato de dibencilo (3-hidroxi-3-metilbutan-2-il) y fosfato de dibencilo (3-hidroxi-2-metilbutan-2-il):

En una solución de hidrogenofosfato de dibencilo (1,925 g, 6,92 mmol) en DCM (24 ml), se añadió 2,2,3-trimetiloxirano (0,596 g 6,92 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante toda la noche, se eliminó el disolvente y el residuo se purificó por cromatografía en columna (0-100 % de EtoAc /hexanos) sobre gel de sílice para proporcionar la mezcla de los productos del título. MS (*m/z*) 364,9 $[M+H]^+$.

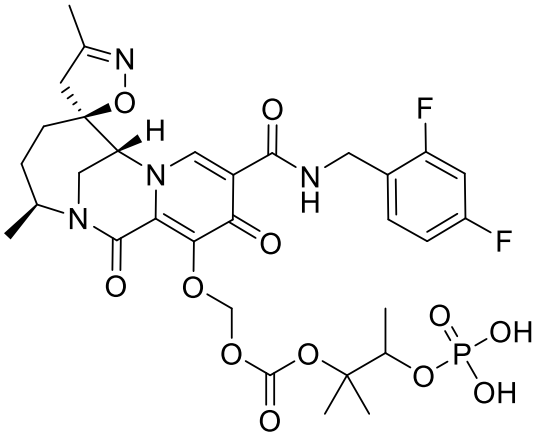
Etapa 2: Síntesis de 3-((bis(benzoiloxi)fosforil)oxi)-2-metilbutan-2-il (clorometil) carbonato (intermedio D) y 3-((bis(benzoiloxi)fosforil)oxi)-3-metilbutan-2-il (clorometil) carbonato (Intermedio E):

A la mezcla de fosfato de dibencilo (3-hidroxi-3-metilbutan-2-il) en DCM (20 ml) a 0 °C, se añadió, clorometil carbonocloridato (0,442 g, 3,43 mmol), y piridina (326 mg, 4,12 mmol). Después de la adición, se dejó que la reacción se calentara a temperatura ambiente durante toda la noche. Entonces la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y se lavó con salmuera. Después de secar con $MgSO_4$ anhidro, se eliminó el solvente y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-100 % EtOAc/hexanos) para proporcionar los dos productos del título.

Intermedio F (Pico 1): Carbonato de 3-((bis(benciloxi)fosforil)oxi)-2-metilbutan-2-il(clorometilo): ^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,37 (s, 10H), 5,64 (d, J= 6,2 Hz, 1H), 5,55 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 5,13-5. 06 (m, 3H), 5,05 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 4,85-4,75 (m, 1H), 1,51 (d, J = 8,7 Hz, 6H), 1,33 (d, J = 6,5 Hz, 3H).

Intermedio G (Pico 2): Carbonato de 3-((bis(benciloxi)fosforil)oxi)-3-metilbutan-2-il(clorometilo): ^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,43-7,3 (m, 10H), 5,68 (d, J = 0,8 Hz, 2H), 5,03 (dd, J = 7,8, 3,9 Hz, 4H), 4,9 (qd, J = 6,5, 1,2 Hz, 1H), 1,54 (d, J = 4,2 Hz, 6H), 1,3 (d, J = 6,5 Hz, 3H)

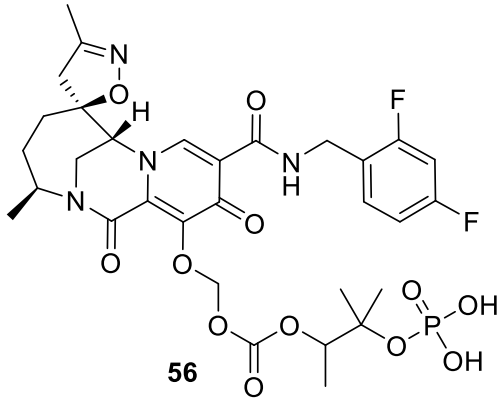
Ejemplo 55: Preparación de carbonato de (2-metil-3-(fosfonoxi)butan-2-il) de (((3'S,5S,7'R)-10'-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H, 7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonin]-12'-il)oxi)metilo (55):



55

El compuesto del título se preparó de manera similar al **Ejemplo 18** excepto que se usó carbonato de 3-((bis(benciloxi)fosforil)oxi)-2-metilbutan-2-il(clorometilo) (**Intermedio F**) en lugar de carbonato de (R)-1-((bis(benciloxi)fosforil)oxi)propan-2-il(clorometilo) en la Etapa 4. MS (*m/z*) 727,97 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10,28 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H), 8,71 (s, 1H), 7,50 - 7,36 (m, 1H), 7,36 - 7,17 (m, 1H), 7,17 - 7,01 (m, 1H), 5,91 - 5,73 (m, 1H), 5,73 - 5,58 (m, 1H), 4,78 - 4,42 (m, 5H), 3,69 (s, 2H), 3,44 - 3,34 (m, 2H), 3,00 (d, *J* = 17,5 Hz, 1H), 2,63 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H), 3,44 - 3,34 (m, 1H). 69 (s, 2H), 3,44 - 3,34 (m, 2H), 3,00 (d, *J* = 17,5 Hz, 1H), 2,63 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H), 1,95 (s, 3H), 1,89 - 1,66 (m, 3H), 1,46 - 1,23 (m, 6H), 1,23 - 1,13 (m, 6H), 1,14 - 1,06 (m, 1H).

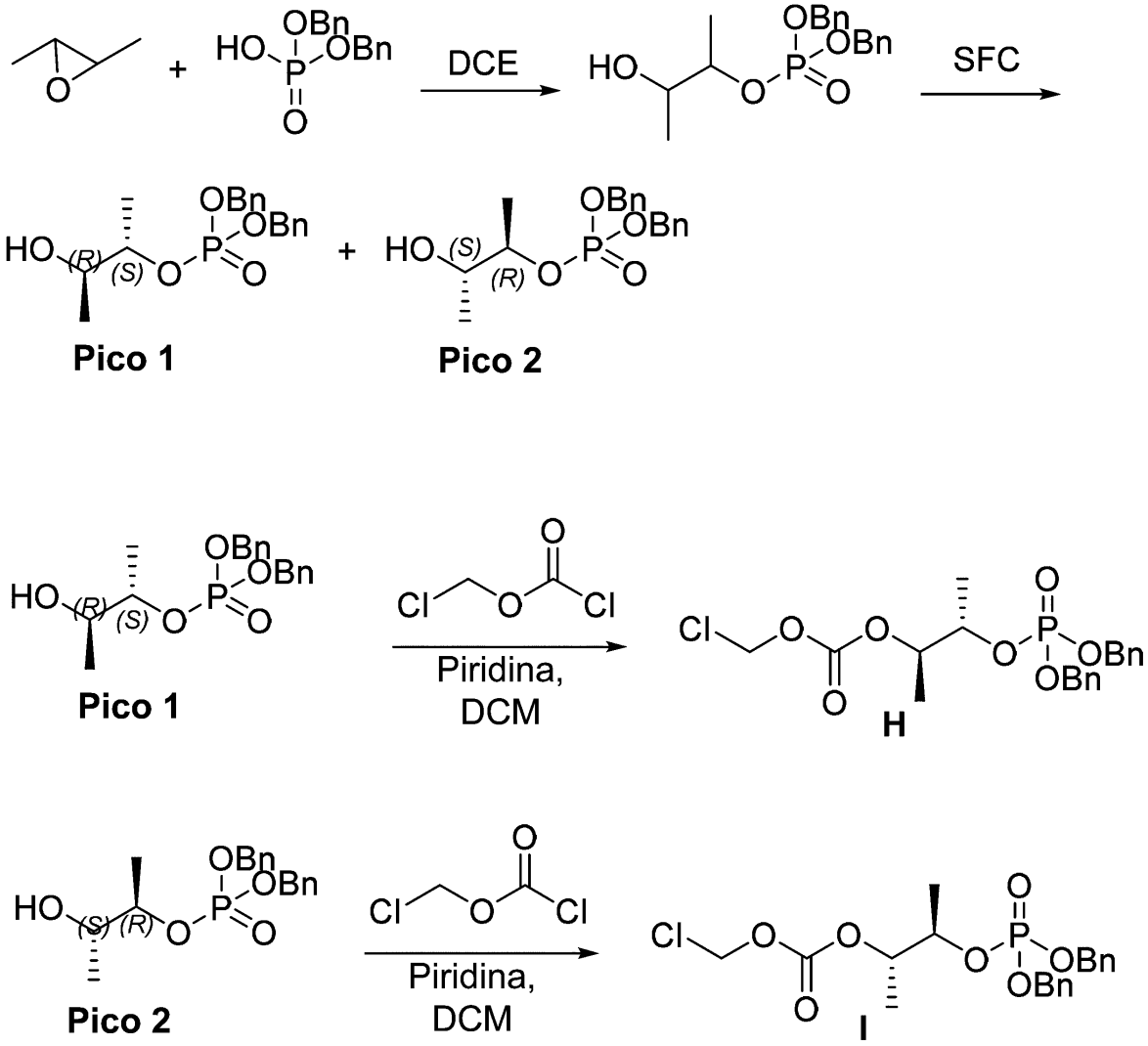
Ejemplo 56: Preparación de carbonato de (3-metil-3-(fosfonoxi)butan-2-il) de (((3'S,5S,7'R)-10'-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H, 7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonin]-12'-il)oxi)metilo (56):



56

El compuesto del título se preparó de manera similar al **Ejemplo 18** excepto que se usó carbonato de 3-((bis(benciloxi)fosforil)oxi)-3-metilbutan-2-il (clorometilo) (**Intermedio G**) en lugar de carbonato de (R)-1-((bis(benciloxi)fosforil)oxi)propan-2-il (clorometilo) en la Etapa 4. MS (*m/z*) 727,619 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10,40 − 10,23 (m, 1H), 8,77 − 8,62 (m, 1H), 7,56 − 7,34 (m, 1H), 7,34 − 7,18 (m, 1H), 7,18 − 7,02 (m, 1H), 5,86 − 5,66 (m, 1H), 5,66 − 5,49 (m, 1H), 4,77 − 4,69 (m, 1H), 4,69 − 4,47 (m, 4H), 4,47 − 4,29 (m, 1H), 3,77 − 3,62 (m, 2H), 3,46 − 3,34 (m, 1H), 3,00 (d, *J* = 17,3 Hz, 1H), 2,75 − 2,59 (m, 1H), 1,95 (s, 3H), 1,87 − 1,68 (m, 3H), 1,50 − 1,23 (m, 7H), 1,23 − 0,98 (m, 6H).

Intermedios H e I: Preparación de carbonato de (2R,3S)-3-((bis(benzoiloxi)fosforil)oxi)butan-2-il(clorometilo) (Intermedio H) y carbonato de (2S,3R)-3-((bis(benzoiloxi)fosforil)oxi)butan-2-il (clorometilo) (Intermedio I):



Etapa 1: Síntesis de la mezcla de fosfato de dibencilo (3-hidroxibutan-2-ilo):

En una solución de hidrogenofosfato de dibencilo (2,42 g, 33,6 mmol) en DCM (24 ml), se añadió 2,3-dimetiloxirano (0,596 g 6,92 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante toda la noche, se eliminó el disolvente y el residuo se purificó por cromatografía en columna (0-100 % de EtoAc /hexanos) sobre gel de sílice para proporcionar la mezcla de los productos del título. MS (*m/z*) 350,8 $[M+H]^+$.

Etapa 2: Preparación de fosfato de dibencilo ((2S,3R)-3-hidroxibutan-2-ilo) (Pico 1) y del fosfato de dibencilo ((2R,3S)-3-hidroxibutan-2-ilo) (Pico 2):

Separación por SFC de fosfato de dibencilo (3-hidroxibutan-2-il) (Columna: IG 4,6x100 mm 5 mic, 3 ml/min, 20 % de EtOH).

(Pico 1): fosfato de dibencil ((2S,3R)-3-hidroxibutan-2-il): MS (m/z): 350,8 [M+H]+.

(Pico 2): fosfato de dibencilo ((2R,3S)-3-hidroxibutan-2-ilo): MS (m/z): 350,9 [M+H]+.

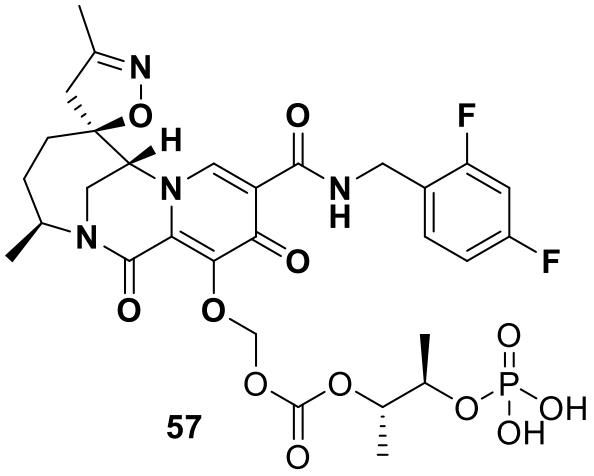
Etapa 3: Preparación de carbonato de (2R,3S)-3-((bis(benzoiloxi)fosforil)oxi)butan-2-il(clorometilo) (Intermedio H) y carbonato de (2S,3R)-3-((bis(benzoiloxi)fosforil)oxi)butan-2-il(clorometilo) (Intermedio I):

A la mezcla de fosfato de dibencilo (3-hidroxi-3-metilbutan-2-il) en DCM (20 ml) a 0 °C, se añadió, clorometil carbonocloridato (0,237 g, 1,84 mmol), y piridina (165 mg, 2,09 mmol). Después de la adición, se dejó que la reacción se calentara a temperatura ambiente durante toda la noche. Entonces la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y se lavó con salmuera. Después de secar con MgSO4 anhidro, se eliminó el solvente y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-100 % EtOAc/hexanos) para proporcionar los dos productos del título.

Preparación de carbonato de (2R,3S)-3-((bis(benciloxi)fosforil)oxi)butan-2-il (clorometilo) (Intermedio H): MS (m/z): 442,7 [M+H]+.

Carbonato de (2R,3S)-3-((bis(benciloxi)fosforil)oxi)butan-2-il (clorometilo) (Intermedio I): MS (m/z): 442,9[M+H]+.

Ejemplo 57: Preparación de carbonato de ((2S,3R)-3-(fosfonooxi)butan-2-il) de (((3'S,5S,7'R)-10'-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H, 7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonin]-12'-il)oxi)metilo (57):

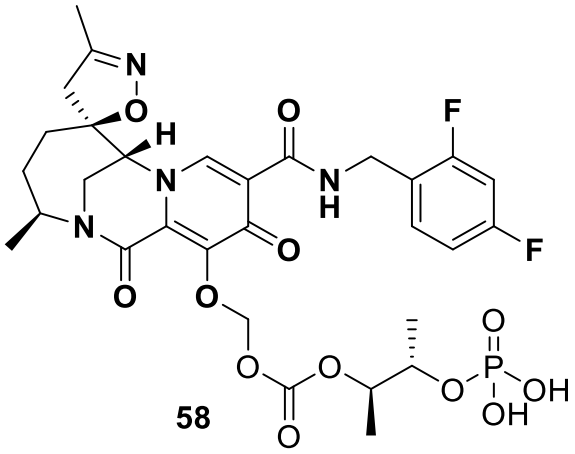


57

El compuesto del título se preparó de manera similar al **Ejemplo 18** excepto que se usó carbonato de (2S,3R)-3-((bis(benzoiloxi)fosforil)oxi)butan-2-il (clorometil) (**Intermedio I**) en lugar de carbonato de (R)-1-((bis(benzoiloxi)fosforil)oxi)propan-2-il (clorometilo) en la Etapa 4. MS (m/z) 712,98 [M+H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10,28 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 8,70 (s, 1H), 7,53 − 7,36 (m, 1H), 7,36 − 7,15 (m, 1H), 7,15 − 6,99 (m, 1H), 5,85 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 5,60 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 4,78 − 4,39 (m, 5H), 4,28 − 4,09 (m, 1H), 3,79 − 3,58 (m, 2H), 3,00 (d, *J* = 17,5 Hz, 1H), 2,63 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H), 1,94 (s, 3H), 1,89 − 1,67 (m, 3H), 1,44 − 1,21 (m, 3H), 1,23 − 0,98 (m, 9H).

Ejemplo 58: Preparación de carbonato de ((2R,3S)-3-(fosfonooxi)butan-2-ilo) de (((3'S,5S,7'R)-10'-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-3,3'-dimetil-1',11'-

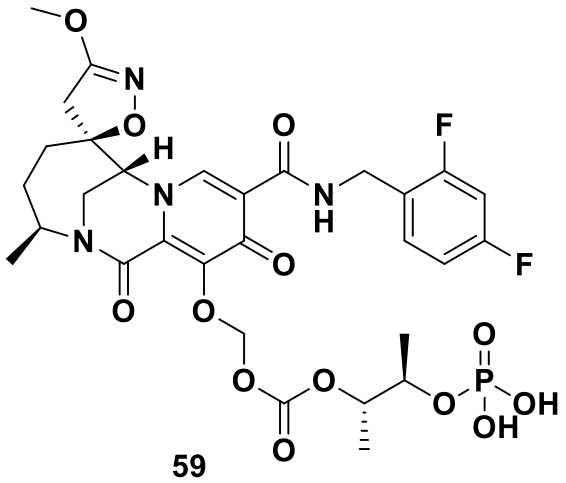
dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H, 7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonin]-12'-il)oxi)metilo (58):



58

El compuesto del título se preparó de manera similar al **Ejemplo 18** excepto que se usó carbonato de (2R,3S)-3-((bis(benzoiloxi)fosforil)oxi)butan-2-il (clorometilo) (**Intermedio H**) en lugar de carbonato de (R)-1-((bis(benzoiloxi)fosforil)oxi)propan-2-il (clorometilo)en la Etapa 4. MS (m/z) 712,9 [M+H]+. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,28 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,70 (s, 1H), 7,43 (td, J = 8,6, 6,5 Hz, 1H), 7,35 - 7,18 (m, 1H), 7,08 (td, J = 8,5, 2,6 Hz, 1H), 5,79 - 5,65 (m, 2H), 4,74 - 4. 41 (m, 5H), 4,25 - 4,12 (m, 2H), 3,69 (s, 2H), 3,00 (d, J = 17,5 Hz, 1H), 2,64 (d, J = 17,5 Hz, 1H), 1,95 (s, 4H), 1,78 (p, J = 6,7 Hz, 3H), 1,33 - 1,23 (m, 1H), 1,21 - 1,01 (m, 9H).

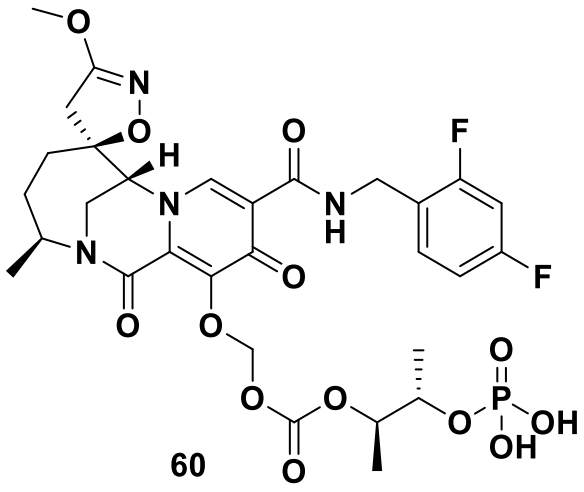
Ejemplo 59: Preparación de carbonato de ((2S,3R)-3-(fosfonooxi)butan-2-il) de (((3'S,5S,7'R)-10'-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-3-metoxi-3'-metil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonin]-12'-il)oxi)metilo(59):



59

El compuesto del título se preparó de manera similar al **Ejemplo 57**, excepto que se usó el **Intermedio C** en lugar del **Intermedio B** en la Etapa 4. MS (m/z) 728,98 [M+H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10,28 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 8,74 (s, 1H), 7,51 - 7,33 (m, 1H), 7,33 - 7,18 (m, 1H), 7,18 - 6,99 (m, 1H), 5,83 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 5,60 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 4,77 - 4. 47 (m, 5H), 4,31 - 4,11 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,74 - 3,61 (m, 2H), 3,05 (d, *J* = 16,9 Hz, 1H), 2,75 (d, *J* = 16,9 Hz, 1H), 1,95 - 1,65 (m, 3H), 1,43 - 1,28 (m, 3H), 1,21 - 1,12 (m, 9H).

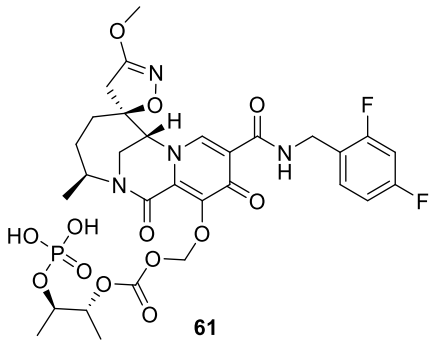
Ejemplo 60: Preparación de carbonato de ((2R,3S)-3-(fosfonooxi)butan-2-il) de (((3'S,5S,7'R)-10'-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-3-metoxi-3'-metil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonin]-12'-il)oxi)metilo (60):



60

El compuesto del título se preparó de manera similar al **Ejemplo 59**, excepto que se usó el **Intermedio C** en lugar del **Intermedio B** en la Etapa 4. MS (m/z) 728,8 [M+H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10,27 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 8,74 (s, 1H), 7,52 − 7,32 (m, 1H), 7,32 − 7,16 (m, 1H), 7,16 − 7,00 (m, 1H), 5,83 − 5,66 (m, 2H), 4,74 − 4,46 (m, 5H), 4,32 − 4,14 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,73 − 3,61 (m, 2H), 3,05 (d, *J* = 16,8 Hz, 1H), 2,85 − 2,71 (m, 1H), 1,95 − 1,69 (m, 3H), 1,40 − 1,31 (m, 3H), 1,20 − 1,10 (m, 9H).

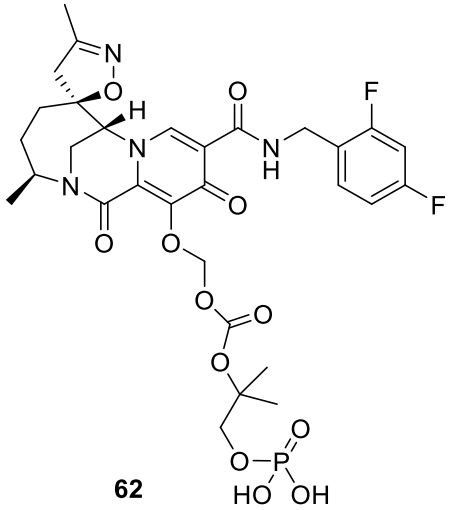
Ejemplo 61: Preparación de carbonato de ((2R,3R)-3-(fosfonooxi)butan-2-ilo) de (((3'S,5S,7'R)-10'-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-3-metoxi-3'-metil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonin]-12'-il)oxi)metilo (61):



61

El compuesto del título se preparó de manera similar al **Ejemplo 29**, excepto que se usó fosfato de dibencilo [(1R,2R)-2-hidroxi-1-metil-propilo] en lugar de fosfato de dibencilo [(1S,2S)-2-hidroxi-1-metil-propilo]. MS (m/z) 728,70 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,73 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,53 - 7,30 (m, 1H), 7,08 - 6,84 (m, 2H), 5,93 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 5,68 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 4,90 - 4,76 (m, 3H), 4,76 - 4,65 (m, 1H), 4. 61 (s, 2H), 4,55 - 4,36 (m, 1H), 3,93 - 3,85 (m, 3H), 3,85 - 3,71 (m, 2H), 3,20 (d, *J* = 17,0 Hz, 1H), 2,75 (d, *J* = 17,0 Hz, 1H), 2,15 - 1,89 (m, 4H), 1,66 - 1,49 (m, 1H), 1,38 - 1,18 (m, 10H).

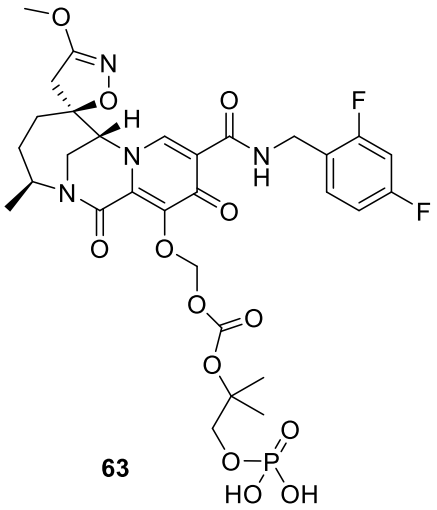
Ejemplo 62: Preparación de carbonato de (2-metil-1-(fosfonoxi)propan-2-il) de (((3'S,5S,7'R)-10'-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H, 7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonin]-12'-il)oxi)metilo (62):



62

El compuesto del título se elaboró siguiendo el mismo método que el del **Ejemplo 10**, excepto que se usó 2-metilpropano-1,2-diol en lugar de propano-1,3-diol en la Etapa 1. MS (m/z) 713,3 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, metanol-d4) δ 8,58 (s, 1H), 7,45 (td, J = 8,5, 6,4 Hz, 1H), 7,05 - 6,86 (m, 2H), 5,84 (d, J = 6. 6 Hz, 1H), 5,65 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 4,92 - 4,77 (m, 1H), 4,73 - 4,55 (m, 2H), 4,49 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 4. 06 (h, J = 5,2 Hz, 2H), 3,90 - 3,70 (m, 2H), 3,16 (d, J = 17,8 Hz, 1H), 2,77 - 2,62 (m, 1H), 2,06 (s, 3H), 2. 01 - 1,85 (m, 3H), 1,56 (dt, J = 10,2, 6,4 Hz, 1H), 1,48 (d, J = 3,5 Hz, 6H), 1,27 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

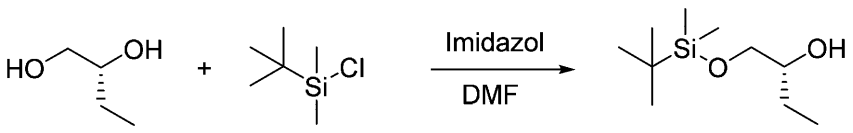
Ejemplo 63: Preparación de carbonato de (2-metil-1-(fosfonoxi)propan-2-il) de (((3'S,5S,7'R)-10'-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-3-metoxi-3'-metil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H, 7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonin]-12'-il)oxi)metilo (63):



63

El compuesto del título se elaboró siguiendo el mismo método que en el **Ejemplo 10**, excepto que se usó 2-metilpropano-1,2-diol en lugar de propano-1,3-diol en el paso 1 y el intermedio C en lugar del intermedio B en la Etapa 3. MS (m/z) 729,2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 8,64 (s, 1H), 7,46 (td, J = 8,5, 6,3 Hz, 1H), 7,05 - 6,91 (m, 2H), 5,83 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 5,65 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 4,92 - 4,77 (m, 1H), 4,63 (d, J = 8,8 Hz, 3H), 4. 18 - 3,98 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,86 - 3,73 (m, 2H), 3,18 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 2,77 (d, J = 17. 1 Hz, 1H), 2,13 - 1,86 (m, 3H), 1,65 - 1,52 (m, 1H), 1,48 (d, J = 3,5 Hz, 6H), 1,27 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

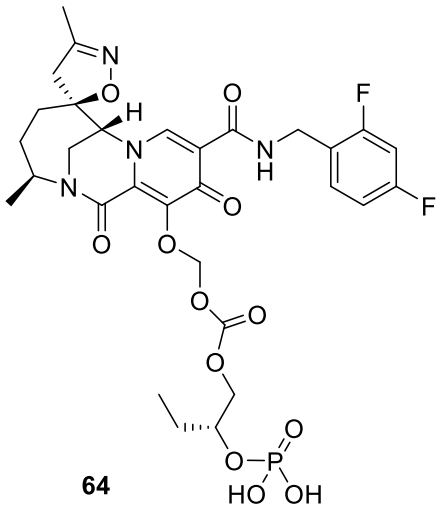
Intermedio J: Preparación de(2R)-1-[terc-butil(dimetil)silil]oxibutan-2-ol (Intermedio J):



Intermedio J

A una solución agitada de (2R)-butano-1,2-diol (1,0 g, 11,1 mmol), imidazol (755 mg, 11,1 mmol) y DMAP (136 mg, 1,11 mmol) en DMF (3 ml) a 70 °C bajo argón se añadió terc-butil-cloro-dimetil-silano (1,84 g, 12,2 mmol). La mezcla se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó con NH_4Cl saturado y agua. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (20-70 % EtOAc/hexanos) para obtener el compuesto del título. MS (m/z) 205,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 64: Preparación de carbonato de ((R)-2-(fosfonooxi)butilo) de (((3'S,5S,7'R)-10'-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonin]-12'-il)oxi)metilo (64):

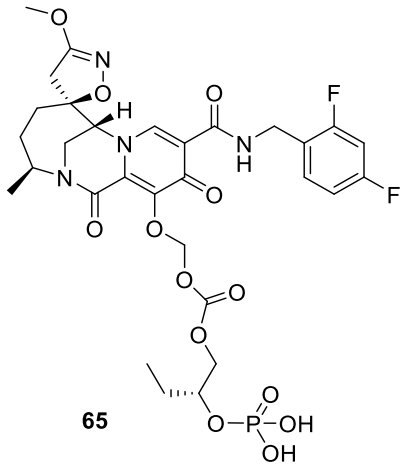


64

El compuesto del título se fabricó siguiendo el mismo método que en el **Ejemplo 18**, excepto que se usó (2R)-1-[terc-butil (dimetil) silil] oxibutan-2-ol en lugar de (R)-2-

((terc-butildimetilsilil) oxi)propan-1-ol. MS (m/z) 713,1 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,28 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,72 (s, 1H), 7,42 (td, J = 8,7, 6,6 Hz, 1H), 7,25 (ddd, J = 10. 4, 9,3, 2,6 Hz, 1H), 7,16 - 7,03 (m, 1H), 5,81 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 5,69 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,75 - 4,48 (m, 4H), 4. 32 - 4,04 (m, 3H), 3,79 - 3,63 (m, 2H), 3,01 (d, J = 17,6 Hz, 1H), 2,65 (d, J = 17,6 Hz, 1H), 1,95 (s, 3H), 1. 91 - 1,69 (m, 3H), 1,69 - 1,49 (m, 2H), 1,38 - 1,20 (m, 1H), 1,16 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 0,87 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

Ejemplo 65: Preparación de (((3'S,5S,7'R)-10'-((2,4-difluorobencilo)carbamoil)-3-metoxi-3'-metil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H, 4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonin]-12'-il)oxi)carbonato de ((R)-2-(fosfonooxi)butilo) metilo (65):

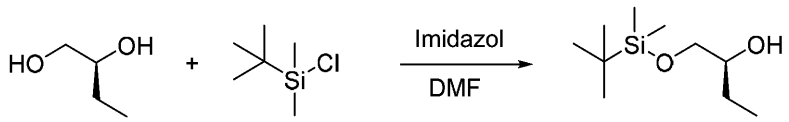


65

El compuesto del título se elaboró siguiendo el mismo método que el Ejemplo 1, excepto que se usó (2R)-1-[terc-butil(dimetil)silil]oxibutan-2-ol en lugar de (R)-2-((terc-butildimetilsilil)oxi)propan-1-ol en la etapa 1 y el intermedio C en lugar del

intermedio B en la Etapa 4. MS (m/z) 729,1 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,27 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,76 (s, 1H), 7,42 (td, J = 8,7, 6,6 Hz, 1H), 7,25 (ddd, J = 10,5, 9,3, 2. 6 Hz, 1H), 7,14 - 6,92 (m, 1H), 5,80 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 5,69 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,77 - 4,49 (m, 4H), 4,34 - 4,18 (m, 2H), 4. 11 (dd, J = 11,0, 4,4 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,77 - 3,61 (m, 2H), 3,06 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 2,77 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 2,01 - 1. 86 (m, 1H), 1,86 - 1,69 (m, 2H), 1,69 - 1,48 (m, 2H), 1,40 - 1,24 (m, 1H), 1,16 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,87 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

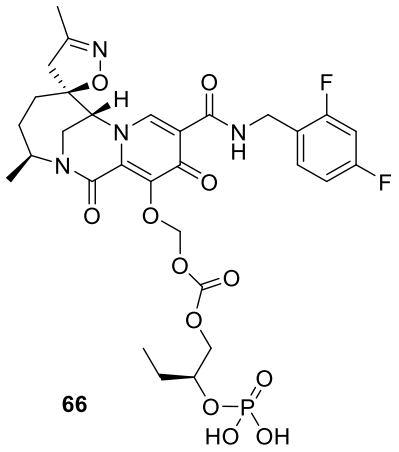
Intermedio K: Preparación de (2S)-1-[terc-butil(dimetil)silil]oxibutan-2-ol (Intermedio K):



Intermedio K

A una solución agitada de (2S)-butano-1,2-diol (1,0 g, 11,1 mmol), imidazol (755 mg, 11,1 mmol) y DMAP (136 mg, 1,11 mmol) en DMF (3 ml) a 70 °C bajo argón se añadió terc-butil-cloro-dimetil-silano (1,84 g, 12,2 mmol). La mezcla se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó con NH_4Cl saturado y agua. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (20-70 % EtOAc/hexanos) para obtener el compuesto del título. MS (m/z) 205,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 66: Preparación de carbonato de ((S)-2-(fosfonooxi)butilo) de (((3'S,5S,7'R)-10'-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H, 7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonin]-12'-il)oxi)metilo (66):

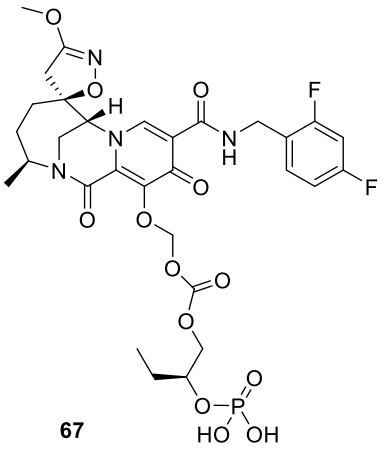


66

El compuesto del título se fabricó siguiendo el mismo método que en el **Ejemplo 18**, excepto que se usó (2S)-1-[terc-butil (dimetil) silil] oxibutan-2-ol en lugar de (R)-2-((terc-butildimetilsilil) oxi)propan-1-ol. MS (m/z) 713,1 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, metanol-d4) δ 8,58 (s, 1H), 7,57 - 7,37 (m, 1H), 7,09 - 6,88 (m, 2H), 5,93 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 5. 71 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 4,91 - 4,76 (m, 1H), 4,72 - 4,59 (m, 2H), 4,47 (s, 1H), 4,44 - 4,35 (m, 1H), 4,33 - 4. 21 (m, 2H), 3,86 - 3,70 (m, 2H), 3,23 - 3,11 (m, 1H), 2,71 (d, J = 17,9 Hz, 1H), 2,06 (s, 3H), 2,00 - 1. 86 (m, 3H), 1,84 - 1,65 (m, J = 6,8 Hz, 2H), 1,64 - 1,46 (m, 1H), 1,27 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,00 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

Ejemplo 67: Preparación de carbonato de ((S)-2-(fosfonooxi)butilo) de (((3'S,5S,7'R)-10'-((2,4-difluorobencilo)carbamoil)-3-metoxi-3'-metil-1',11'-

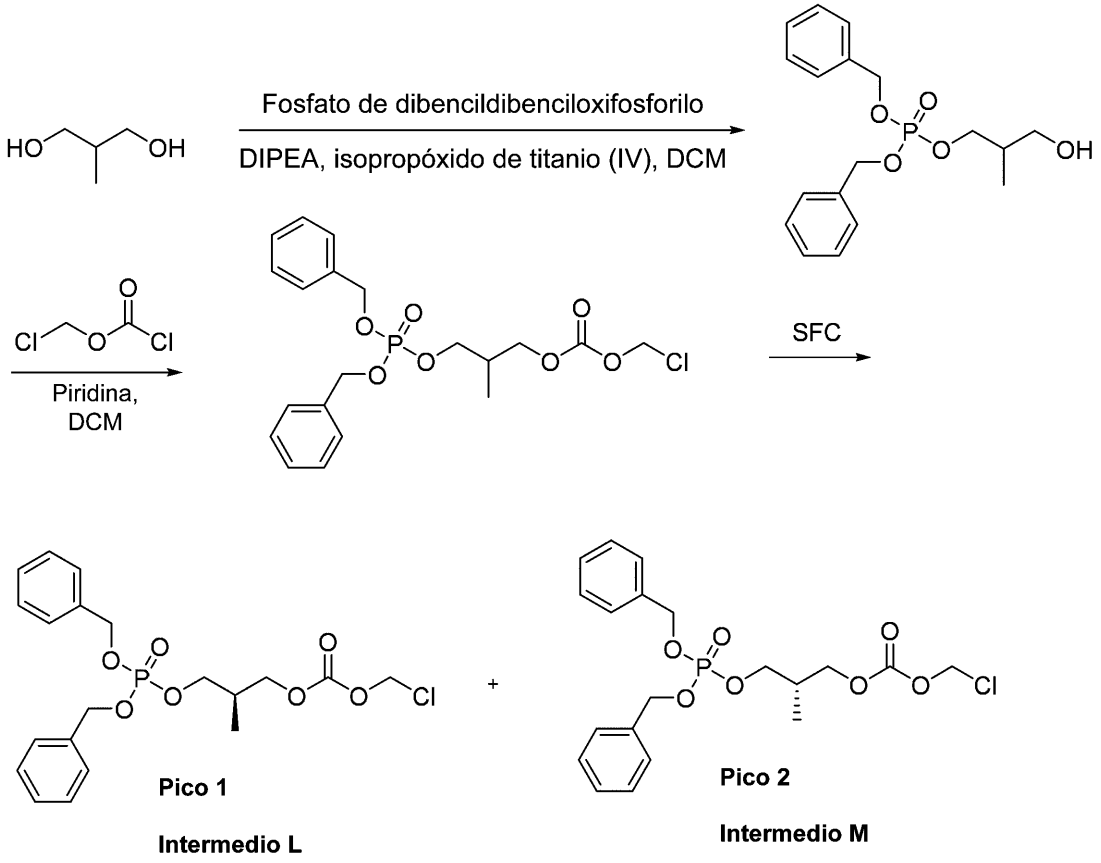
dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H, 4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonin]-12'-il)oxi)metilo (67):



67

El compuesto del título se elaboró siguiendo el mismo método que el Ejemplo 1, excepto que se usó (2S)-1-[terc-butil(dimetil)silil]oxibutan-2-ol en lugar de (R)-2-((terc-butildimetilsilil)oxi)propan-1-ol en la etapa 1 y el intermedio C en lugar del intermedio B en la Etapa 4. MS (m/z) 729,1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 8,66 (s, 1H), 7,45 (td, J = 8,5, 6,4 Hz, 1H), 7,05 − 6,85 (m, 2H), 5,93 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 5,70 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 4,80 (q, J = 8,2, 7,8 Hz, 1H), 4,63 (s, 3H), 4,44 − 4,35 (m, 1H), 4,35 − 4,17 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,80 (dd, J = 4,0, 2,3 Hz, 2H), 3,19 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 2,77 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 2,11 − 1,87 (m, 3H), 1,84 − 1,64 (m, 2H), 1,56 (ddd, J = 15,5, 9,2, 3,8 Hz, 1H), 1,26 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,00 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

Intermedios L y M: Preparación de carbonato de (R)-3-((bis(benzoiloxi)fosforil)oxi)-2-metilpropil(clorometilo) (Intermedio L) y carbonato de (S)-3-((bis(benzoiloxi)fosforil)oxi)-2-metilpropil(clorometilo) (Intermedio M):



Etapa 1: Preparación de la mezcla de fosfato de (3-hidroxi-2-metilpropil)dibencilo:

En una solución de fosfato de dibencil dibencilxifosforilo (3 g, 5,57 mmol) y 2-metilpropano-1,3-diol (0,8 g, 8,91 mmol) en DCM (30 ml), se añadieron a temperatura ambiente DIPEA (1,8 g, 13,9 mmol) e isopropóxido de titanio(IV) (269 mg, 0,95 mmol). Después de agitar durante toda la noche, se eliminó el disolvente y el residuo se purificó por cromatografía en columna (0-100 % de EtoAc /hexanos) sobre gel de sílice para proporcionar la mezcla de los productos del título. MS (*m/z*) 350,9$[M+H]^+$.

Etapa 2: Preparación de la mezcla de carbonato de 3-((bis(benzoiloxi)fosforil)oxi)-2-metilpropil(clorometilo):

A la mezcla de fosfato de dibencil(3-hidroxi-2-metil-propilo) (1,4 g, 4 mmol) en DCM (50 ml) a 0 °C se añadieron carbonocloridato clorometilo (1,29 g, 0,89 mmol), y piridina (948 mg, 12 mmol). Después de la adición, se dejó que la reacción se calentara a temperatura ambiente durante toda la noche. Entonces la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y se lavó con salmuera. Después de secar con $MgSO_4$ anhidro, el disolvente se retiró y el residuo se sometió a separación quiral SFC.

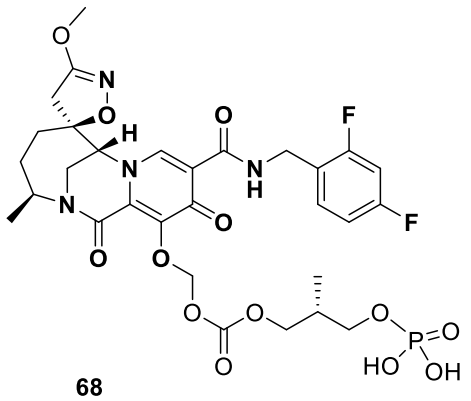
Etapa 3: Preparación de carbonato de (R)-3-((bis(benzoiloxi)fosforil)oxi)-2-metilpropil(clorometilo) (Intermedio L) y carbonato de (S)-3-((bis(benzoiloxi)fosforil)oxi)-2-metilpropil(clorometilo) (Intermedio M):

Separación por SFC de 3-((bis(benzoiloxi)fosforil)oxi)-2-metilpropil (clorometil) carbonato (columna: IG 4,6x100 mm 5 mic, 3 ml/min, 20 % de EtOH).

(Pico 1): carbonato de (R)-3-((bis(benzoiloxi)fosforil)oxi)-2-metilpropil(clorometilo) (Intermedio L): MS (m/z): 442,9 $[M+H]^+$.

(Pico 2): carbonato de (S)-3-((bis(benzoiloxi)fosforil)oxi)-2-metilpropil(clorometilo) (intermedio M): MS (m/z): 442,9 $[M+H]^+$.

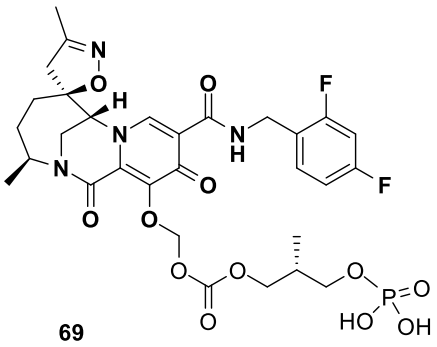
Ejemplo 68: Preparación de carbonato de ((S)-2-metil-3-(fosfonooxi)propilo) de (((3'S,5S,7'R)-10'-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-3-metoxi-3'-metil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H, 7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonin]-12'-il)oxi)metilo (68):



68

El compuesto del título se preparó siguiendo un método similar al del **Ejemplo 57** excepto que se usó el **Intermedio M** en lugar del **Intermedio B** en la Etapa 4. MS (m/z) 728,9 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,27 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,74 (s, 1H), 7,42 (td, J = 8,7, 6,7 Hz, 1H), 7,25 (ddd, J = 12. 9, 7,9, 2,7 Hz, 1H), 7,08 (td, J = 8,6, 2,6 Hz, 1H), 5,80 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 5,65 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,71 - 4. 52 (m, 4H), 4,05 (dd, J = 10,4, 5,8 Hz, 1H), 3,98 - 3,87 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,71 - 3,59 (m, 4H), 3,07 - 2,90 (m, 1H), 2. 76 (dd, J = 22,1, 5,2 Hz, 1H), 2,09 - 1,74 (m, 4H), 1,36 (m, 1H), 1,15 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,88 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

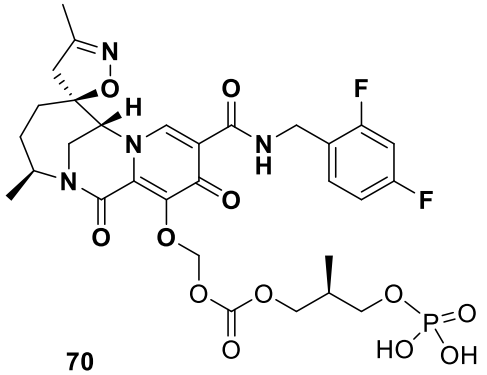
Ejemplo 69: Preparación de carbonato de ((S)-2-metil-3-(fosfonooxi)propilo) de (((3'S,5S,7'R)-10'-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H, 7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonin]-12'-il)oxi)metilo (69):



69

El compuesto del título se preparó siguiendo un método similar al del **Ejemplo 18** excepto que se usó carbonato de (R)-3-((bis(benzoiloxi)fosforil)oxi)-2-metilpropil(clorometilo) (**Intermedio M**) en lugar de carbonato de (R)-1-((bis(benzoiloxi)fosforil)oxi)propan-2-il(clorometilo) en la Etapa 4. MS (m/z) 712,6 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10,28 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,71 (s, 1H), 7,42 (q, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,36 - 7,18 (m, 1H), 7. 10 - 7,03 (m, 1H), 5,83 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 5,65 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 4,66 - 4,53 (m, 4H), 4,05 (dd, *J* = 10,6, 5. 7 Hz, 1H), 3,94 (t, *J* = 8,6 Hz, 1H), 3,71 (d, *J* = 21,9 Hz, 4H), 2,96 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 2,69 - 2,60 (m, 1H), 2. 05 (dd, *J* = 12,4, 6,2 Hz, 1H), 1,95 (d, *J* = 8,9 Hz, 3H), 1,82 - 1,73 (m, 3H), 1,29 - 1,13 (m, 5H), 0,89 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H).

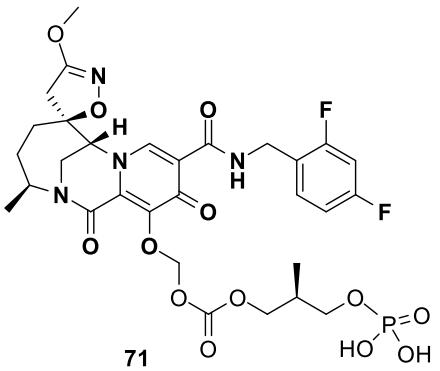
Ejemplo 70: Preparación de carbonato de ((R)-2-metil-3-(fosfonooxi)propilo) de (((3'S,5S,7'R)-10'-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H, 7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonin]-12'-il)oxi)metilo (70):



70

El compuesto del título se preparó siguiendo un método similar al del **Ejemplo 18** excepto que se usó carbonato de (S)-3-((bis(benzoiloxi)fosforil)oxi)-2-metilpropil(clorometilo) (**Intermedio L**) en lugar de carbonato de (R)-1-((bis(benzoiloxi)fosforil)oxi)propan-2-il(clorometilo)en la Etapa 4. MS (m/z) 712,6 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,28 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,71 (s, 1H), 7,43 (td, J = 8,7, 6,6 Hz, 1H), 7,25 (ddd, J = 10,5, 9,3, 2,6 Hz, 1H), 7. 13 - 7,03 (m, 1H), 5,82 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 5,66 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 4,63 (s, 2H), 4,62 - 4,47 (m, 2H), 4,06 (dd, J = 10,6, 6,0 Hz, 1H), 3. 95 (dd, J = 10,6, 6,3 Hz, 1H), 3,79 - 3,65 (m, 4H), 3,01 (d, J = 17,6 Hz, 1H), 2,63 (d, J = 17,6 Hz, 1H), 2,07 (dq, J = 12,7, 6,3 Hz, 1H), 1. 95 (s, 3H), 1,78 (ddd, J = 21,2, 10,7, 5,6 Hz, 3H), 1,29 (dd, J = 15,0, 11,6 Hz, 1H), 1,16 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,90 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

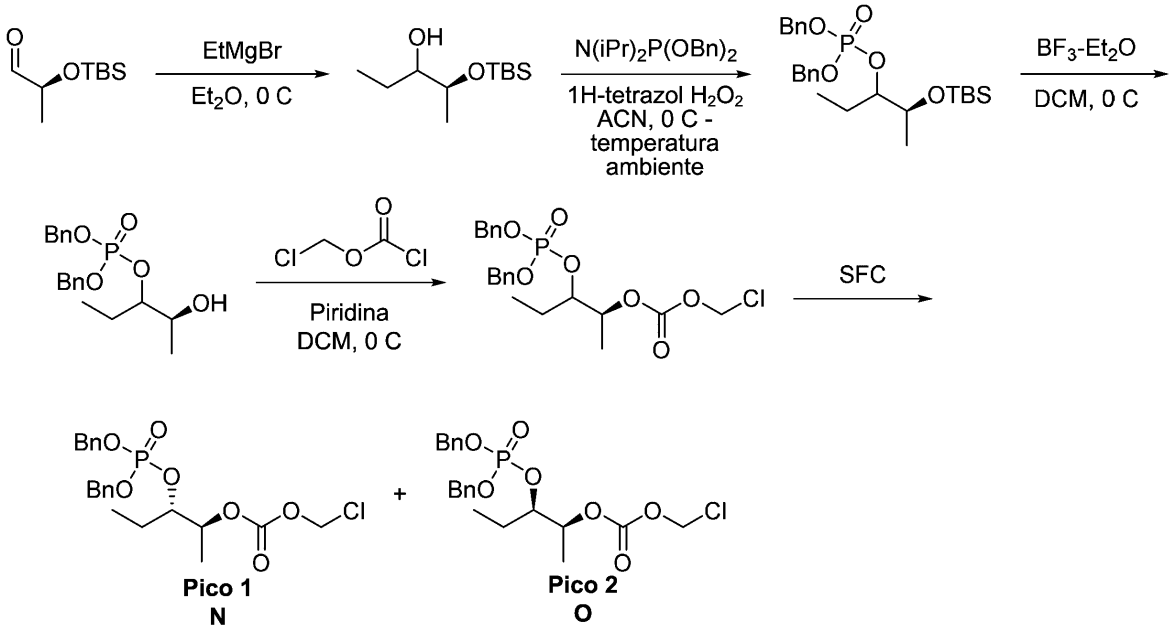
Ejemplo 71: Preparación de carbonato de ((R)-2-metil-3-(fosfonooxi)propilo) de (((3'S,5S,7'R)-10'-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-3-metoxi-3'-metil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H, 7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonin]-12'-il)oxi)metilo (71):



71

El compuesto del título se preparó siguiendo un método similar al del **Ejemplo 57** excepto que se usó el **Intermedio L** en lugar del **Intermedio B** en la Etapa 4. MS (m/z) 728,9 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,27 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,75 (s, 1H), 7,42 (td, J = 8,7, 6,6 Hz, 1H), 7,25 (ddd, J = 10,5, 9,3, 2,6 Hz, 1H), 7,08 (td, J = 8. 6, 2,8 Hz, 1H), 5,80 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 5,66 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,66 - 4,58 (m, 1H), 4,61 - 4,47 (m, 2H), 4,07 (dd, J = 10,6, 6. 0 Hz, 1H), 3,95 (dd, J = 10,6, 6,3 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,79 - 3,64 (m, 4H), 3,05 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 2,76 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 2,08 (h, J = 6. 3 Hz, 1H), 1,91 (dq, J = 13,5, 7,6, 5,9 Hz, 1H), 1,87 - 1,69 (m, 2H), 1,33 (dd, J = 15,5, 10,8 Hz, 1H), 1,15 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,90 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Intermedios N y O: Preparación de carbonato de (2S,3S)-3-((bis(benzoiloxi)fosforil)oxi)pentan-2-il(clorometilo) (Intermedio N) y carbonato de (2S,3R)-3-((bis(benzoiloxi)fosforil)oxi)pentan-2-il(clorometilo) (Intermedio O):



Etapa 1: Síntesis de (2S)-2-((terc-butildimetilsilil)oxi)pentan-3-ol:

A una solución de (S)-2-((terc-butildimetilsilil)oxi)propanal (2,0 g, 10,6 mmol) en éter dietílico (0,2 M) a 0 °C se añadió bromuro de etilmagnesio (3,0 M en éter dietílico, 3,90 ml, 11,7 mmol) gota a gota. Entonces la reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después, la mezcla de reacción se apagó con cloruro de amonio saturado, se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para obtener el compuesto del título como una mezcla de diastereómeros. El producto se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2: Síntesis de fosfato de dibencil((2S)-2-((terc-butildimetilsilil)oxi)pentan-3-ilo):

A una solución de (2S)-2-((terc-butildimetilsilil)oxi)pentan-3-ol (2,2 g, 10,1 mmol) en acetonitrilo (0,1 M) a 0 °C se añadió 1H-tetrazol (0,85 g, 12,1 mmol)

seguido de N-dibenzoiloxifosfanil-N-isopropil-propan-2-amina (4,26 g, 12,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. Después se añadió gota a gota peróxido de hidrógeno (30 % en agua, 1,48 ml, 20,1 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min más. Después se apagó la reacción con tiosulfato de sodio saturado y bicarbonato de sodio saturado, se extrajo con DCM, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, se secó, se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (0-100 % de EtOAc en hexanos) para obtener el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,42 - 7,31 (m, 10H), 5,12 - 4,97 (m, 4H), 4,30 - 4,11 (m, 1H), 4,08 - 3,92 (m, 1H), 1. 88 - 1,48 (m, 2H), 1,17 - 1,07 (m, 2H), 1,04 - 0,93 (m, 3H), 0,93 - 0,85 (m, 9H), 0,11 - 0,00 (m, 6H).

Etapa 3: Síntesis de fosfato de dibencil((2S)-2-hidroxipentan-3-ilo)o:

A una solución de fosfato de dibencilo ((2S)-2-((terc-butildimetilsilil)oxi)pentan-3-il) (2,89 g, 5,74 mmol) en DCM (0,3 M) a 0 °C se añadió trifluoruro de boro dietil eterato (1,81 ml, 6,88 mmol) gota a gota. Después, la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se apagó con bicarbonato de sodio saturado, se extrajo con DCM, se secó, se concentró y se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-100 % de EtOAc en hexanos) para obtener el compuesto del título. MS (m/z): 365,0 $[M+H]^+$.

Etapa 4: Síntesis de carbonato de (2S)-3-((bis(benzoiloxi)fosforil)oxi)pentan-2-il(clorometilo):

A una solución de ((2S)-2-hidroxipentan-3-il) fosfato de dibencilo (1,0 g, 2,74 mmol) en DCM a 0 °C (0,2 M) se añadió cloroformato de clorometilo

(0,268 ml, 3,02 mmol) seguido de piridina (0,277 ml, 3,43 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min y después se apagó con agua y HCl 1 M. La reacción se extrajo con DCM, se secó, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título usado directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (m/s): 456,9 $[M+H]^+$.

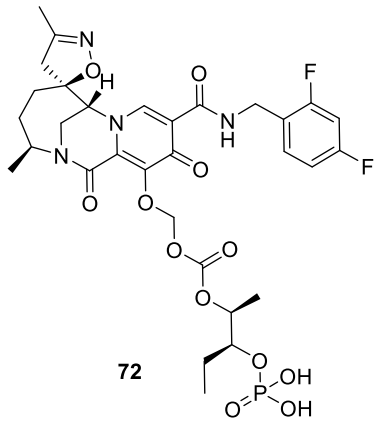
Etapa 5: Síntesis de carbonato de (2S,3S)-3-((bis(benzoiloxi)fosforil)oxi)pentan-2-il(clorometilo) (Intermedio N) y carbonato de (2S,3R)-3-((bis(benzoiloxi)fosforil)oxi)pentan-2-il (clorometilo) (Intermedio O):

Separación por SFC de carbonato de (2S,3R)-3-((bis(benzoiloxi)fosforil)oxi)pentan-2-il (clorometilo) (columna: AS-H 5 um 20x250 mm, 50 ml/min, 15 % de EtOH).

Pico 1: carbonato de (2S,3S)-3-((bis(benzoiloxi)fosforil)oxi)pentan-2-il(clorometilo) (Intermedio N): MS (m/z): 456,8 $[M+H]^+$.

Pico 2: carbonato de (2S,3R)-3-((bis(benzoiloxi)fosforil)oxi)pentan-2-il (clorometilo) (Intermedio O): MS (m/z): 456,9 $[M+H]^+$.

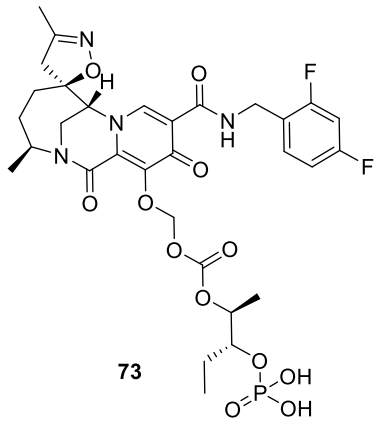
Ejemplo 72: Preparación de carbonato de ((2S,3S)-3-(fosfonooxi)pentan-2-il) de (((3'S,5S,7'R)-10'-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H, 7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonin]-12'-il)oxi)metilo (72):



72

El compuesto del título se preparó siguiendo un método similar al del **Ejemplo 18** excepto que se usó carbonato de (2S,3S)-3-((bis(benzoiloxi)fosforil)oxi)pentan-2-il(clorometilo) (**Intermedio N**) en lugar de carbonato de (R)-1-((bis(benzoiloxi)fosforil)oxi)propan-2-il(clorometilo) en la Etapa 4. MS (m/z): 726,9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,58 (s, 1H), 7,55 - 7,32 (m, 1H), 7,06 - 6,83 (m, 2H), 6,02 - 5,86 (m, 1H), 5. 85 - 5,59 (m, 1H), 5,00 - 4,90 (m, 1H), 4,69 - 4,60 (m, 3H), 4,47 (s, 1H), 4,22 (s, 1H), 3,93 - 3. 73 (m, 2H), 3,21 - 3,08 (m, 1H), 2,95 (d, J = 53,0 Hz, 2H), 2,78 - 2,64 (m, 1H), 2,07 (s, 3H), 1,98 - 1. 88 (m, 3H), 1,75 - 1,64 (m, 2H), 1,64 - 1,46 (m, 1H), 1,37 - 1,16 (m, 7H), 0,99 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

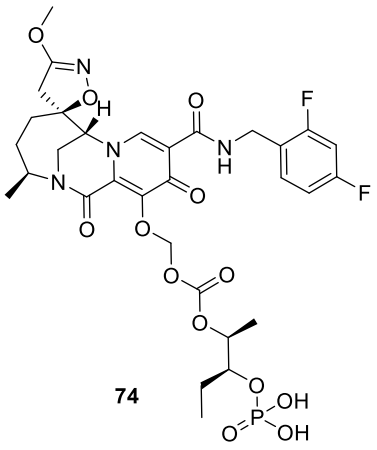
Ejemplo 73: Preparación de carbonato de ((2S,3R)-3-(fosfonooxi)pentan-2-il) de (((3'S,5S,7'R)-10'-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H, 7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonin]-12'-il)oxi)metilo (73):



73

El compuesto del título se preparó siguiendo un método similar al del **Ejemplo 18** excepto que se usó carbonato de (2S,3S)-3-((bis(benzoiloxi)fosforil)oxi)pentan-2-il(clorometilo) (**Intermedio O**) en lugar de carbonato de (R)-1-((bis(benzoiloxi)fosforil)oxi)propan-2-il(clorometilo) en la Etapa 4. MS (m/z): 726,9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,58 (s, 1H), 7,58 - 7,34 (m, 1H), 7,08 - 6,87 (m, 2H), 5,94 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 5. 70 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 4,88 - 4,74 (m, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,47 (s, 1H), 4,35 - 4,23 (m, 1H), 3,91 - 3. 65 (m, 2H), 3,16 (d, J = 17,9 Hz, 1H), 2,95 (d, J = 53,0 Hz, 3H), 2,70 (d, J = 17,9 Hz, 1H), 2,06 (s, 3H), 2. 02 - 1,85 (m, 4H), 1,78 - 1,64 (m, 2H), 1,62 - 1,49 (m, 1H), 1,36 - 1,18 (m, 6H), 1,01 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

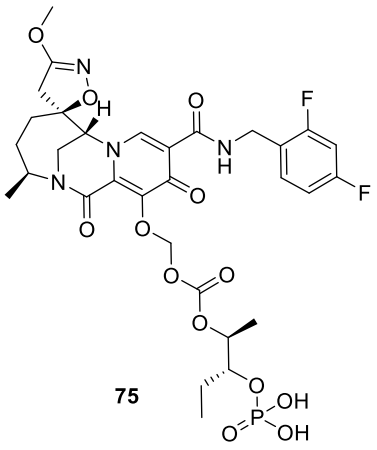
Ejemplo 74: Preparación de carbonato de ((2S,3S)-3-(fosfonooxi)pentan-2-il) de (((3'S,5S,7'R)-10'-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-3-metoxi-3'-metil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H, 7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonin]-12'-il)oxi)metilo (74):



74

El compuesto del título se preparó siguiendo un método similar al del **Ejemplo 72** excepto que se usó el **Intermedio C** en lugar del **Intermedio B** en la Etapa 4. MS (m/z): 742,9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,69 - 8,50 (m, 1H), 7,57 - 7,40 (m, 1H), 7,07 - 6,89 (m, 2H), 5,93 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 5,78 - 5,58 (m, 1H), 5,06 - 4,87 (m, 1H), 4,83 (t, J = 5,6 Hz, 3H), 4,75 - 4. 54 (m, 3H), 4,35 - 4,13 (m, 1H), 3,98 - 3,66 (m, 4H), 3,11 - 2,98 (m, 3H), 2,98 - 2,64 (m, 2H), 2,12 - 1,86 (m, 3H), 1,83 - 1,51 (m, 3H), 1,42 (s, 2H), 1,35 - 1,21 (m, 4H), 1,07 - 0,92 (m, 2H).

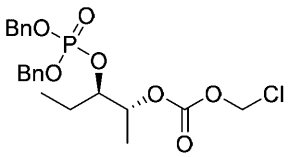
Ejemplo 75: Preparación de carbonato de ((2S,3R)-3-(fosfonooxi)pentan-2-il) de (((3'S,5S,7'R)-10'-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-3-metoxi-3'-metil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H, 7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonin]-12'-il)oxi)metilo (75):



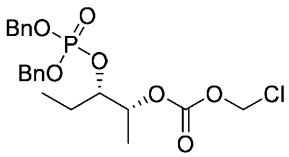
75

El compuesto del título se preparó siguiendo un método similar al del **Ejemplo 73** excepto que se usó el **Intermedio C** en lugar del **Intermedio B** en la Etapa 4. MS (m/z): 726,9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,62 (s, 1H), 7,52 - 7,36 (m, 1H), 7,07 - 6,86 (m, 2H), 5,93 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 5,69 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 4,75 - 4,49 (m, 5H), 4,26 (s, 1H), 3,99 - 3,73 (m, 5H), 3. 23 - 3,06 (m, 1H), 3,07 - 2,85 (m, 2H), 2,77 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 2,14 - 1,88 (m, 4H), 1,81 - 1,65 (m, 2H), 1,65 - 1,53 (m, 1H), 1,35 - 1,20 (m, 6H), 1,01 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

Intermedios P y Q: Preparación de carbonato de (2R,3R)-3-((bis(benciloxi)fosforil)oxi)pentan-2-il(clorometilo) (Intermedio P) y carbonato de (2R,3S)-3-((bis(benciloxi)fosforil)oxi)pentan-2-il(clorometilo) (Intermedio Q):



Pico 1
P



Pico 2
Q

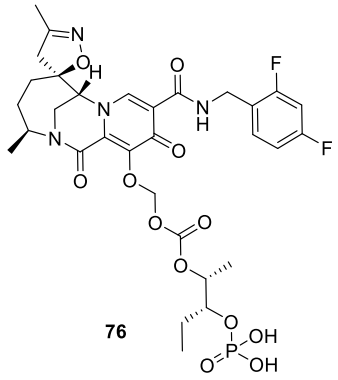
Los compuestos del título se prepararon de manera similar al **Intermedio N** y al **Intermedio O**, excepto que usó (R)-2-((terc-butildimetilsilil)oxi)propanal en lugar de (S)-2-((terc-butildimetilsilil)oxi)propanal en la Etapa 1.

Separación por SFC de carbonato de (2R)-3-((bis(benzoiloxi)fosforil)oxi)pentan-2-il(clorometilo) (columna: AD-H 5 um 21x250 mm, 60 ml/min, 5 % de EtOH-NH_3).

Pico 1: carbonato de (2R,3R)-3-((bis(benzoiloxi)fosforil)oxi)pentan-2-il(clorometilo) (Intermedio P): MS (m/z): 456,8 $[M+H]^+$.

Pico 2: carbonato de (2R,3S)-3-((bis(benzoiloxi)fosforil)oxi)pentan-2-il(clorometilo) (Intermedio Q): MS (m/z): 456,8 $[M+H]^+$.

Ejemplo 76: Preparación de carbonato de ((2R,3R)-3-(fosfonooxi)pentan-2-il) de (((3'S,5S,7'R)-10'-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H, 7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonin]-12'-il)oxi)metilo (76):

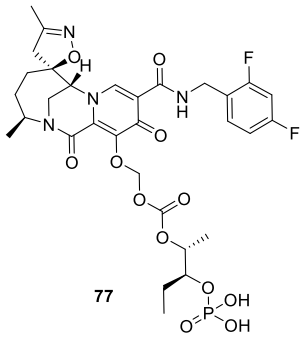


76

El compuesto del título se preparó de manera similar al Ejemplo 18 excepto que se usó carbonato de (2R,3R)-3-((bis(benzoiloxi)fosforil)oxi)pentan-2-il(clorometilo) (Intermedio P) en lugar de carbonato de (R)-1-((bis(benzoiloxi)fosforil)oxi)propan-2-

il(clorometilo) en la Etapa 4. MS (m/z): 726,9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,58 (s, 1H), 7,59 - 7,30 (m, 1H), 7,14 - 6,88 (m, 2H), 6,06 - 5,57 (m, 2H), 4,86 - 4,55 (m, 3H), 4,48 (s, 1H), 4,35 - 4,20 (m, 1H), 3,91 - 3,67 (m, 2H), 3,21 - 3. 12 (m, 2H), 2,95 (d, J = 53,0 Hz, 2H), 2,71 (d, J = 17,9 Hz, 1H), 2,17 - 2,01 (m, 4H), 2,01 - 1,86 (m, 3H), 1,77 - 1,64 (m, 2H), 1,64 - 1,47 (m, 1H), 1,34 - 1,18 (m, 6H), 1,00 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

Ejemplo 77: Preparación de carbonato de ((2R,3S)-3-(fosfonooxi)pentan-2-il) de (((3'S,5S,7'R)-10'-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H, 7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonin]-12'-il)oxi)metilo (77):

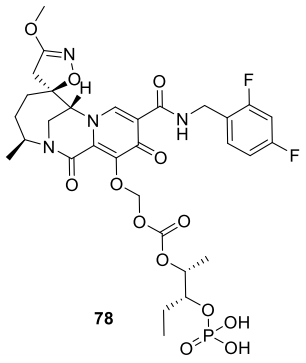


77

El compuesto del título se preparó de manera similar al **Ejemplo 18** excepto que se usó carbonato de (2R,3S)-3-((bis(benzoiloxi)fosforil)oxi)pentan-2-il(clorometilo) (**Intermedio Q**) en lugar de carbonato de (R)-1-((bis(benzoiloxi)fosforil)oxi)propan-2-il(clorometilo) en la Etapa 4. MS (m/z): 726,9 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,58 (s, 1H), 7,63 - 7,33 (m, 1H), 7,24 - 6,82 (m, 2H), 5,89 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 5,75 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 5,00 - 4,90 (m, 1H), 4,75 - 4,45 (m, 4H), 4,20 (s, 1H), 3,87 - 3. 57 (m, 3H), 3,22 - 3,09 (m, 1H), 2,95 (d, J =

52,9 Hz, 1H), 2,72 (d, J = 17,9 Hz, 1H), 2,09 - 2,03 (m, 4H), 2,00 - 1,85 (m, 3H), 1,85 - 1,47 (m, 2H), 1,37 - 1,22 (m, 7H), 1,07 - 0,94 (m, 3H).

Ejemplo 78: Preparación de carbonato de ((2R,3R)-3-(fosfonooxi)pentan-2-ilo) de (((3'S,5S,7'R)-10'-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-3-metoxi-3'-metil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H, 7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonin]-12'-il)oxi)metilo (78):

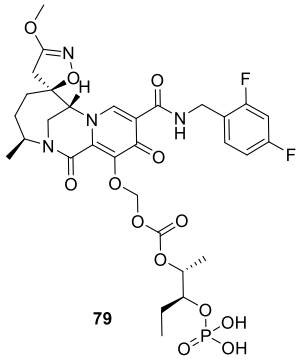


78

El compuesto del título se preparó siguiendo un método similar al del **Ejemplo 76** excepto que se usó el **Intermedio C** en lugar del **Intermedio B** en la Etapa 4. MS (m/z): 742,9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,63 (s, 1H), 7,61 - 7,36 (m, 1H), 7,12 - 6,59 (m, 2H), 5,95 - 5,72 (m, 2H), 4,87 - 4,74 (m, 1H), 4,71 - 4,55 (m, 3H), 4,35 - 4,18 (m, 1H), 3,96 - 3,87 (m, 3H), 3. 89 - 3,69 (m, 2H), 3,18 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 2,95 (d, J = 53,0 Hz, 2H), 2,78 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 2,13 - 1,90 (m, 4H), 1,79 - 1,50 (m, 3H), 1,36 - 1,21 (m, 7H), 1,00 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

Ejemplo 79: Preparación de carbonato de ((2R,3S)-3-(fosfonooxi)pentan-2-il) de (((3'S,5S,7'R)-10'-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-3-metoxi-3'-metil-

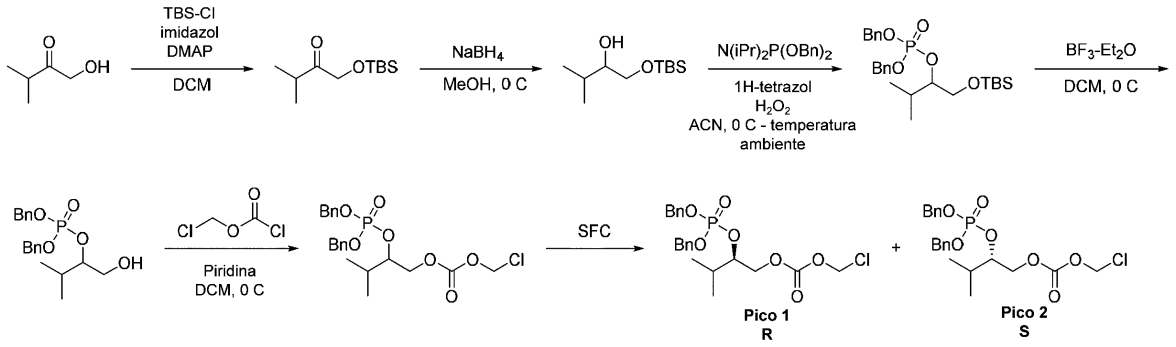
1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H, 7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonin]-12'-il)oxi)metilo (79):



79

El compuesto del título se preparó siguiendo un método similar al del **Ejemplo 77** excepto que se usó el **Intermedio C** en lugar del **Intermedio B** en la Etapa 4. MS (m/z): 742,9 $[M+H]^+$. ^{1}HNMR (400 MHz, MeOD) δ 8,62 (s, 1H), 7,49 - 7,40 (m, 1H), 7,09 - 6,82 (m, 2H), 5,89 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 5. 74 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 5,03 - 4,89 (m, 1H), 4,85 - 4,75 (m, 1H), 4,70 - 4,57 (m, 3H), 4,28 - 4. 17 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,90 - 3,73 (m, 2H), 3,24 - 3,12 (m, 1H), 2,95 (d, J = 53,0 Hz, 2H), 2. 78 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 2,16 - 1,84 (m, 3H), 1,84 - 1,48 (m, 3H), 1,36 - 1,18 (m, 7H), 1,05 - 0,92 (m, 3H).

Intermedios R y S: Carbonato de (R)-2-((bis(benzoiloxi)fosforil)oxi)-3-metilbutil(clorometilo) (Intermedio R) y carbonato de (S)-2-((bis(benzoiloxi)fosforil)oxi)-3-metilbutil(clorometilo) (Intermedio S):



Etapa 1: Síntesis de 1-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-metilbutan-2-ona:

A una solución de 1-hidroxi-3-metil-butan-2-ona (1,0 g, 9,79 mmol) en DCM (0,2 M) se añadió imidazol (800 mg, 11,7 mmol), 4-dimetilaminopiridina (120 mg, 0,97 mmol) y TBS-Cl (1,77 g, 11,7 mmol). La solución se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró después y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,28 (s, 2H), 2,92 (hept, *J* = 6,9 Hz, 1H), 1,12 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H), 0,95 (s, 9H), 0,11 (s, 6H).

Etapa 2: Síntesis de 1-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-metilbutan-2-ol:

A una solución de 1-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-metilbutan-2-ona (1,8 g, 8,3 mmol) en MeOH (0,2 M) a 0 °C se añadió borohidruro sódico (472 mg, 12 mmol) en porciones. La mezcla de reacción se agitó durante 3 h y después se apagó con agua, se extrajo con EtOAc, se secó, se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-100 % de EtOAc en hexanos) para obtener el compuesto del título. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,75 - 3,67 (m, 1H), 3,54 - 3,45 (m, 1H), 3,43 - 3,31 (m, 1H), 1,76 - 1,62 (m, 1H), 1,00 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,97 - 0,86 (m, 9H), 0,15 - 0,03 (m, 6H).

Etapa 3: Síntesis de fosfato de dibencilo de (1-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-metilbutan-2-ilo):

A una solución de 1-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-metilbutan-2-ol (900 mg, 4,12 mmol) en acetonitrilo (0,1 M) a 0 °C se añadió 1H-tetrazol (0,35 g, 4,94 mmol) seguido de N-dibenciloxifosfanil-N-isopropil-propan-2-amina (1,74 g, 4,94 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. Después se añadió gota a gota peróxido de hidrógeno (30 % en agua, 0,61 ml, 8,24 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min más. Después se apagó la reacción con tiosulfato de sodio saturado y bicarbonato de sodio saturado, se extrajo con DCM, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, se secó, se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (0-100 % de EtOAc en hexanos) para obtener el compuesto del título. MS (m/z): 463 $[M+(-CH_3)]^+$.

Etapa 4: Síntesis de fosfato de dibencilo de (1-hidroxi-3-metilbutan-2-ilo):

A una solución de fosfato de dibencilo de (1-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-metilbutan-2-ilo) (1,6 g, 3,18 mmol) en DCM (0,3 M) a 0 °C se añadió trifluoruro de boro dietil eterato (1,00 ml, 3,81 mmol) gota a gota. Después, la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se apagó con bicarbonato de sodio saturado, se extrajo con DCM, se secó, se concentró y se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-100 % de EtOAc en hexanos) para obtener el compuesto del título. MS (m/z): 365,0 $[M+H]^+$.

Etapa 5: Síntesis de carbonato de 2-((bis(benciloxi)fosforil)oxi)-3-metilbutil(clorometilo):

A una solución de fosfato de dibencil(1-hidroxi-3-metilbutan-2-ilo) (1,3 g, 3,60 mmol) en DCM a 0 °C (0,2 M) se añadió cloroformato de clorometilo (0,799 ml, 8,99 mmol) seguido de piridina (0,798 ml, 9,89 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min y después se apagó con agua y HCl 1 M. La reacción se extrajo con DCM, se secó, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título usado directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (m/s): 456,9 $[M+H]^+$.

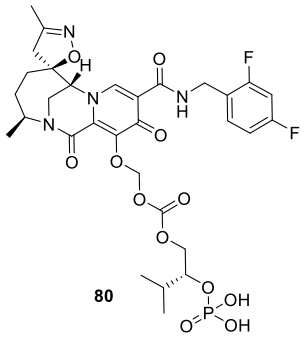
Etapa 6: Síntesis de carbonato de (R)-2-((bis(benzoiloxi)fosforil)oxi)-3-metilbutilo(clorometilo) (Intermedio R) y carbonato de (S)-2-((bis(benzoiloxi)fosforil)oxi)-3-metilbutil(clorometilo) (Intermedio S):

Separación por SFC de carbonato de 2-((bis(benzoiloxi)fosforil)oxi)-3-metilbutil(clorometilo) (columna: AD-H 5 um 21x250 mm, 60 ml/min, 10 % de EtOH-NH_3).

Pico 1: carbonato de (R)-2-((bis(benciloxi)fosforil)oxi)-3-metilbutil(clorometilo) (Intermedio R): MS (m/z): 456,7 $[M+H]^+$.

Pico 2: carbonato de (S)-2-((bis(benciloxi)fosforil)oxi)-3-metilbutil(clorometilo) (Intermedio S): MS (m/z): 456,3 $[M+H]^+$.

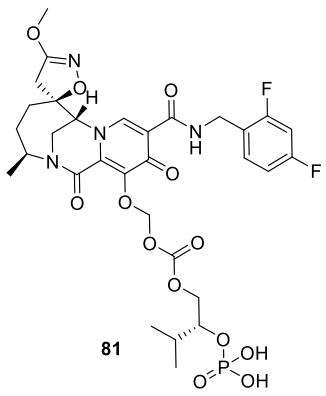
Ejemplo 80: Preparación de carbonato de ((R)-3-metil-2-(fosfonooxi)butilo) de (((3'S,5S,7'R)-10'-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H, 7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonin]-12'-il)oxi)metilo (80):



80

El compuesto del título se preparó de manera similar al **Ejemplo 18** excepto que se usó carbonato de (R)-2-((bis(benciloxi)fosforil)oxi)-3-metilbutil(clorometilo) (**Intermedio R**) en lugar de carbonato de (R)-1-((bis(benciloxi)fosforil)oxi)propan-2-il(clorometilo) en la Etapa 4. MS (m/z): 726,8 $[M+H]^+$. ^{1} H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,58 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,55 - 7,37 (m, 1H), 7,08 - 6,88 (m, 3H), 6,08 - 5,67 (m, 2H), 4,76 - 4,57 (m, 3H), 4,47 (s, 1H), 4,40 - 4,18 (m, 1H), 4,09 (s, 1H), 3,94 − 3,69 (m, 2H), 3,23 - 3,10 (m, 1H), 3,01 (s, 2H), 2,95 - 2,81 (m, 2H), 2,81 - 2,61 (m, 1H), 2,07 (s, 3H), 2,01 - 1,88 (m, 3H), 1,61 - 1,49 (m, 1H), 1,29 - 1,24 (m, 3H), 1,03 - 0,96 (m, 6H).

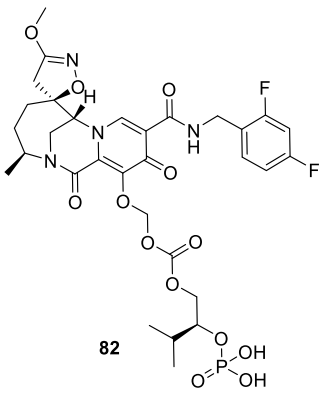
Ejemplo 81: Preparación de carbonato de ((R)-3-metil-2-(fosfonooxi)propilo) de (((3'S,5S,7'R)-10'-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-3-metoxi-3'-metil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H, 7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonin]-12'-il)oxi)metilo (81):



81

El compuesto del título se preparó de manera similar al **Ejemplo 80**, excepto que se usó el **Intermedio C** en lugar del **Intermedio B** en la Etapa 4. MS (m/z): 742,9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,67 - 8,46 (m, 1H), 7,55 - 7,36 (m, 1H), 7,04 - 6,92 (m, 2H), 6,03 - 5,68 (m, 1H), 4,73 - 4,55 (m, 3H), 4,37 - 3,97 (m, 1H), 3,97 - 3. 70 (m, 3H), 3,21 - 3,12 (m, 1H), 3,11 - 2,84 (m, 4H), 2,84 - 2,65 (m, 1H), 2,26 - 1,83 (m, 7H), 1,62 - 1,54 (m, 2H), 1,42 (s, 1H), 1,38 - 1,15 (m, 3H), 1,09 - 0,90 (m, 6H).

Ejemplo 82: Preparación de carbonato de ((S)-3-metil-3-(fosfonooxi)propilo) de (((3'S,5S,7'R)-10'-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-3-metoxi-3'-metil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H, 7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonin]-12'-il)oxi)metilo (82):



82

El compuesto del título se preparó de manera similar al **Ejemplo 80**, excepto que se usó el **Intermedio C** en lugar del **Intermedio B** en la Etapa 4. MS (m/z): 742,8 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,62 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,07 - 6,85 (m, 2H), 5,90 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 5,74 (s, 1H), 4,94 - 4,89 (m, 1H), 4,86 - 4,76 (m,

1H), 4,72 - 4,49 (m, 3H), 4,37 - 4,26 (m, 1H), 4. 28 - 4,12 (m, 2H), 4,01 - 3,88 (m, 2H), 3,87 - 3,57 (m, 3H), 2,85 - 2,54 (m, 2H), 2,24 (s, 1H), 2,17 - 1,75 (m, 3H), 1,67 - 1,49 (m, 1H), 1,42 (s, 3H), 1,36 - 1,19 (m, 4H), 1,08 - 0,86 (m, 4H).

Ejemplo A: Ensayo de citotoxicidad y antiviral en MT-4 con VIH

Ensayo antiviral en células MT-4

Los compuestos se probaron en un formato de ensayo de 384 pocillos de alto rendimiento para determinar su capacidad de inhibir la replicación del VIH-1 (IIIB) en células MT-4. Los compuestos se diluyeron en serie (1:3) en DMSO en placas de polipropileno de 384 pocillos y, además, se diluyeron 200 veces en el medio RPMI completo (FBS al 10 %, P/S al 1 %) usando el dispensador de microflujo Biotek y el dispensador acústico ECHO Labcyte. Cada placa contenía hasta 8 compuestos de prueba, con controles negativos (sin control de fármaco) y positivos de 5 µM de AZT. Las células MT-4 se infectaron previamente con 10 µL de RPMI (con infección simulada) o una dilución fresca 1:250 de una solución madre de virus concentrada de VIH-1 IIIB. Las células MT-4 infectadas y no infectadas se diluyeron aún más en el medio RPMI completo y se añadieron a cada placa usando un dispensador de microflujo. Después de 5 días de incubación en una incubadora humidificada y de temperatura controlada (37 °C), se añadió Cell Titer Glo (Promega) a las placas de ensayo y se leyó la quimioluminiscencia usando un lector de placa Envision. Los valores EC_{50} se definieron como la concentración del compuesto que causa un 50 % de disminución en la señal de luminiscencia y se calcularon usando un modelo

sigmoidal de dosis-respuesta para generar ajustes de curva. Los datos EC_{50} para los compuestos ilustrativos se muestran en la Tabla 1.

Ensayo de citotoxicidad en células MT-4

Los ensayos se realizaron como se describió anteriormente con la excepción de que se añadieron células MT-4 no infectadas a cada pocillo que contenía el compuesto de prueba. Adicionalmente, se añadió puromicina 10 μM a la última columna de cada placa de ensayo para evaluar un nivel base de citotoxicidad. Los datos CC_{50} para los compuestos ilustrativos se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1:

Núm. de compuesto	**MT4 EC_{50} (nM)**	**MT4 CC_{50} (nM)**
1	1,77	15429
2	1,37	12251
3	0,46	13012
4	0,95	11556
5	1,96	10608
6	2,09	15182
7	0,68	15305
8	2,04	17793
9	2,79	12251
10	2,08	12408
11	0,53	9751,9
12	2,01	13975
13	1,98	13953
14	1,27	17142
15	4,13	17332
16	1,25	14118
17	2,05	13695
18	2,27	12105

19	2,35	12228
20	2,37	20383
21	1,50	15152
22	1,93	9776
23	2,33	14825
24	2,29	17094
25	2,21	13939
26	2,71	13454
27	2,47	18747
28	4,85	28949
29	4,87	28956
30	2,72	10251
31	3,50	12919
32	2,92	17748
33	2,17	12319
34	10,58	50000
35	1,85	9633,8
36	1,22	9328,7
37	1,49	11097
38	1,45	17557
39	1,60	16135
40	1,26	12570
41	3,09	44340
42	1,06	10276
43	1,77	8455,3
44	1,41	11143
45	89,68	50000
46	33,66	50000
47	100,00	50000
48	1,94	15272
49	1,63	17498
50	1,75	17805
52	2,13	10580
53	1,96	15155
54	4,32	15475
57	2,32	19940
58	2,11	24201
59	2,04	18824
60	1,90	23786
61	2,35	20853

62	2,58	28088
63	5,12	35409
64	1,24	13574
65	1,02	14146
66	2,07	12766
67	2,41	14422
68	2,11	16071
69	2,90	17317
70	2,86	15284
71	5,04	21331
72		27179
73		30756
74		26574
75		34281
76		24778
77		36973
78		28570
79		45683
80		27203
81		36933
82		39664

Ejemplo B: Ensayo de solubilidad termodinámica

Aproximadamente 7 mg de cada compuesto de prueba como un polvo seco se colocó en un vial. Se pesaron alícuotas para cada medio de ensayo en los puntos temporales de 2 y 24 horas para su análisis. El regulador apropiado (FaSSIF o PBS) se añadió a cada vial de tal manera que se alcanzara la concentración de dosis final de 5 mg/ml. Después, las muestras se agitaron durante 5 a 10 segundos. Después de una incubación de 2 horas o 24 horas en un agitador rotatorio (200 RPM) a temperatura ambiente (22,3-23,8 °C), las muestras se filtraron al vacío a través de una placa de filtro de solubilidad Millipore con una membrana de filtro de policarbonato de 0,45 µM y los filtrados se recolectaron en una placa de polipropileno de 96 pocillos. La placa se selló con un sello térmico perforable y se analizó mediante HPLC-UV.

Para el análisis se usó un Agilent 1290 UHPLC equipado con un muestreador automático de placa de micropocillos, una bomba de HPLC cuaternaria y un detector de matriz de diodos. Cada filtrado (1,5 µl) se inyectó en la columna (AQUASIL C18, 5 µM, 50 x 2,1 mm) y se eluyó usando un gradiente de 10-100 % de MeCN/agua que contiene 0,1 % de ácido fórmico. Se inyectó un QC del sistema (0,01 mg/ml de cafeína en DMSO) cada 12 a 15 inyecciones. Los datos se recolectaron a 214, 254 y 280 nm. Los resultados se informan usando los datos obtenidos a 280 nm. Las áreas de picos resultantes se representaron frente a las concentraciones conocidas de la calibración y los filtrados se cuantificaron con respecto a la regresión lineal usando el software de informes inteligentes Agilent OpenLab. Los resultados se informan electrónicamente en mg/ml.

Los datos de solubilidad para los compuestos ilustrativos se muestran en la Tabla 2. Los datos de solubilidad comparativos del Intermedio B y del Intermedio C también se incluyen en la Tabla 2.

Tabla 2:

Ejemplo núm.	Solubilidad termodinámica de FaSSIF a 24 h (mg/ml)
3	6,65
4	4,30
5	0,17
7	3,84
8	3,02
9	2,87
10	4,69
11	5,09
12	5,28
13	4,38
15	4,37

16	2,23
17	4,59
19	5,058
21	5,04
22	4,185
23	4,4
24	5,005
25	5,13
26	4,765
27	4,665
28	4,405
29	4,88
31	4,625
32	4,805
33	5,68
34	4,89
35	4,66
36	5,055
37	4,985
38	2,455
39	2,655
40	5,345
41	5,595
42	5,08
43	5,415
46	4,985
47	0,285
48	3,825
49	1,57
52	5,16
54	4,655
55	4,6
56	4,245
57	4,63
58	4,86
59	5,235
60	4,52
61	4,795
62	5,045
63	4,625

64	4,845
65	3,885
66	4,27
67	5,185
68	4,625
69	4,6
Intermedio B:	0,002
Intermedio C	0,002

FaSSIF = Fluido intestinal simulado en ayunas.

Ejemplo C: Estudios farmacocinéticos en perros PO (sin inhibidor de P-gp):

Las dosis se expresan como "mg-eq", relacionándose con la masa (en mg) de equivalentes (eq) del Intermedio B (para el compuesto 4) o del Intermedio C (para el compuesto 3) como dosis fija o relativa al peso corporal (en kg).

Dosificación PK en perros

Se sometió a ayunas a los perros Beagle macho durante la noche. La comida se reintrodujo aproximadamente 4 horas después de la dosis. Cada animal recibió una única inyección intramuscular de pentagastrina de 6 ug/kg aproximadamente 30 minutos antes de la administración del artículo de prueba para estimular la secreción gástrica. La dosis intramuscular se administró en el músculo del muslo usando una aguja y una jeringa.

Las dosis orales de solución o suspensión se administraron a una dosis de 4 mg-eq/kg mediante sondeo gástrico y el tubo de dosificación se lavó con ~10 ml de agua antes de retirarlo. Las dosis individuales se calcularon basándose en los pesos corporales registrados el día de la administración de la dosis. Las dosis orales sólidas o en cápsulas se administraron a una dosis fija de 40 mg-eq, a mano

mediante deposición profunda en la garganta. Después de cada dosis, se ofreció a los animales aproximadamente 5 ml de agua para ayudar en la deglución. Esto se realizó depositando ~1-3 ml a la vez en la parte posterior de la garganta y manteniendo la boca cerrada hasta que se observaba la deglución. Esto se repitió hasta que se hayan administrado los 5 ml de agua. Una vez que se había deglutido, se administraron 25 ml de agua por sondeo gástrico, para un total de 30 ml de agua administrada con cada dosis. Todos los animales se observaron durante la dosificación y en cada recolección programada. Para las formulaciones en tabletas, la dosis especificada se administró por vía oral seguida de aproximadamente 10 ml de agua mediante jeringa. A continuación, se administraron 20 ml adicionales de agua por sondeo gástrico. El volumen total de lavado fue de aproximadamente 30 ml. Las dosis individuales se administraron de forma fija. En todos los casos, la comida se reintrodujo aproximadamente 4 horas después de la dosis. Todos los animales se observaron durante la dosificación y en cada recolección programada.

Las muestras de sangre en serie (durante 168 h) se recolectaron en K_2EDTA preenfriado con el volumen apropiado de diclorvos de 40 mm añadido para resultar en una concentración final de diclorvos de 2 mm y se almacenaron en hielo húmedo hasta su procesamiento. La sangre entera se procesó en plasma mediante centrifugación (3500 rpm durante 10 minutos a 5 °C) dentro de los 30 minutos posteriores a la recolección. Las muestras de plasma se transfirieron a tubos Micronic de 96 pocillos y se almacenaron a -70 °C lo antes posible y permanecieron a -70 °C hasta su envío para bioanálisis.

Bioanálisis de muestras de plasma

A una alícuota de 20 µl de cada muestra de plasma con excepción de los blancos de matriz, se añadió 120 µl de 100 ng/ml de carbamazepina y crisina en

acetonitrilo (ACN). Las muestras en blanco de matriz recibieron únicamente 120 µl de acetonitrilo. Las proteínas precipitadas se eliminaron mediante centrifugación y se transfirieron 100 µl de sobrenadante a una placa limpia de 96 pocillos. Se añadió una alícuota de 100 µl de agua a cada muestra. Se inyectó una alícuota de 2-2,5 µl en un sistema LC/MS/MS Applied Biosystems API-6500, eluyendo con un gradiente de agua y acetonitrilo (que contiene 0,1 % de ácido fórmico).

AUC_{inf} se calculó como el área bajo la curva de concentración en plasma vs. el tiempo desde el día 0 hasta el infinito.

La biodisponibilidad (%F) se calculó comparando la concentración en plasma mediante dosis PO (oral) vs. la concentración en plasma mediante dosis IV (intravenosa) usando la siguiente ecuación:

$$\%F = \frac{\text{PO AUCinf}}{\text{IV AUCinf}} \times \frac{\text{Dosis IV}}{\text{Dosis PO}} \times 100$$

Ejemplo D: Estudios farmacocinéticos en perros IV:

Se sometió a ayunas a tres perros Beagle machos durante la noche. A cada animal se le administró una dosis intravenosa del compuesto de prueba en la formulación indicada en la Tabla 3 como una infusión de aproximadamente 30 minutos a través de un catéter interno en una vena cefálica. Después de la administración de la dosis, pero antes de la extracción del animal, el aparato de dosificación (es decir, el catéter interno) se lavó con aproximadamente 1 ml de solución salina. Las dosis individuales se calcularon basándose en los pesos corporales registrados el día de la administración de la dosis. La comida se reintrodujo aproximadamente a las 4 horas después de la dosificación.

Las muestras de sangre en serie (durante 168 h) se recolectaron en K_2EDTA preenfriado con el volumen apropiado de diclorvos de 40 mm añadido para resultar en una concentración final de diclorvos de 2 mm y se almacenaron en hielo húmedo hasta su procesamiento. La sangre entera se procesó en plasma mediante centrifugación (3500 rpm durante 10 minutos a 5 °C) dentro de los 30 minutos posteriores a la recolección. Las muestras de plasma se transfirieron a tubos Micronic de 96 pocillos y se almacenaron a -70 °C lo antes posible y permanecieron a -70 °C hasta su envío para bioanálisis.

A una alícuota de 20 µl de cada muestra de plasma con excepción de los blancos de matriz, se añadió 120 µl de 100 ng/ml de carbamazepina y crisina en acetonitrilo (ACN). Las muestras en blanco de matriz recibieron únicamente 120 µl de acetonitrilo. Las proteínas precipitadas se eliminaron mediante centrifugación y se transfirieron 100 µl de sobrenadante a una placa limpia de 96 pocillos. Se añadió una alícuota de 100 µl de agua a cada muestra. Se inyectó una alícuota de 2-2,5 µl en un sistema LC/MS/MS Applied Biosystems API-6500, eluyendo con un gradiente de agua y acetonitrilo (que contiene 0,1 % de ácido fórmico). AUC_{inf} se calculó como el área bajo la curva de concentración en plasma vs. el tiempo desde el día 0 hasta el infinito.

Ejemplo E: Estudios farmacocinéticos en perros PO (con inhibidor de P-gp):

Se sometió a ayunas a tres perros Beagle macho durante la noche. A cada animal se le administró una dosis oral de 5 mg-eq/kg de mesilato de encequidar inmediatamente seguida de una inyección intramuscular de 0,1 ml/kg de pentagastrina (60 µg/ml, 6 µg/kg) aproximadamente 30 minutos antes de la administración oral del

compuesto de prueba. Se administró mecilato de encequidar como una formulación en solución. Para formulaciones en solución o suspensión, antes de retirar el tubo de sonda, el tubo se lavó con aproximadamente 10 ml de agua. Las dosis individuales se calcularon basándose en los pesos corporales registrados el día de la administración de la dosis. Para las formulaciones en tabletas, la dosis se administró por vía oral seguida de aproximadamente 10 ml de agua mediante jeringa. A continuación, se administraron 20 ml adicionales de agua por sondeo gástrico. El volumen total de lavado fue de aproximadamente 30 ml. Las dosis individuales se administraron de forma fija. En todos los casos, la comida se reintrodujo aproximadamente 4 horas después de la dosis. Todos los animales se observaron durante la dosificación y en cada recolección programada. El bioanálisis se realizó de acuerdo con el Ejemplo C.

AUC_{inf} se calculó como el área bajo la curva de concentración en plasma vs. el tiempo desde el día 0 hasta el infinito. La biodisponibilidad (%F) se calculó comparando la concentración en plasma mediante dosis PO (oral) vs. la concentración en plasma mediante dosis IV (intravenosa) usando la siguiente ecuación:

$$\%F = \frac{\text{PO AUCinf}}{\text{IV AUCinf}} \times \frac{\text{IV Dose}}{\text{PO Dose}} \times 100$$

Las dosis expresadas como “mg-eq”, se relacionan con la masa (en mg) de equivalentes de compuestos parentales (eq) como dosis fija o relativa al peso corporal (en kg).

Datos PK:

Tabla 3: Datos PK del perro IV del Ejemplo D

Entrada	Grupo de perros Núm.	Compuesto dosificado	Dosis IV (mg/kg)	Compuesto medido	AUC_{INF} (μM•h)
1	Grupo 1	Intermedio B:	1,0	Intermedio B:	1400 ± 226
2	Grupo 2	Intermedio C	1,0	Intermedio C	707 ± 98
3	Grupo 3	Intermedio C	0,5	Intermedio C	250 ± 42
4	Grupo 4	Intermedio C	1,0	Intermedio C	722 ± 98

Tabla 4: Datos PK del perro PO del Ejemplo C (sin inhibidor de P-gp):

Entrada	Grupo de perros Núm.	Compuesto dosificado	Dosis de PO	Compuesto medido	AUC_{INF} (μM•h)	Cmax (μM)	% H
1	Grupo 1	Intermedio B:	4 mg/kg	Intermedio B:	1940 ± 435	39,6 ± 3,8.	35,3 ± 10,0
2	Grupo 2	Intermedio C	4 mg/kg	Intermedio C	1040 ± 177	28,5 ± 2,0.	36,4 ± 1,6
3	Grupo 3	Compuesto 3	300 mg-eq fijo	Intermedio C	1860 ± 470	74,7 ± 21,4	12,9 ± 3,4

Tabla 5: Datos PK del perro PO del Ejemplo E (con inhibidor de P-gp):

Entrada	Grupo de perros núm.	Compuesto dosificado	Dosis de PO	Compuesto medido	AUC_{INF} (μM•h)	Cmax (μM)	% H
1	Grupo 1	Intermedio B:	4 mg/kg	Intermedio B:	3980 ± 762	80,8 ± 4,9	70,3 ± 1,8
2	Grupo 2	Intermedio C	4 mg/kg	Intermedio C	2300 ± 171	62,0 ± 3,5	82,3 ± 13,4
3	Grupo 4	Compuesto 3	300 mg-eq fijo	Intermedio C	9370 ± 72,2	261 ± 21,7	45,8 ± 11,3

Tabla 6: Biodisponibilidad oral del Intermedio B o del Intermedio C en el perro después de una dosis de 4 mg-eq/kg de solución del compuesto de ensayo de acuerdo con el Ejemplo C.

Entrada	Compuesto dosificado	Compuesto medido	%F del perro del Intermedio B o Intermedio C (Solución 4 mg-eq/kg)
1	3	Intermedio C	11
2	7	Intermedio B:	22,2

Tabla 7: Biodisponibilidad oral del Intermedio B o del Intermedio C en el perro después de una dosis fija de 40 mg-eq de polvo en cápsula del compuesto de prueba de acuerdo con el Ejemplo C.

Entrada	Compuesto dosificado	Compuesto medido	%F del perro del Intermedio B o Intermedio C (40 mg-eq PIC)
1	3	Intermedio C	31
2	7	Intermedio B:	23,7
3	10	Intermedio B:	18,6
4	12	Intermedio B:	19,1

Tabla 8: Biodisponibilidad oral del Intermedio B o del Intermedio C en el perro después de una dosis fija en comprimido de 175 mg-eq del compuesto de prueba de acuerdo con el Ejemplo C.

Entrada	Compuesto dosificado	Compuesto medido	%F del perro del Intermedio B o Intermedio C (Tableta de 175 mg-eq)
1	3	Intermedio C	20,7
2	12	Intermedio B:	36,1
3	17	Intermedio B:	29,3
4	18	Intermedio B:	33,2

5	19	Intermedio B:	28,5
6	22	Intermedio B:	25,5
7	23	Intermedio C	37,3
8	28	Intermedio B:	38,8
9	29	Intermedio C	30,5
10	32	Intermedio C	28,6
11	42	Intermedio B:	9,1
12	50	Intermedio B:	4,6

Tabla 9: Biodisponibilidad oral del Intermedio B o del Intermedio C en el perro después de una dosis fija de 300 mg-eq de polvo en cápsula o tableta del compuesto de prueba de acuerdo con el Ejemplo C.

Entrada	Compuesto dosificado	Compuesto medido	%F del perro del Intermedio B o Intermedio C (300 mg-eq PIC o tableta)
1	3	Intermedio C	12,9
2	4	Intermedio B:	13,1
3	8	Intermedio B:	8,3

Tabla 10: Biodisponibilidad oral del Intermedio B o del Intermedio C en el perro después de una dosis fija en comprimido de 350 mg-eq del compuesto de prueba de acuerdo con el Ejemplo C.

Entrada	Compuesto dosificado	Compuesto medido	%F del perro del Intermedio B o Intermedio C (Tableta de 300 mg-eq)
1	17	Intermedio B:	31,7
2	23	Intermedio C	24,7
3	28	Intermedio B:	35,7
4	29	Intermedio C	38

Tabla 11: Biodisponibilidad oral del Intermedio B o del Intermedio C en el perro después de una dosis fija de un comprimido de 175 mg de acuerdo con el Ejemplo C.

Entrada	Compuesto dosificado	%F en el perro (tableta de 75 mg)
1	Intermedio B:	9,2
2	Intermedio C	2,9

Los compuestos descritos en la presente descripción muestran generalmente una biodisponibilidad oral mejorada del Intermedio B o del Intermedio C en perros en relación con cuando se dosificada el Intermedio B o el Intermedio C.

Los resultados de PK en las Tablas 4 y 5 demuestran que la administración de un inhibidor de PGP (*p. ej.*, mesilato de encequidar) en combinación con un compuesto descrito en la presente descripción (*p. ej.*, Compuesto 3, Intermedio B o Intermedio C) aumenta la exposición, la concentración plasmática máxima y la biodisponibilidad oral del compuesto o su metabolito. Por ejemplo, AUC_{inf}, C_{MAX} y la biodisponibilidad oral del Intermedio C se incrementan cuando su profármaco Compuesto 3 se administra en combinación con mesilato de encequidar (comparando la Tabla 5 Entrada 3 con la Tabla 4 Entrada 3). AUC_{inf}, C_{MAX} y la biodisponibilidad oral del Intermedio C se incrementa cuando el Intermedio C se administra con mecilato encequidar (comparando la Tabla 5 Entrada 2 con la Tabla 4 Entrada 2). AUC_{inf}, C_{MAX} y la biodisponibilidad oral del Intermedio B aumentan cuando el Intermedio B se administra con mesilato de encequidar (comparando la Tabla 5 Entrada 1 con la Tabla 4 Entrada 1).

El aumento en la exposición y biodisponibilidad oral de un compuesto descrito en la presente descripción cuando se coadministra con un inhibidor de PGP también

se ilustran en las figuras. En particular, la Figura 1 muestra que AUCinf, Cmax y la biodisponibilidad oral del Intermedio B aumentan cuando se pretrata a los perros Beagle con mesilato de encequidar antes de la administración oral del Intermedio B en comparación con cuando no se los pretrata con mesilato de encequidar. La Figura 2 muestra que AUCinf, Cmáx y biodisponibilidad oral del intermediario C aumentan cuando se pretrata a los perros Beagle con mesilato de encequidar antes de la administración oral del intermediario C en comparación con cuando no se los pretrata con mesilato de encequidar. Por último, la Figura 3 muestra que AUCinf, Cmax y biodisponibilidad oral del intermedio C aumentan cuando se pretrata a los perros Beagle con mesilato de encequidar antes de la administración oral del compuesto 3 en comparación con cuando no se los pretrata con mesilato de encequidar.

Todas las patentes de los EE. UU., publicaciones de solicitudes de patentes de los EE. UU., solicitudes de patentes de los EE. UU., patentes extranjeras, solicitudes de patentes extranjeras y publicaciones que no son patentes mencionadas en esta especificación son incorporadas en la presente descripción como referencia, en su totalidad en la medida en que no sean inconsistentes con la presente descripción.

A partir de lo anterior se apreciará que, aunque se han descrito modalidades específicas en la presente descripción con fines ilustrativos, pueden realizarse diversas modificaciones sin desviarse del espíritu y alcance de la descripción. Por consiguiente, la descripción no está limitada excepto por las reivindicaciones adjuntas.