

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 753 548**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4985 (2006.01)
A61K 31/553 (2006.01)
C07D 471/22 (2006.01)
C07D 487/14 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61K 31/529 (2006.01)
C07D 471/18 (2006.01)
C07D 498/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.12.2013 E 15201519 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.08.2019 EP 3067358**

54 Título: **Compuestos de carbamoil-piridona policíclicos y su uso farmacéutico**

30 Prioridad:

21.12.2012 US 201261745375 P
15.03.2013 US 201361788397 P
12.07.2013 US 201361845803 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
13.04.2020

73 Titular/es:

GILEAD SCIENCES, INC. (100.0%)
333 Lakeside Drive
Foster City, CA 94404, US

72 Inventor/es:

JIN, HAOLUN;
LAZERWITH, SCOTT, E.;
MARTIN, TERESA, ALEJANDRA, TREJO;
BACON, ELIZABETH, M.;
COTTELL, JEROMY, J.;
CAI, ZHENHONG, R.;
PYUN, HYUNG-JUNG;
MORGANELLI, PHILIP, ANTHONY;
JI, MINGZHE;
TAYLOR, JAMES, G.;
CHEN, XIAOWU;
MISH, MICHAEL, R. y
DESAI, MANOJ, C.

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 753 548 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Compuestos de carbamoil-piridona policíclicos y su uso farmacéutico

5 ANTECEDENTES

Campo

10 Se divulgan compuestos y composiciones para su uso en el tratamiento de la infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). En particular, se divulgan nuevos compuestos de carbamoilpiridona policíclica y métodos para su preparación y uso como agentes terapéuticos o profilácticos.

Descripción de la técnica relacionada

15 La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana y las enfermedades relacionadas son un problema importante de salud pública en todo el mundo. El virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) codifica tres enzimas que son necesarias para la replicación viral: la transcriptasa inversa, proteasa, e integrasa. Aunque las drogas dirigidas a la transcriptasa inversa y la proteasa están en amplio uso y han mostrado ser eficaces, particularmente cuando se emplean en combinación, la toxicidad y el desarrollo de cepas resistentes han limitado su
20 utilidad (Palella, et al N. Engl J Med (1998) 338: 853-860; Richman, DD Nature (2001) 410: 995-1001).

El receptor de pregnano X (PXR) es un receptor nuclear que es uno de los reguladores clave de las enzimas implicadas en el metabolismo y la eliminación de moléculas pequeñas del cuerpo. Es conocido que la activación de PXR regula a la alza o induce la producción de enzimas metabólicas, tales como el citocromo P450
25 3A4 (CYP3A4), así como las enzimas que participan en el transporte como OATP2 en el hígado y el intestino (Endocrine Reviews (2002) 23 (5): 687-702). Cuando un medicamento hace que la regulación ascendente de estas y otras enzimas por la activación de PXR, esto puede reducir la absorción y/o la exposición de un fármaco coadministrado susceptible a las enzimas reguladas a la alza. Para minimizar el riesgo de este tipo de interacción fármaco-fármaco, es deseable minimizar la activación PXR. Además, se sabe que PXR es activado por muchas
30 clases diferentes de moléculas (Endocrine Reviews (2002) 23(5):687-702). Así, para los fármacos que se administran conjuntamente con otros fármacos, es importante poner a prueba y minimizar la activación PXR.

Los transportadores han sido identificados como jugar un papel en el perfil farmacocinético, la seguridad y la eficacia o las drogas, y ciertas interacciones fármaco-fármaco mediadas por los transportadores. Véase, Giacomini KM, et al. "Membrane transporters in drug development," Nat.Rev Drog Discov 9: 215-236, 2010; Zhang L, et al. "Transporter-Mediated Drug-Drug Interactions", Clin Pharm Ther 89 (4): 481-484 (2011) Un transportador, el transportador de cationes orgánicos 2 (OCT2; SLC22A2), es un miembro del portador de soluto (SLC) superfamilia de transportadores y se localiza principalmente en la membrana basolateral del túbulo proximal renal. Se cree que OCT2, en concierto con extrusión de multidroga y toxina apical expresado (MATE) transportadores 1 y 2-K, forma la principal vía de secreción catiónica en el riñón y se ha demostrado que el transporte de compuestos endógenos que incluye creatinina y xenobióticos incluyendo metformina. Inhibición de OCT2 puede por tanto suponer un incremento de los niveles de creatinina sérica y el potencial de aumento de los niveles de otros sustratos OCT2. Es importante también evaluar y reducir la inhibición OCT2 de drogas.

45 Un objetivo de la terapia antirretroviral es lograr la supresión viral en el paciente infectado por el VIH. Las guías de tratamiento 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 medicamentos a partir de al menos dos o más clases de fármacos. (Grupo sobre las Directrices Antirretrovíricas para Adultos y Adolescentes. Directrices para el uso de agentes antirretrovirales en adultos y adolescentes infectados por VIH-1. Departamento de Salud y Servicios Humanos. Disponible en
50 <http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf> Sección consultada el 14 de marzo de 2013.) Además, las decisiones sobre el tratamiento de los pacientes infectados por el VIH son complicadas cuando el paciente requiere tratamiento para otras condiciones médicas (Id. at E-12). Debido a que el nivel de atención requiere el uso de varios medicamentos diferentes para suprimir el VIH, así como para tratar otras condiciones que el paciente puede estar experimentando, la posibilidad de interacción farmacológica es un criterio para la selección de un régimen de medicamentos. Como tal, hay una necesidad de terapias antirretrovirales que tienen un potencial de disminución de interacciones farmacológicas.

60 Por consiguiente, existe una necesidad de nuevos agentes que inhiben la replicación del VIH y que minimicen la activación PXR cuando se administra conjuntamente con otros fármacos.

La WO 2006/116764 A1 divulga compuestos que tienen actividad antiviral, particularmente actividad inhibidora de la integrasa del VIH, y fármacos que contienen los mismos, particularmente fármacos contra el VIH, así como procesos y productos intermedios de los mismos.

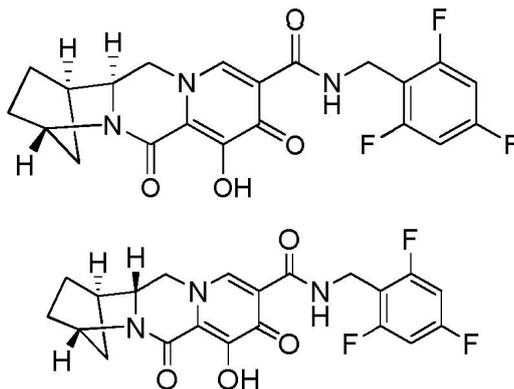
65

La EP 2412709 A1 divulga un derivado de pirona y un derivado de piridona, que son productos intermedios para sintetizar un fármaco anti-influenza, un método para producir los mismos, y un método para usar los mismos.

BREVE RESUMEN

La presente invención está dirigida a nuevos nuevos compuestos de carbamoilpiridona policíclica, que tienen actividad antiviral, incluyendo estereoisómeros sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los compuestos encuentran uso en el tratamiento de infecciones por VIH. Los compuestos de la invención pueden usarse para inhibir la actividad de la integrasa del VIH y pueden usarse para reducir la replicación del VIH.

La presente invención proporciona los siguientes compuestos:



En otra realización, se proporciona una composición farmacéutica que comprende los compuestos de la invención, o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

La invención también proporciona una composición farmacéutica como se describe en la presente con anterioridad para su uso en el tratamiento de una infección por VIH en un ser humano que tiene o está en riesgo de tener la infección.

En otra realización, se proporciona un compuesto de la invención para su uso en terapia. En particular, los compuestos de la invención se proporcionan para su uso en un método para tratar la proliferación del virus del VIH, tratar el SIDA, o retrasar la aparición de síntomas de SIDA o ARC en un mamífero (por ejemplo, un humano), que comprende administrar al mamífero, un compuesto de la invención, o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

En otra realización, se divulga un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de una infección por VIH en un ser humano que tiene o está en riesgo de tener la infección.

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

En otra realización, se divulga un artículo de fabricación que comprende una composición eficaz para tratar una infección por VIH; y material de envasado que comprende una etiqueta que indica que la composición puede usarse para tratar la infección por VIH. Las composiciones ejemplares comprenden un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización más, se divulga un compuesto de la invención para su uso en un método de inhibición de la replicación del VIH. El método comprende exponer el virus a una cantidad eficaz de un compuesto de la invención, o una sal del mismo, en condiciones en las que se inhibe la replicación del VIH.

En otra realización, se divulga un compuesto de la invención para su uso en un método para inhibir la actividad de la enzima integrasa del VIH.

En otra realización, se divulga un compuesto de la invención, o una sal del mismo, para su uso en un método para inhibir la replicación del VIH.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Definiciones

5 A menos que el contexto requiera lo contrario, a lo largo de la presente memoria descriptiva y reivindicaciones la palabra "comprender" y variaciones de la misma, tales como, "comprende" y "que comprende" se deben interpretar en un sentido abierto, inclusivo, es decir, como "incluyendo, pero no limitado a".

10 La referencia a lo largo de esta especificación a "una realización" significa que un rasgo, estructura o característica particular descrita en relación con la realización está incluida en por lo menos una realización de la presente invención. Por tanto, las apariciones de las frases "en una realización" o "en una realización" en varios lugares a lo largo de esta especificación no se refieren necesariamente todas a la misma realización. Además, los rasgos, estructuras o características particulares pueden combinarse de cualquier manera adecuada en una o más realizaciones.

15 También se pretende que la invención divulgada en la presente abarque todos los compuestos farmacéuticamente aceptables de Fórmula (I) 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 divulgados incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor, cloro y yodo, como ^2H , ^3H , ^{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. Estos compuestos radiomarcados podrían ser útiles para ayudar a determinar o medir la eficacia de los compuestos, caracterizando, por ejemplo, el sitio o modo de acción, o la afinidad de unión al sitio de acción farmacológicamente importante. Ciertos compuestos de Fórmula (I) marcados isotópicamente, por ejemplo, aquellos que incorporan un isótopo radiactivo, son útiles en estudios de distribución de fármacos y/o tejidos de sustrato. Los isótopos radiactivos de tritio, es decir, ^3H , y carbono-14, es decir, ^{14}C , son particularmente útiles para este propósito a la vista de su facilidad de incorporación y medios de detección preparados.

25 La sustitución con isótopos más pesados como el deuterio, es decir, ^2H , puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que dan como resultado una mayor estabilidad metabólica. Por ejemplo, puede aumentar la vida media in vivo o pueden reducirse los requisitos de dosificación. Por tanto, en algunas circunstancias pueden preferirse isótopos más pesados.

30 La sustitución con isótopos emisores de positrones, como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N , puede ser útil en estudios de topografía por emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor de sustrato. Los compuestos de Fórmula (I) marcados isotópicamente pueden prepararse generalmente mediante técnicas convencionales 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 apropiado en lugar del reactivo no marcado empleado anteriormente.

35 "Portador farmacéuticamente aceptable, diluyente o excipiente" incluye sin limitación cualquier adyuvante, portador, excipiente, agente de deslizamiento, agente edulcorante, diluyente, conservante, tinte/colorante, potenciador del sabor, agente tensioactivo, agente humectante, agente dispersante, agente de suspensión, estabilizador, agente isotónico, disolvente, o emulsionante que ha sido aprobado por la Administración de Drogas y Alimentos como aceptables para su uso en humanos o animales domésticos.

40 "Sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal de un compuesto que es farmacéuticamente aceptable y que posee (o se puede convertir en una forma que posee) la actividad farmacológica deseada del compuesto original. Ejemplos de "sales farmacéuticamente aceptables" de los compuestos descritos en la presente invención incluyen sales derivadas de una base apropiada, tal como un metal alcalino (por ejemplo, sodio), un metal alcalinotérreo (por ejemplo, magnesio), amonio y NX_4^+ (en la que X es $\text{C}_1\text{-C}_4$ alquilo). Las sales farmacéuticamente aceptables de un átomo de nitrógeno o un grupo amino incluyen, por ejemplo, sales de ácidos carboxílicos orgánicos tales como acético, benzoico, canforsulfónico, cítrico, glucoheptónico, glucónico, láctico, fumárico, tartárico, maleico, malónico, málico, mandélico, isetiónico, lactobiónico, succínico, sulfónico, 2-naftalenesulfónico, oleico, palmítico, propiónico, esteárico y ácidos trimetilacéticos; ácidos sulfónicos orgánicos, tales como ácidos metanosulfónicos, etanosulfónico, bencenosulfónico y p-toluenosulfónico; y ácidos inorgánicos, tales como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico y sulfámico. Las sales farmacéuticamente aceptables de un compuesto de un grupo hidroxilo incluyen el anión de dicho compuesto en combinación con un catión adecuado tal como Na^+ y NX_4^+ (en la que X se selecciona independientemente de H o un grupo $\text{C}_1\text{-C}_4$ alquilo). Las sales farmacéuticamente aceptables también incluyen sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto original se sustituye por cualquiera de un ión metálico, por ejemplo, un ión de metal alcalino, un ion alcalinotérreo, o un ion de aluminio; o se coordina con una base orgánica tal como dietanolamina, trietanolamina y N-metilglucamina. También se incluyen en esta definición amonio y sales de amonio sustituido o cuaternizado. Listas representativas no limitadas de sales farmacéuticamente aceptables se pueden encontrar en S.M. Berge et al., J. Pharma Sci., 66 (1), 1-19 (1977), y Remington: The Science and Practice of Pharmacy, R. Hendrickson, ed, 21^a edición, Lippincott, Williams & Wilkins, Filadelfia, PA, (2005), p. 732, Tabla 38-5.

65

Para uso terapéutico, las sales de los ingredientes activos de los compuestos descritos en la presente memoria será típicamente farmacéuticamente aceptable, es decir, serán sales derivadas de un ácido o base fisiológicamente aceptable. Sin embargo, sales de ácidos o bases que no son farmacéuticamente aceptables también pueden ser usadas, por ejemplo, en la preparación o purificación de un compuesto de Fórmula (Ia). Todas las sales farmacéuticamente aceptables, aunque no se derivan de un ácido fisiológicamente aceptable o base, están dentro del alcance de la presente invención.

Las sales metálicas típicamente se preparan mediante la reacción del hidróxido de metal con un compuesto de esta invención. Ejemplos de sales metálicas que se preparan de esta manera son sales que contienen Li^+ , Na^+ , y K^+ . Una sal de metal menos soluble puede precipitarse de la solución de una sal más soluble mediante la adición del compuesto de metal adecuado.

Además, se pueden formar sales de adición de ácido de ciertos ácidos orgánicos e inorgánicos, por ejemplo, HCl , HBr , H_2SO_4 , H_3PO_4 o ácidos sulfónicos orgánicos, a los centros básicos, típicamente aminas. Por último, se ha de entender que las composiciones de la presente invención comprenden compuestos descritos en el presente documento en su forma no ionizada, así como forma zwitteriónica, y combinaciones con cantidades estequiométricas de agua como en hidratos.

A menudo las cristalizaciones producen un solvato del compuesto de la invención. Tal como se utiliza aquí, el término "solvato" se refiere a un agregado que comprende una o más moléculas de un compuesto de la invención con una o más moléculas de disolvente. El disolvente puede ser agua, en cuyo caso el solvato puede ser un hidrato. Alternativamente, el disolvente puede ser un disolvente orgánico. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención pueden existir como un hidrato, incluyendo un monohidrato, dihidrato, hemihidrato, sesquihidrato, trihidrato, tetrahidrato y, así como las formas solvatadas correspondientes. El compuesto de la invención pueden ser solvatos verdaderos, mientras que en otros casos, el compuesto de la invención puede simplemente retener el agua adventicia o ser una mezcla de agua más algún disolvente adventicio.

Una "composición farmacéutica" se refiere a una formulación de un compuesto de la invención y un medio generalmente aceptado en la técnica para el suministro del compuesto biológicamente activo a mamíferos, por ejemplo, los seres humanos. Tal medio incluye todos los portadores farmacéuticamente aceptables, diluyentes o excipientes para ello.

"Cantidad eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad de un compuesto de acuerdo con la invención, que cuando se administra a un paciente en necesidad del mismo, es suficiente para efectuar el tratamiento de estados de enfermedad, condiciones o trastornos para los que los compuestos tienen utilidad. Dicha cantidad sería suficiente para provocar la respuesta biológica o médica de un sistema tisular, o paciente que es buscada por un investigador o médico. La cantidad de un compuesto de acuerdo con la invención que constituye una cantidad terapéuticamente eficaz variará dependiendo de factores tales como el compuesto y su actividad biológica, la composición utilizada para la administración, el tiempo de administración, la vía de administración, la tasa de excreción del compuesto, la duración del tratamiento, el tipo de estado de enfermedad o trastorno que está siendo tratado y su gravedad, fármacos usados en combinación con o coincidentemente con los compuestos de la invención, y la edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del paciente. Dicha cantidad terapéuticamente eficaz puede ser determinada rutinariamente por una persona de experiencia ordinaria en la técnica teniendo en cuenta su propio conocimiento, el estado de la técnica, y esta descripción.

El término "tratamiento" como se usa en el presente documento se entiende que significa la administración de un compuesto o composición de acuerdo con la presente invención para aliviar o eliminar los síntomas de la infección por VIH y/o para reducir la carga viral en un paciente. El término "tratamiento" también abarca la administración de un compuesto o composición de acuerdo con la presente invención después de la exposición del individuo al virus pero antes de la aparición de los síntomas de la enfermedad, y/o antes de la detección del virus en el sangre, para prevenir la aparición de síntomas de la enfermedad y/o para evitar que el virus alcance niveles 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 del parto y al niño dentro de los primeros días de vida.

El término "agente antiviral" como se usa en el presente documento se entiende que significa un agente (compuesto o biológico) que es eficaz para inhibir la formación y/o replicación de un virus en un ser humano, incluyendo, pero no limitado a agentes que interfieren ya sea con mecanismos del huésped o del virus necesarios para la formación y/o replicación de un virus en un ser humano.

El término "inhibidor de la replicación del VIH", como se usa en el presente documento pretende significar un agente capaz de reducir o eliminar la capacidad del VIH de replicarse en una célula huésped, ya sea in vivo o in vitro.

Los compuestos de la invención, o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden contener uno o más

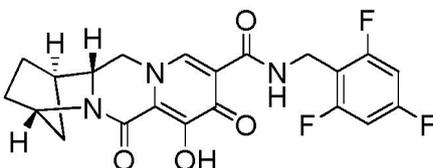
centros asimétricos y por lo tanto pueden dar lugar a enantiómeros, diastereómeros, y otras formas estereoisoméricas que pueden ser definidas, en términos de estereoquímica absoluta, como (*R*) - o (*S*) - o, como (*D*) - o (*L*) - para los aminoácidos. La presente descripción se entiende que incluye todos estos isómeros posibles, así como sus formas racémicas y ópticamente puras. Ópticamente activas (+) y (-), (*R*) - y (*S*) -, o (*D*) - y (*L*) - isómeros se pueden preparar usando sintones quirales o reactivos quirales, o resolverse usando técnicas convencionales, por ejemplo, cromatografía y cristalización fraccionada. Las técnicas convencionales para la preparación/aislamiento de enantiómeros individuales incluyen la síntesis quiral a partir de un precursor ópticamente puro adecuado o resolución del racemato (o el racemato de una sal o derivado) usando, por ejemplo, cromatografía líquida de alta presión quiral (HPLC). Cuando los compuestos descritos en este documento contienen dobles enlaces olefinicos u otros centros de asimetría geométrica, y a menos que se especifique lo contrario, se pretende que los compuestos incluyen isómeros geométricos tanto *E* como *Z*. Del mismo modo, todas las formas tautoméricas también están destinadas a ser incluidas.

Un "estereoisómero" se refiere a un compuesto formado por los mismos átomos unidos por los mismos enlaces pero que tienen estructuras tridimensionales diferentes, que no son intercambiables. La presente descripción contempla diversos estereoisómeros y mezclas de los mismos e incluye "enantiómeros", que se refiere a dos estereoisómeros cuyas moléculas son imágenes especulares no superimponibles uno del otro.

Un "tautómero" se refiere a un cambio de protón de un átomo de una molécula a otro átomo de la misma molécula. La presente invención incluye tautómeros de cualquiera de dichos compuestos.

Compuestos

Como se ha indicado anteriormente, se proporcionan compuestos de la invención que tienen actividad antiviral, los compuestos teniendo las estructuras siguientes:



En una realización, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención, como se ha indicado anteriormente, o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Se proporciona otra realización que comprende un compuesto de la invención para su uso en un método para tratar una infección por VIH en un humano que tiene o está en riesgo de tener la infección administrando al humano una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, como se ha indicado anteriormente, o una composición farmacéutica del mismo. Se proporciona otra realización que comprende un compuesto de la invención para su uso en un método de tratamiento o prevención de una infección por VIH en un humano que tiene o está en riesgo de tener la infección administrando al humano una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, como se ha indicado anteriormente, o una composición farmacéutica del mismo.

En otra realización, se proporciona un compuesto de la invención, como se ha indicado anteriormente, o una composición farmacéutica del mismo, para su uso en el tratamiento de una infección por VIH en un humano que tiene o está en riesgo de tener la infección. En otra realización, se proporciona un compuesto de la invención, como se ha indicado anteriormente, o una composición farmacéutica del mismo, para su uso en el tratamiento o prevención de una infección por VIH en un humano que tiene o está en riesgo de tener la infección.

En otra realización, se proporciona un compuesto de la invención, como se ha indicado anteriormente, para uso en terapia médica o una composición farmacéutica del mismo.

En otra realización, se proporciona un compuesto de la invención, como se ha indicado anteriormente, o

una composición farmacéutica del mismo, para su uso en el tratamiento terapéutico de una infección por VIH. En otra realización, se proporciona un compuesto de la invención, como se ha indicado anteriormente, o una composición farmacéutica del mismo, para su uso en el tratamiento profiláctico o terapéutico de una infección por VIH.

5 En una realización, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención, como se ha indicado anteriormente, o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

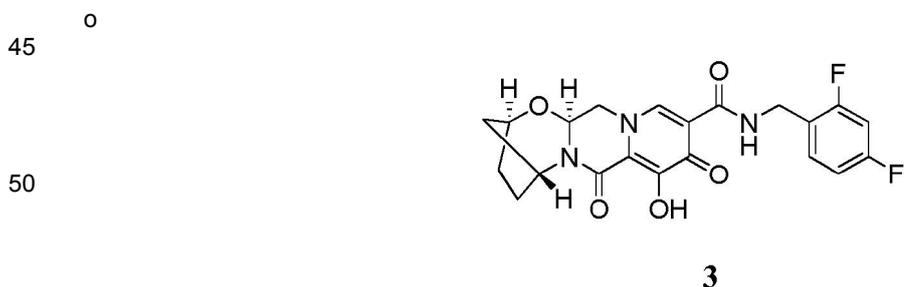
10 Se proporciona otra realización que comprende un compuesto de la invención para usar en un método de tratamiento de una infección por VIH en un humano que tiene o está en riesgo de tener la infección administrando al ser humano una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho compuesto o una composición farmacéutica del mismo. Se proporciona otra realización que comprende un compuesto de la invención para su uso en un método de
15 tratamiento o prevención de una infección por VIH en un humano que tiene o está en riesgo de tener la infección administrando al humano una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho compuesto, o una composición farmacéutica del mismo.

En otra realización, se proporciona un compuesto de la invención, o una composición farmacéutica del mismo, para su uso en el tratamiento de una infección por VIH en un humano que tiene o está en riesgo de tener la infección. En otra realización, se proporciona un compuesto de la invención, o una composición farmacéutica del mismo, para el tratamiento o prevención de una infección por VIH en un humano que tiene o está en riesgo de tener la infección.

25 En otra realización, se proporciona un compuesto de la invención, o una composición farmacéutica del mismo, para su uso en terapia médica.

En otra realización, se proporciona un compuesto de la invención, o una composición farmacéutica del mismo, para su uso en el tratamiento terapéutico de una infección por VIH. En otra realización, se proporciona un compuesto de la invención, o una composición farmacéutica del mismo, para su uso en el tratamiento profiláctico o
30 terapéutico de una infección por VIH.

Como apreciará un experto en la técnica, los compuestos de la invención pueden mostrarse de varias maneras diferentes. Por ejemplo, el Compuesto 3 del Ejemplo 3 puede mostrarse como:



55 Composiciones farmacéuticas

Para los fines de administración, en ciertas realizaciones de la descripción, los compuestos descritos en la presente memoria se administran como un producto químico crudo o se formulan como composiciones farmacéuticas. Las composiciones farmacéuticas descritas en este documento incluyen un compuesto de Fórmula (I) y uno o más de: un portador farmacéuticamente aceptable, diluyente o excipiente. El compuesto de fórmula (I) está presente en la composición en una cantidad que es eficaz para tratar una enfermedad o condición de interés particular. La actividad de los compuestos de Fórmula (I) se puede determinar por un experto en la técnica, por ejemplo, como se describe en los Ejemplos a continuación. Concentraciones y dosificaciones apropiadas pueden determinarse fácilmente por un experto en la técnica. En ciertas realizaciones de la descripción, un compuesto de
65

Fórmula (I) está presente en la composición farmacéutica en una cantidad de 25 mg a 500 mg. En ciertas realizaciones de la descripción, un compuesto de Fórmula (I) está presente en la composición farmacéutica en una cantidad de 100 mg a 300 mg. En ciertas realizaciones de la descripción, un compuesto de Fórmula (I) está presente en la composición farmacéutica en una cantidad de aproximadamente 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg o aproximadamente 500 mg.

La administración de los compuestos de la descripción, o sus sales farmacéuticamente aceptables, en forma pura o en una composición farmacéutica apropiada, se lleva a cabo a través de cualquiera de los modos aceptados de administración de agentes que sirven utilidades similares. Las composiciones farmacéuticas se preparan mediante la combinación de un compuesto descrito en el presente documento con un portador apropiado farmacéuticamente aceptable, diluyente o excipiente, y en realizaciones específicas de la divulgación de que se formulan en preparaciones en formas sólidas, semi-sólidas, líquidas o gaseosas, tales como comprimidos, cápsulas, polvos, gránulos, pomadas, soluciones, supositorios, inyecciones, inhalantes, geles, microesferas, y aerosoles. Rutas a modo de ejemplo de la administración de tales composiciones farmacéuticas incluyen, sin limitación, oral, tópica, transdérmica, inhalación, parenteral, sublingual, bucal, rectal, vaginal, e intranasal. Las composiciones farmacéuticas se formulan para permitir que los ingredientes activos contenidos en el mismo sean biodisponibles tras la administración de la composición a un paciente. Composiciones que se administrarán a un sujeto o paciente toman la forma de una o más unidades de dosificación, donde por ejemplo, un comprimido puede ser una sola unidad de dosificación, y un recipiente de un compuesto de la invención en forma de aerosol puede contener una pluralidad de unidades de dosificación. Los métodos reales para preparar tales formas de dosificación son conocidos, o serán evidentes, para los expertos en esta técnica; por ejemplo, véase Remington: La Ciencia y la Práctica de Farmacia, 20ª edición (Filadelfia Facultad de Farmacia y Ciencia, 2000). La composición a administrar contendrá, en cualquier caso, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de una enfermedad o condición de interés de acuerdo con las enseñanzas descritas en el presente documento.

Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento se preparan mediante metodologías bien conocidas en la técnica farmacéutica. Por ejemplo, en ciertas realizaciones de la descripción, una composición farmacéutica destinada a ser administrada mediante inyección se prepara mediante la combinación de un compuesto de la invención con agua estéril, destilada a fin de formar una solución. En algunas realizaciones de la descripción, se añade un agente tensioactivo para facilitar la formación de una solución homogénea o suspensión. Los tensioactivos son compuestos que interactúan de forma no covalente con el compuesto de la invención con el fin de facilitar la disolución homogénea o suspensión del compuesto en el sistema de entrega acuoso.

Los compuestos descritos en el presente documento, o sus sales farmacéuticamente aceptables, se administran en una cantidad terapéuticamente eficaz, que variará dependiendo de una variedad de factores incluyendo la actividad del compuesto específico empleado; la estabilidad metabólica y la duración de acción del compuesto; la edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del paciente; el modo y tiempo de administración; la tasa de excreción; la combinación de fármacos; la gravedad del trastorno o condición en particular; y el sujeto sometido a la terapia.

Terapia de combinación

En una realización, se proporciona un compuesto de la invención para su uso en un método para tratar o prevenir una infección por VIH en un humano que tiene o está en riesgo de tener la infección, que comprende administrar al humano una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho compuesto, o un sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes terapéuticos adicionales.

En una realización, las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales, y están dentro de un portador farmacéuticamente aceptable, diluyente o excipiente.

En una realización, se proporcionan los agentes farmacéuticos de combinación que comprenden un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales.

En las realizaciones anteriores, el agente terapéutico adicional puede ser un agente anti-VIH. Por ejemplo, en algunas formas de realización, el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores de VIH no de nucleósido de la transcriptasa inversa, inhibidores de VIH de nucleósidos de la transcriptasa inversa, inhibidores de VIH de nucleótidos de la transcriptasa inversa, inhibidores de VIH de la integrasa, inhibidores de integrasa de VIH de sitio no catalítico (o alostérico), inhibidores de entrada (por ejemplo, inhibidores de CCR5, inhibidores de la gp41 (por ejemplo, inhibidores de la fusión) y inhibidores de la unión CD4), inhibidores de CXCR4, inhibidores de la gp120, G6PD e inhibidores de NADH-oxidasa, compuestos que se dirigen a la cápside del VIH ("inhibidores de la cápside"; por ejemplo, inhibidores de la

polimerización de la cápside o compuestos de interrupción de cápside tales como los descritos en el documento WO 2013/006738 (Gilead Sciences), US 2013/0165489 (Universidad de Pennsylvania), y WO 2013/006792 (Pharma Recursos), potenciadores farmacocinéticos y otros fármacos para el tratamiento del VIH, y combinaciones de los mismos. En realizaciones adicionales, el agente terapéutico adicional se selecciona de uno o más de:

- 5 (1) Inhibidores de la proteasa de VIH seleccionados del grupo que consiste de amprenavir, atazanavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, nelfinavir, saquinavir, tipranavir, brecanavir, darunavir, TMC-126, TMC-114, mozenavir (DMP-450), JE -2147 (AG1776), L-756423, RO0334649, KNI-272, DPC-681, DPC-684, GW640385X, DG17, PPL-100, DG35 y AG 1859;
- 10 (2) Inhibidores no nucleósidos de VIH o no nucleotídicos de la transcriptasa inversa seleccionados del grupo que consiste en capravirina, emivirina, delaviridina, efavirenz, nevirapina, (+) calanolida A, etravirina, GW5634, DPC-083, DPC- 961, DPC-963, MIV-150, TMC-120, rilpivirene, BILR 355 BS, VRX 840 773, lersivirine (UK-453061), RDEA806, KM023 y MK-1439;
- 15 (3) Inhibidores nucleósidos de VIH de la transcriptasa inversa seleccionados del grupo consistente en zidovudina, emtricitabina, didanosina, estavudina, zalcitabina, lamivudina, abacavir, amdoxovir, elvucitabina, alovudina, MIV-210, ±-FTC, D-d4FC, emtricitabina, fosfazida , fozivudine tidoxil, apricitibine (AVX754), KP-1461, GS-9131 (Gilead Sciences) y fosalvudina tidoxil (anteriormente HDP 99.0003);
- 20 (4) Inhibidores de VIH de nucleótidos de la transcriptasa inversa seleccionados del grupo que consiste de tenofovir, tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir alafenamide fumarato (Gilead Sciences), GS-7340 (Gilead Sciences), GS-9148 (Gilead Sciences), adefovir, adefovir dipivoxil, CMX-001 (Chimerix) o CMX-157 (Chimerix);
- 25 (5) Inhibidores de VIH de la integrasa seleccionados del grupo que consiste en curcumina, derivados de curcumina, ácido chicórico, derivados del ácido chicórico, ácido 3,5-dicafeoilquinico, los derivados de ácido 3,5-dicafeoilquinico, ácido aurintricarboxílico, derivados del ácido aurintricarboxílico, éster de ácido cafeico fenetilo, derivados de éster de ácido cafeico fenetilo, phostin Tyr-, derivados de tirfostina, quercetina, los derivados de la quercetina, S-1360, AR-177, L-870812 y L-870810, raltegravir, BMS-538158, GSK364735C, BMS-707035, MK-2048, BA 011, elvitegravir, dolutegravir y GSK-744;
- 30 (6) Sitio no catalítico de VIH, o alostérico, inhibidores de la integrasa (NCINI), incluyendo, pero no limitándose a, BI-224436, CX0516, CX05045, CX14442, compuestos descritos en el documento WO 2009/062285 (Boehringer Ingelheim), WO 2010/130034 (Boehringer Ingelheim), WO 2013/159064 (Gilead Sciences), WO 2012/145728 (Gilead Sciences), WO 2012/003497 (Gilead Sciences), WO 2012/003498 (Gilead Sciences);
- 35 (7) Inhibidores de gp41 seleccionados del grupo que consiste en enfuvirtida, sifuvirtide, albuvirtide, FB006M, y TRI-1144;
- (8) Inhibidor de CXCR4 de AMD-070;
- (9) Inhibidor de entrada SP01A;
- 40 (10) Inhibidor de gp120 de BMS-488043;
- (11) Inhibidor G6PD y NADH-oxidasa inmunitina;
- (12) Inhibidores de CCR5 seleccionados del grupo que consiste en aplaviroc, vicriviroc, maraviroc, cenicriviroc, PRO-140, INCB15050, PF-232798 (Pfizer), y CCR5mAb004;
- (13) Inhibidores de unión de CD4 seleccionados del grupo que consiste en ibalizumab (TMB-355) y BMS-068 (BMS-663068);
- 45 (14) Potenciadores farmacocinéticos seleccionados del grupo que consiste de cobicistat y SPI-452; y
- (15) Otros fármacos para el tratamiento de VIH seleccionados del grupo que consiste de BAS-100, SPI-452, REP 9, SP-01A, TNX- 355, DES6, ODN-93, ODN-112, VGV-1, PA-457 (bevirimat), HRG214, VGX-410, KD-247, AMZ 0026, CYT99007A221 HIV, DEBIO-025, BAY 50-4798, MDX010 (ipilimumab), PBS 119, ALG 889 y PA-1050040 (PA-040),

y combinaciones de los mismos

50 En ciertas realizaciones de la descripción, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con dos, tres, cuatro o más agentes terapéuticos adicionales. En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con dos agentes terapéuticos adicionales. En otras formas de realización, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con tres agentes terapéuticos adicionales. En realizaciones adicionales, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con cuatro agentes terapéuticos adicionales. Los dos, tres, cuatro o más agentes terapéuticos adicionales pueden ser de diferentes agentes terapéuticos seleccionados de la misma clase de agentes terapéuticos, o pueden ser seleccionados a partir de diferentes clases de agentes terapéuticos. En una realización específica, un compuesto descrito aquí, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un inhibidor de VIH de nucleótidos de la transcriptasa inversa y un inhibidor de VIH no nucleósido de la transcriptasa inversa. En otra realización específica, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un inhibidor de VIH de nucleótido de la transcriptasa inversa, y un compuesto inhibidor de proteasa de VIH. En una realización adicional, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un inhibidor de VIH de nucleótidos de la transcriptasa inversa, un inhibidor de VIH no nucleósido de la transcriptasa inversa, y un compuesto inhibidor de VIH de la proteasa. En una realización adicional, un compuesto descrito en el presente

documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un inhibidor de VIH de nucleótidos de la transcriptasa inversa, un inhibidor de VIH no nucleósido de la transcriptasa inversa, y un potenciador farmacocinético.

5 En ciertas realizaciones de la descripción, cuando un compuesto descrito en el presente documento se combina con uno o más agentes terapéuticos adicionales como se describe anteriormente, los componentes de la composición se administran como un régimen simultáneo o secuencial. Cuando se administra secuencialmente, la combinación se puede administrar en dos o más administraciones.

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

15 En ciertas realizaciones de la descripción, un compuesto descrito en la presente memoria se administra con uno o más agentes terapéuticos adicionales. Coadministración de un compuesto descrito en este documento con uno o más agentes terapéuticos adicionales se refiere generalmente a la administración simultánea o secuencial de un compuesto descrito en este documento y uno o más agentes terapéuticos adicionales, de modo que las cantidades terapéuticamente eficaces del compuesto descrito en el presente documento y uno o más agentes terapéuticos adicionales están presentes en el cuerpo del paciente.

20 La administración conjunta incluye la administración de dosis unitarias de los compuestos descritos en el presente documento antes o después de la administración de dosis unitarias de uno o más agentes terapéuticos adicionales, por ejemplo, la administración del compuesto descrito en el presente documento dentro de segundos, minutos u horas de la administración de uno o más agentes terapéuticos adicionales. Por ejemplo, en algunas realizaciones de la descripción, una dosis unitaria de un compuesto descrito en el presente documento se administra primero, seguida, dentro de segundos o minutos de la administración de una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos adicionales. Alternativamente, en otras realizaciones de la descripción, una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos adicionales se administra primero, seguida de la administración de una dosis unitaria de un compuesto descrito en el presente documento dentro de segundos o minutos. En algunas realizaciones de la descripción, una dosis unitaria de un compuesto descrito en el presente documento se administra primero, seguida, después de un período de horas (por ejemplo, 1-12 horas), de la administración de una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos adicionales. En otras realizaciones de la descripción, una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos adicionales se administra primero, seguida, después de un período de horas (por ejemplo, 1-12 horas), de la administración de una dosis unitaria de un compuesto descrito en el presente documento.

35 Los siguientes ejemplos ilustran varios métodos de elaboración de compuestos de esta invención y compuestos de referencia.

En general, los componentes de partida pueden obtenerse de fuentes como Sigma Aldrich, Lancaster Synthesis, Inc., Maybridge, Matrix Scientific, TCI y Fluorochem USA, etc. o sintetizarse de acuerdo con fuentes conocidas por los expertos en la técnica (ver, por ejemplo, *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 5ª edición (Wiley, diciembre de 2000)) o prepararse como se describe en la presente.

40 En los siguientes ejemplos, los ejemplos 1-40, 42-54 y 56-103 son ejemplos de referencia, y los compuestos 1-40, 42-54 y 56-103 son compuestos de referencia.

45 EJEMPLOS

ESQUEMAS SINTÉTICOS GENERALES

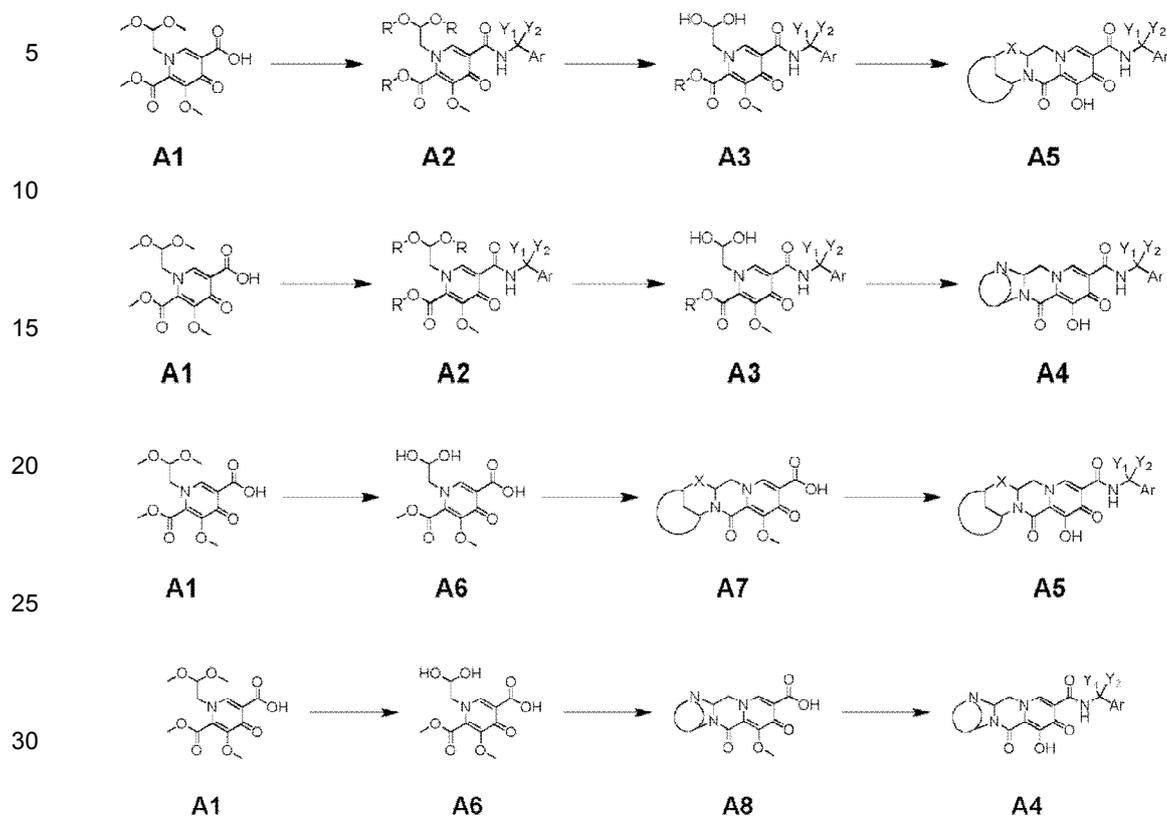
50 Esquemas 1-3 se proporcionan como realizaciones adicionales de la descripción e ilustran los métodos generales que se utilizaron para preparar compuestos que tienen la Fórmula (I) y que pueden ser utilizados para preparar el compuesto adicional que tiene la Fórmula (I).

55

60

65

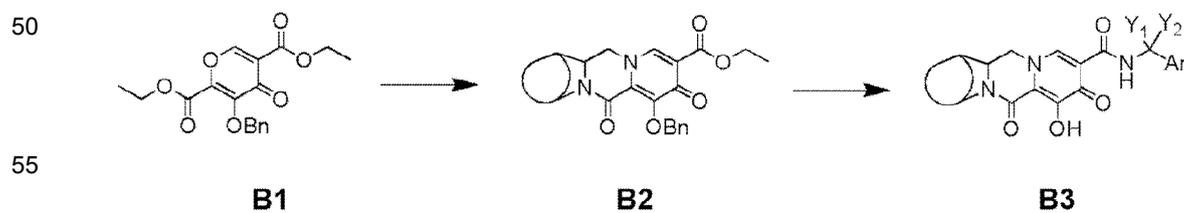
Esquema 1



A1 se puede convertir en amida **A2** con una amina apropiada y un reactivo de acoplamiento tal como HATU o EDCI. **A2** se puede convertir en **A3** con un ácido fuerte tal como ácido metanosulfónico. **A3** se puede convertir a **A5** o **A4** por calentamiento con una diamina cíclica apropiada o aminoalcohol cíclico seguido por la desprotección de metilo con un reactivo tal como bromuro de magnesio.

Alternativamente, se puede convertir **A1** a **A6** por tratamiento con un ácido fuerte tal como ácido metanosulfónico. **A6** se puede condensar con una diamina cíclica apropiada o aminoalcohol cíclico seguido por la desprotección de metilo con un reactivo tal como bromuro de magnesio para formar **A7** o **A8** respectivamente. **A7** o **A8** se pueden convertir en amidas **A5** y **A4** por tratamiento con una amina apropiada y un reactivo de acoplamiento tal como HATU o EDCI, seguido de desprotección de metilo con un reactivo tal como bromuro de magnesio.

Esquema 2



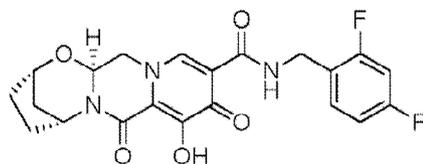
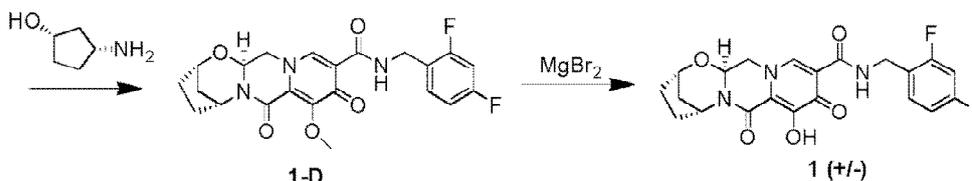
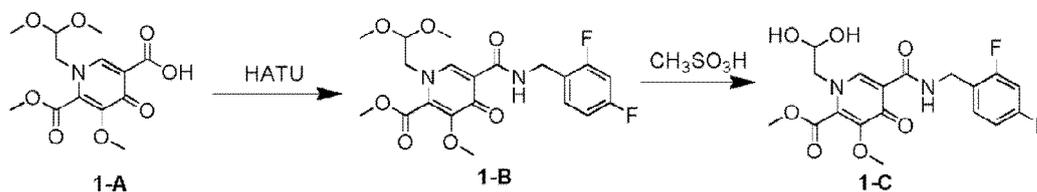
B1 (como se describe en WO2012/018065) se condensa con diamina en condiciones de reflujo para dar **B2**. **B2** se hidroliza y se acopla con una amina por un método de formación de amida para proporcionar producto **B3** después de la retirada de un grupo protector bencilo.

COMPUESTOS REPRESENTATIVOS

Ejemplo 1

Preparación del compuesto 1

5 N-(2,4-difluorobenzilo)-8-hidroxi-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-[1,3] oxazepina-10-carboxamida b]

**1 (+/-)****Paso 1**

40 1-(2,2-dimetoxietil)-5-metoxi-6-(metoxicarbonil)-4-oxo-1,4-dihidropiridina-3-carboxílico (1-A, 0,300 g, 0,95 mmol), preparado como se describe en WO2011/119566 A1, se evaporó una vez en tolueno seco, se suspendió en acetonitrilo (4 ml) y se trató con N, N-diisopropiletilamina (DIPEA) (0,329 ml, 1,90 mmol), 2,4-difluorobenziloamina (0,125 mL, 1,05 mmol) y HATU (0,433 g, 1,14 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (10-60% de acetato de etilo: diclorometano) para dar el compuesto metil 5-(2,4-difluorobenzilcarbamoil)-1-(2,2-dimetoxietil)-3-metoxi-4-oxo-1,4-dihidro-piridina-2-carboxilato de etilo, **1-B**. ¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,28 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,42 (dd, J = 15,4, 8,6 Hz, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,06 (m, 1H), 4,52 (m, 3H), 4,22 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,29 (d, 6H). LCMS-ESI + (m/z): [M + H]⁺calculado para C₂₀H₂₃F₂N₂O₇: 441,15; encontrado: 441,2.

Paso 2

50 Metil 5-(2,4-difluorobenzilcarbamoil)-1-(2,2-dimetoxietil)-3-metoxi-4-oxo-1,4-dihidropiridina-2-carboxilato (**1-B**, 0,106 g, 0,24 mmol) en acetonitrilo (0,9 ml) y ácido acético (0,1 ml) se trató con ácido metanosulfónico (0,005 ml, 0,072 mmol), sellado con una tapa de color amarillo, y se calienta a 70°C. Después de 16 horas, la mezcla se enfrió para proporcionar una solución cruda de 5-(2,4-difluorobenzilcarbamoil)-1-(2,2-dihidroxi-etil)-3-metoxi-4-oxo-1,4-dihidropiridina-2-carboxilato, **1-C**. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₁₈H₁₉F₂N₂O₇: 413,12; encontrado: 413,1.

Pasos 3 y 4

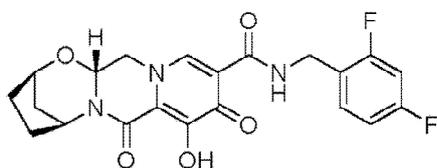
60 Metil 5-(2,4-difluorobenzilcarbamoil)-1-(2,2-dihidroxi-etil)-3-metoxi-4-oxo-1,4-dihidropiridina-2-carboxilato (**1-C**, 0,65 ml de la mezcla en bruto de la etapa anterior, 0,17 mmol) se trató con acetonitrilo (0,65 ml) y *cis*-3-aminociclopentanol (0,06 ml). La mezcla de reacción se selló y se calentó a 90°C. Después de 30 minutos, la mezcla de reacción se enfrió y se añadió bromuro de magnesio (0,063 g, 0,34 mmol). La mezcla se volvió a sellar y se calentó a 50°C. Después de 10 minutos, la mezcla de reacción se repartió entre diclorometano y ácido clorhídrico (0,2 M aq). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo de nuevo con diclorometano. Las capas

orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. La purificación Prep-HPLC (30 a 70% de acetonitrilo: agua, 0,1% de TFA) proporcionó el Compuesto **1** como una mezcla racémica. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,45 (br s, 1H), 10,35 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,37 (dd, *J* = 15,4, 8,6 Hz, 1H), 7,23 (dt, *J* = 2,5, 9,9 Hz, 1H), 7,05 (dt, *J* = 2,2, 8,7 Hz, 1H), 5,43 (dd, *J* = 9,6, 4,0 Hz, 1H), 5,09 (br s, 1H), 4,68 (dd, *J* = 13,2, 4,0 Hz, 1H), 4,59 (br s, 1H), 4,53 (m, 2H), 4,02 (dd, *J* = 12,6, 9,4 Hz), 1,93 (br s, 4H), 1,83 (d, *J* = 12,0 Hz), 1,57 (dt, *J* = 12,2, 3,2 Hz). LCMS-ESI + (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₁H₂₀F₂N₃O₅: 432,14; encontrado: 432,2.

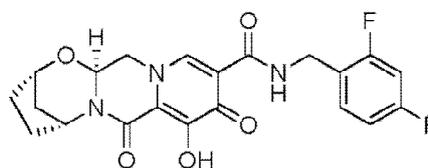
Ejemplos 2 y 3

Preparación de los compuestos **2** y **3**

(2R,5S,13aR)-N-(2,4-difluorobenzil)-8-hydroxy-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido [1', 2': 4,5] pirazino [2,1-b] [1,3] oxazepina-10-carboxamida (**2**) y (2S, 5R, 13aS)-N-(2,4-difluorobencil)-8-hidroxi-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepina-10-carboxamida (**3**)



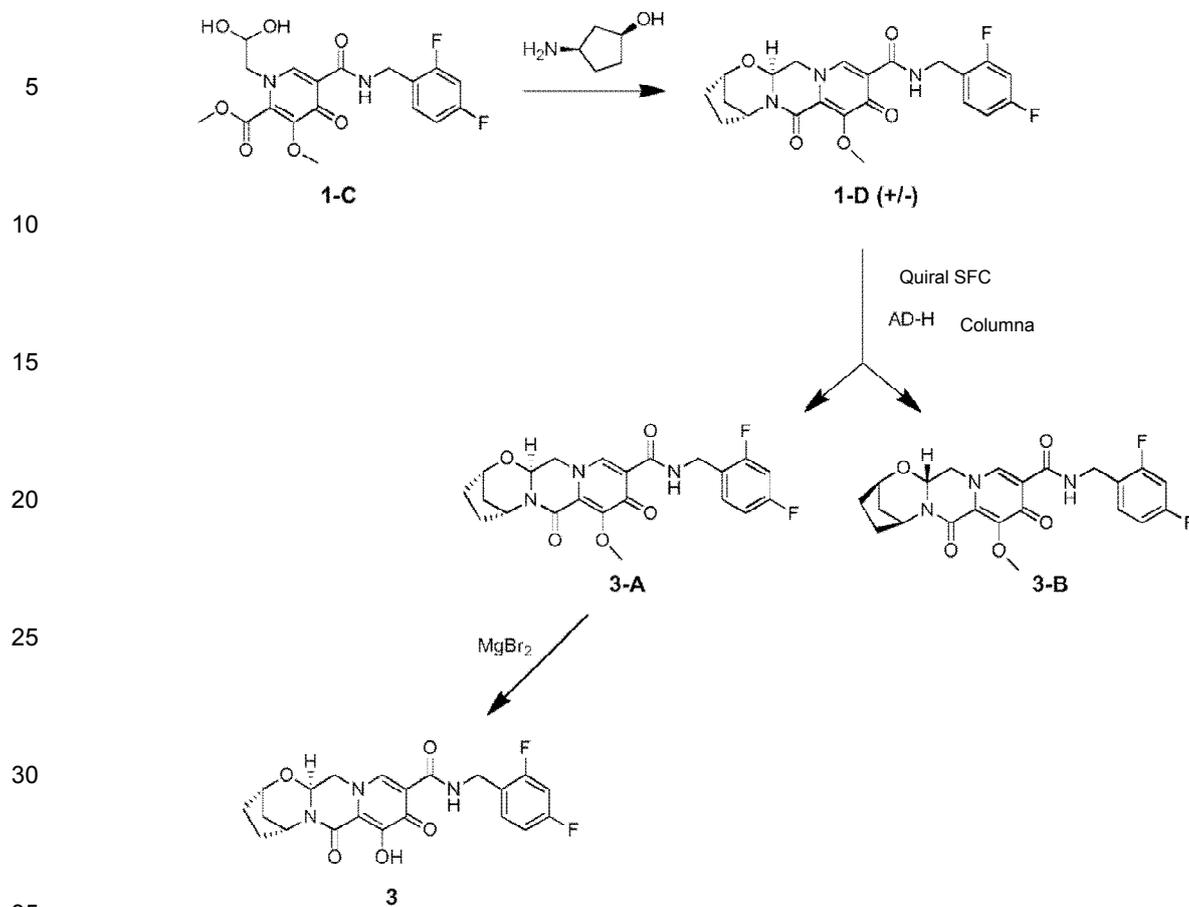
2



3

El compuesto **1** (16 mg) se separó por HPLC quiral usando Chiralpak ASH con 100% de etanol como eluyente para dar compuestos **2** y **3** en forma enantioméricamente enriquecida. Para el Compuesto **2**: LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₁H₂₀F₂N₃O₅: 432,14; encontrado: 432,2, HPLC quiral tiempo de retención = 4,50 minutos (Chiralpak AS-H, 150 x 4,6 mm, 1 ml/min EtOH). Para el Compuesto **3**: LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₁H₂₀F₂N₃O₅: 432,14; encontrado: 432,2, HPLC quiral tiempo de retención = 6,84 minutos (Chiralpak AS-H, 150 x 4,6 mm, 1 ml/min EtOH). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,45 (br s, 1H), 10,35 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,37 (dd, *J* = 15,2, 8,4 Hz, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,05 (dt, *J* = 1,8 Hz, 8,7 Hz, 1H), 5,44 (dd, *J* = 9,6, 4,0 Hz), 5,09 (br s, 1H), 4,68 (dd, *J* = 12,8, 4,0 Hz, 1H), 4,59 (br s, 1H), 4,53 (m, 2H), 4,02 (dd, *J* = 12,6, 9,4 Hz, 1H), 1,93 (br s, 4H), 1,83 (d, *J* = 12,4 Hz, 1H), 1,57 (m, 1H).

Alternativamente, el compuesto **3** se preparó como sigue:



Metil 5-(2,4-difluorobenzilcarbamoil)-1-(2,2-dihidroxietyl)-3-metoxi-4-oxo-1,4-dihidropiridina-2-carboxilato (**1-C**, 1,2 mmol en 5 ml de 9: 1 de acetonitrilo: ácido acético que contiene 0,026 ml de ácido metanosulfónico) se trató con acetonitrilo (5,0 ml) y *cis*-3-aminociclopentanol (0,24 g, 2,4 mmol). La mezcla de reacción se selló y se calentó a 90°C. Después de 30 minutos, la mezcla de reacción se enfrió, se trató con carbonato de potasio (0,332 g, 2,4 mmol), se selló y volvió a calentar a 90°C. Después de 15 minutos, la mezcla se enfrió y se repartió entre diclorometano y ácido clorhídrico (0,2 M acuoso). La capa orgánica se retiró y la solución acuosa se extrajo de nuevo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio (anhidro), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash (0-8% de etanol (que contiene 11% de amonio acuoso saturado hidróxido) en diclorometano) dando el intermedio **1-D**. **LCMS-ESI⁺** (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₂H₂₂F₂N₃O₅: 446,15; encontrado: 446,2

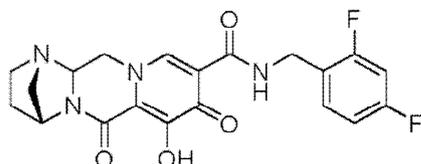
Intermedio **1-D** (270 mg) se separó por SFC quiral en una columna de 50 mm Chiralpak AD-H usando 50% (1:1 metanol:acetonitrilo) en dióxido de carbono supercrítico como eluyente para proporcionar intermedios **3-A** (primera pico de elución) y **3-B** (segundo pico de elución) en forma enriquecida de enantio. Para **3-A**: **LCMS-ESI⁺** (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₂H₂₂F₂N₃O₅: 446,15; encontrado: 446,2. Para **3-B**: **LCMS-ESI⁺** (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₂H₂₂F₂N₃O₅: 446,15; encontrado: 446,2.

Intermedio **3-A** (0,110 g, 0,247 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se trató en porciones con bromuro de magnesio (0,091 g, 0,494 mmol), se selló y se calentó a 50°C. Después de 10 minutos la mezcla se enfrió y se repartió entre diclorometano y ácido clorhídrico (0,2 M acuoso). La capa orgánica se separó y la acuosa se extrajo de nuevo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. Purificación HPLC preparativa (30-70% de acetonitrilo: agua, 0,1% TFA) produjo compuesto **3** en forma enriquecida por enantio. tiempo de retención HPLC quiral = 6,51 minutos (Chiralpak AS-H, 150 x 4,6 mm, 1 ml/min EtOH). **LCMS-ESI⁺** (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₁H₂₀F₂N₃O₅: 432,14; encontrado: 432,2. **¹H-NMR** (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,45 (br s, 1H), 10,35 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,37 (dd, J = 15,2, 8,4 Hz, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,05 (dt, J = 1,8 Hz, 8,7 Hz, 1H), 5,44 (dd, J = 9,6, 4,0 Hz), 5,09 (br s, 1H), 4,68 (dd, J = 12,8, 4,0 Hz, 1H), 4,59 (br s, 1H), 4,53 (m, 2H), 4,02 (dd, J = 12,6, 9,4 Hz, 1H), 1,93 (br s, 4H), 1,83 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 1,57 (m, 1H).

65 Ejemplo 4

Preparación del Compuesto 4

(1S,4R)-N-(2,4-difluorobenzilo)-7-hidroxi-6,8-dioxo-3,4,6,8,12,12a-hexahidro-2H-1,4-metanopirido[1',2':4,5]pirazino [1,2-a] pirimidina-9-carboxamida



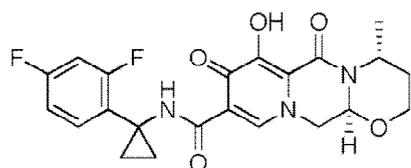
4

Metil 5-(2,4-difluorobenzilcarbamoil)-1-(2,2-dihidroxi-etil)-3-metoxi-4-oxo-1,4-dihidropiridina-2-carboxilato (**1-C**, 0,12 mmol en 0,53 ml de 9:1 de acetonitrilo: ácido acético que contiene ácido metanosulfónico 0.002 ml) se trató con acetonitrilo a continuación (R) pirrolidin-3-amina (0,032 ml, 0,36 mmol). La mezcla de reacción se tapó y se calentó a 90°C durante 5,5 horas. Después de enfriar, la mezcla se repartió entre diclorometano y bicarbonato de sodio (1M acuoso). La capa orgánica se separó y la acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio (anhidro), se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en acetonitrilo (1 ml), se trató con bromuro de magnesio (0,022 g, 0,12 mmol), se tapó y se calentó a 50°C durante 10 minutos. Después de enfriarse la mezcla se repartió entre diclorometano y cloruro de amonio (sat). La capa orgánica se separó y la acuosa se extrajo de nuevo con diclorometano. La capa acuosa se ajustó a pH = 1 con HCl (ac) y se extrajo de nuevo con diclorometano. La solución acuosa se ajustó a pH = 3 con NaOH (ac) y se extrajo de nuevo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron. la purificación por HPLC preparativa (10-55% de acetonitrilo: agua, 0,1% de TFA) proporcionó el compuesto **4**. **1H-NMR** (400 MHz, CD₃OD-d₄) δ 8,42 (s, 1H), 7,42, (q, J = 7,7 Hz, 1H), 6,99-6,90 (m, 2H), 5,07 (br s, 1H), 4,73 (br d, J = 10,8 Hz, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,51 (br d, J = 12,8 Hz, 1H), 4,07 (t, J = 11,8 Hz, 1H), 3,4- 3,0 (m, ³H), 2,76 (br d, J = 8,8 Hz, 1H), 2,15 a₂,0 (m, 1H), 1,9 a 1,8 (m, 1H). **LCMS-ESI⁺** (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₀H₁₉F₂N₄O₄: 417,14; encontrado: 417,2.

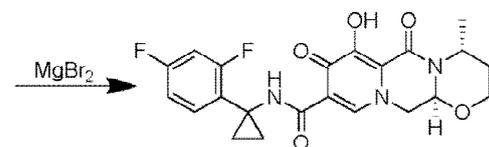
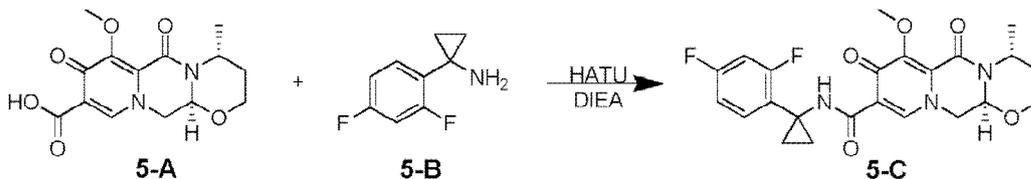
Ejemplo 5

Preparación del compuesto 5

(4R,12aS)-N-(1-(2,4-difluorofenilo)ciclopropilo)-7-hidroxi-4-metilo-6,8-dioxo-3,4,6,8,12,12a-hexahidro-2H-[1,3]oxazino[3,2-d]pirido[1,2-a]pirazina-9-carboxamida



5



5

Paso 1

(4R,12aS)-7-metoxi-4-metilo-6,8-dioxo-3,4,6,8,12,12a-hexahidro-2H-[1,3]oxazino[3,2-d]pirido[1,2-a]pirazina-9-carboxílico (Intermedio **5-A**) se preparó de una manera análoga a la (3S,11aR)-6-metoxi-3-metil-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahidroxazolo[3,2-d]pirido[1,2-a]pirazin-8-carboxílico como se describe en WO2011/119566, sustituyendo (R)-3-aminobutano-1-ol para (S)-2-aminopropano-1-ol. Una suspensión del intermedio **5-A** (24,8 mg, 0,080 mmol), 1-(2,4-difluorofenil)ciclopropanamina sal HCl (**5-B**, 21,9 mg, 0,107 mmol), y HATU (48 mg, 0,126 mmol) en CH₂Cl₂ (2 ml) se agitó a temperatura ambiente como N,N-diisopropiletilamina (DIPEA) se añadió (0,1 ml, 0,574 mmol). Después de 30 minutos, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo antes de lavar con solución de 10% de ácido cítrico acuoso (x1) y una solución de NaHCO₃ acuoso saturado (x1). Después de las fracciones acuosas se extrajeron con acetato de etilo (x1), las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO₄) y se concentraron. El residuo se purificó por Combiflash (columna de 12 g) utilizando hexanos, acetato de etilo, y 20% de metanol en acetato de etilo para obtener (4R,12aS)-N-(1-(2,4-difluorofenil)ciclopropilo)-7-metoxi-4-metilo-6,8-dioxo-3,4,6,8,12,12a-hexahidro-2H-[1,3]oxazino[3,2-d]pirido[1,2-a]pirazina-9-carboxamida, Intermedio **5-CLCMS-ESI⁺** (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₃H₂₄F₂N₃O₅: 460,17, encontrado 460,2.

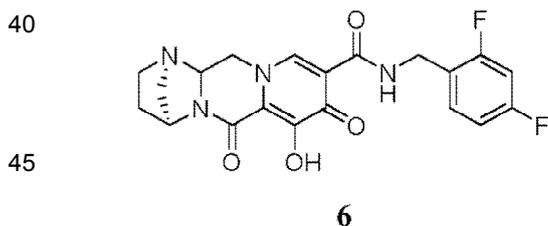
Paso 2

Una suspensión del intermedio **5-C** (39 mg, 0,080 mmol) y bromuro de magnesio (42 mg, 0,2282 mmol) en acetonitrilo (2 ml) se agitó a 50°C. Después de 1 hora, la mezcla de reacción se agitó en el baño de 0°C cuando se añadió 1 N HCl (2 ml). Después de que la mezcla resultante se diluyó con agua (~20 ml), el producto se extrajo con diclorometano (x3) y se secaron los extractos combinados (MgSO₄) y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa para obtener (4R,12aS)-N-(1-(2,4-difluorofenil)ciclopropilo)-7-hidroxi-4-metilo-6,8-dioxo-3,4,6,8,12,12a-hexahidro-2H-[1,3]oxazino[3,2-d]pirido[1,2-a]pirazina-9-carboxamida, compuesto **5**, como la sal de TFA. **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 10,72 (br s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,57 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,71-6,81 (m, 2H), 5,23 (dd, J = 5,6 y 4,4 Hz, 1H), 4,98 (quint br, J = -6,5 Hz, 1H), 4,26 (dd, J = 13,6 y 4,4 Hz, 1H), 4,12 (dd, J = 13,6 y 5,6 Hz, 1H), 4,00-4,06 (m, ²H), 2,16 a 2,25 (m, 1H), 1,55 (dd br, J = 13,8 y 1,8 Hz, 1H), 1,40 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,22 a 1,31 (m, 4H). **¹⁹F NMR** (376,1 MHz, CDCl₃) δ -76,38 (s, 3F), -111,69--111,645 (m, 2F). **LCMS-ESI⁺** (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₂H₂₂F₂N₃O₅: 446,15; encontrado: 446,2.

Ejemplo 6

Preparación del Compuesto 6

(1R,4S)-N-(2,4-difluorobenzilo)-7-hidroxi-6,8-dioxo-3,4,6,8,12,12a-hexahidro-2H-1,4-methanopirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]pirimidina-9-carboxamida



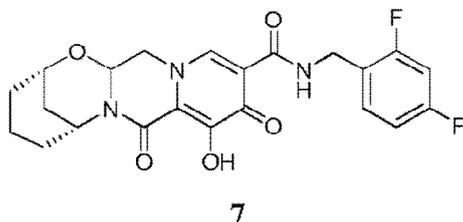
Metil 5-(2,4-difluorobenzilcarbamoil)-1-(2,2-dihidroxi-etil)-3-metoxi-4-oxo-1,4-dihidropiridina-2-carboxilato (1-C, 0,100 g, 0,243 mmol), (S)-pirolidina-3-amina (0,043 ml, 0,485 mmol) y carbonato de potasio (0,067 g, 0,485 mmol) se suspendieron en acetonitrilo (1,9 ml) y ácido acético (0,1 ml) y se calentó a 90°C durante 1,5 horas. Después de enfriar, la mezcla se trató con bromuro de magnesio (0,090 g) y se calentó a 50°C durante 30 minutos. Después de enfriar, la mezcla se repartió entre diclorometano y HCl 0,2 M. La capa orgánica se separó y la acuosa se extrajo de nuevo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio (anhidro), se filtró y se concentró. La purificación por HPLC preparativa (25-50% de acetonitrilo: agua, 0,1% de TFA) proporcionó el Compuesto **6**. **¹H-NMR** (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,33 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,48-7,32 (m, 1H), 7,31 a 7,15 (m, 1H), 7,14-6,97 (m, 1H), 4,86 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 4,62-4,54 (m, 1H), 4,52 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 4,01 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 2,99-2,76 (m, 3H), 1,96-1,81 (m, 1H), 1,71-1,53 (m, 1H). **LCMS-ESI⁺** (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₀H₁₉F₂N₄O₄: 417,14; encontrado: 417,2.

Ejemplo 7

Preparación del compuesto 7

65

(2S,6R)-N-(2,4-difluorobenzilo)-9-hidroxi-8,10-dioxo-3,4,5,6,8,10,14,14a-octahidro-2H-2,6-methanopyri- hacer [1', 2':
4,5] pirazino [2,1-b] [1,3] oxazocina-11-carboxamida

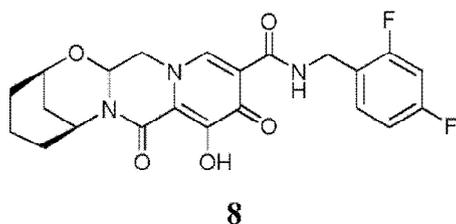


Metil 5-(2,4-difluorobenzilcarbamoil)-1-(2,2-dihidroxietil)-3-metoxi-4-oxo-1,4-dihidropiridina-2-carboxilato (1-
C, 0,050 g, 0,121 mmol), (1S,3R)-3-aminociclohexanol (0,028 g, 0,243 mmol) y carbonato de potasio (0,034 g, 0,243
mmol) se suspendieron en acetonitrilo (0,95 ml) y se calentó a 90°C durante 0,5 horas. Después de enfriar, se
añadió ácido acético (0,050 ml) y la mezcla se volvió a calentar a 90°C durante 2 h. Después de enfriar la mezcla se
trató con bromuro de magnesio (0,044 g) y se calentó a 50°C durante 1 hora. Después de enfriar, se añadió una
segunda porción de bromuro de magnesio (0,044 g) y la mezcla se volvió a calentar a 50°C durante 15 minutos.
Después de enfriar, la mezcla se repartió entre diclorometano y HCl 0,2 M. La capa orgánica se separó y la acuosa
se extrajo de nuevo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio
(anhidro), se filtró y se concentró. Purificación precomparativa HPLC (40 a 80% de acetonitrilo: agua, 0,1% de TFA)
proporcionó el compuesto 7. **¹H-NMR** (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,40 (s, 1H), 10,36 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H),
7,48-7,29 (m, 1H), 7,31 a 7,13 (m, 1H), 7,13-6,97 (m, 1H), 5,56 (dd, J = 10,0, 4,1 Hz, 1H), 4,70 (dd, J = 12,7, 4,1 Hz,
1H), 4,52 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 4,40-4,29 (m, 2H), 4,06 (dd, J = 12,5, 10,2 Hz, 1H), 2,46-2,36 (m, 1H), 1,98-1,63 (m,
4H), 1,57-1,30 (m, 3H). **LCMS-ESI⁺** (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₂H₂₂F₂N₃O₅: 446,15; encontrado: 446,2.

Ejemplo 8

Preparación del compuesto 8

(2R,6S)-N-(2,4-difluorobenzilo)-9-hidroxi-8,10-dioxo-3,4,5,6,8,10,14,14a-octahidro-2H-2,6-methanopirido[1',2':
4,5] pirazino [2,1-b] [1,3] oxazocina-11-carboxamida

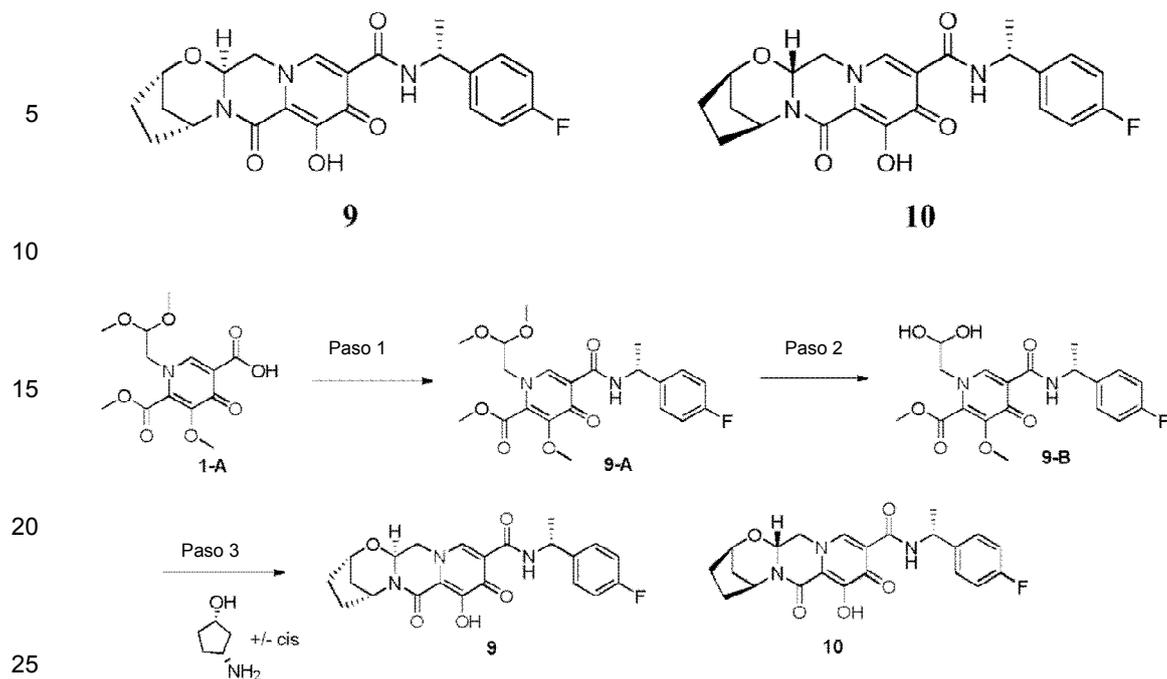


El compuesto 8 se preparó de una manera similar al compuesto 7 usando (1R, 3S)-3-aminociclohexanol en
lugar de (1S,3R)-3-aminociclohexanol. **¹H-NMR** (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,40 (s, 1H), 10,36 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 8,45
(s, 1H), 7,48-7,30 (m, 1H), 7,23 (td, J = 10,6,2,7 Hz, 1H), 7,05 (td, J = 8,3,2,3 Hz, 1H), 5,56 (dd, J = 10,1, 4,1 Hz,
1H), 4,70 (dd, J = 12,8, 3,9 Hz, 1H), 4,52 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,39-4,27 (m, 2H), 4,06 (dd, J = 12,6, 10,0 Hz,
1H), 2,47-2,35 (m, 1H), 2,00-1,64 (m, 4H), 1,58-1,30 (m, 3H). **LCMS-ESI⁺** (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₂H₂₂F₂N₂O₅:
446,15; encontrado: 446,2.

Ejemplos 9 y 10

Preparación de los compuestos 9 y 10

(2S,SR,13aS)-N-((R)-1-(4-fluorofenil)etil)-8-hidroxi-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-
metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepina-10-carboxamida 9 y (2R, 5S, 13aR)-N-((R)-1-(4-fluorofenil)etil)-8-
hidroxi-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepina-10-
carboxamida 10



30 Paso 1

1-(2,2-dimetoxietil)-5-metoxi-6-(metoxicarbonil)-4-oxo-1,4-dihidropiridina-3-carboxílico (**1-A**, 0,500 g, 1,59 mmol), fue suspendida en acetonitrilo (6 ml) y se trató con N,N-diisopropiletilamina (DIPEA) (0,550 ml, 3,17 mmol), (R)-1-(4-fluorofenil)etanamina (0,242 mg, 1,74 mmol) y HATU (0,661 g, 1,74 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas y se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó y se lavó con HCl (10% aq), bicarbonato de sodio (1 M aq), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar (R)-metil bruto 1-(2,2-dimetoxietil)-5-(1-(4-fluorofenil)etilcarbamoil)-3-metoxi-4-oxo-1,4-dihidropiridina-2-carboxilato de etilo que se usó sin purificación en la siguiente etapa: **LCMS-ESI⁺** (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₁H₂₆FN₂O₇: 437,17; encontrado: 437,1.

40 Paso 2

(R)-metil 1-(2,2-dimetoxietil)-5-(1-(4-fluorofenil)etilcarbamoil)-3-metoxi-4-oxo-1,4-etilcarbamoildihidropiridina-2-carboxilato de metilo se suspendió en acetonitrilo (5,7 ml) y ácido acético (0,6 ml) y se trató con ácido metanosulfónico (0,031 ml, 0,477 mmol). La mezcla se tapó y se calentó a 75°C. Después de 7 h, la mezcla se enfrió y se usó sin purificación en la siguiente etapa: **LCMS-ESI⁺** (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₁₉H₂₂FN₂O₇: 409,14; encontrado: 409,0.

50 Paso 3

(R)-metil 1-(2,2-dihidroxi-1-(4-fluorofenil)etil)etilcarbamoil)-3-metoxi-4-oxo-1,4-dihidropiridina-2-carboxilato de etilo (3,6 ml de la mezcla en bruto del paso 2, 0,8 mmol) se diluyó con acetonitrilo (3,6 ml) y se trató con cis-3-aminociclopentanol, sal HCl (0,219 g, 1,6 mmol) y carbonato de potasio (0,276 g, 2,0 mmol). La mezcla se tapó y se calentó a 90°C. Después de 20 minutos, la mezcla de reacción se enfrió y se repartió entre diclorometano y HCl (0,2 M acuoso). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo de nuevo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se trataron con una pequeña cantidad de acetonitrilo, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró.

El residuo se suspendió en acetonitrilo (4 ml) y se trató con bromuro de magnesio (0,177 g). La mezcla se tapó y se calentó a 50°C. Después de 10 minutos, la mezcla de reacción se enfrió y se repartió entre diclorometano y HCl (0,2 M acuoso). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo de nuevo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (0-8% de etanol: DCM) para dar una mezcla diastereomérica de deseado **9** y **10**.

La mezcla se separó por HPLC quiral usando Chiralpak AD-H con 100% de etanol como eluyente para proporcionar los compuestos **9** y **10** en forma enantioméricamente enriquecida:

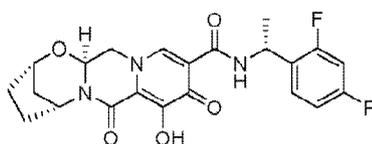
Para el Compuesto **9**: **LCMS-ESI⁺** (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₂H₂₃FN₃O₅: 428,16; encontrado: 428,1. tiempo de retención **HPLC quiral** = 10.177 minutos (Chiralpak AD-H, 150 x 4,6 mm, 1 ml/min EtOH). **¹H-NMR** (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,45 (s, 1H), 10,45 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,37 (dd, J = 8,6, 5,6 Hz, 2H), 7,15 (t, J = 8,9 Hz, 2H), 5,44 (dd, J = 9,5, 4,2 Hz, 1H), 5,17 a 5,4 (m, 2H), 4,73-4,62 (m, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,00 (dd, J = 12,7, 9,5 Hz, 1H), 1,93 (s, 4H), 1,83 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 1,56 (dt, J = 12,1, 3,4 Hz, 1H), 1,44 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

Para el Compuesto **10**: **LCMS-ESI⁺** (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₂H₂₃FN₃O₅: 428,16; encontrado: 428,1. tiempo de retención **HPLC quiral** = 14.061 minutos (Chiralpak AD-H, 150 x 4,6 mm, 1 ml/min EtOH). **¹H-NMR** (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,44 (s, 1H), 10,46 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,37 (dd, J = 8,6, 5,6 Hz, 2H), 7,15 (t, J = 8,9 Hz, 2H), 5,42 (dd, J = 9,6, 4,1 Hz, 1H), 05/18 a 05/02 (m, 2H), 4,67 (dd, J = 12,8, 4,2 Hz, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,02 (dd, J = 12,7, 9,6 Hz, 1H), 1,93 (s, 4H), 1,83 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 1,57 (dt, J = 13,0, 3,5 Hz, 1H), 1,44 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

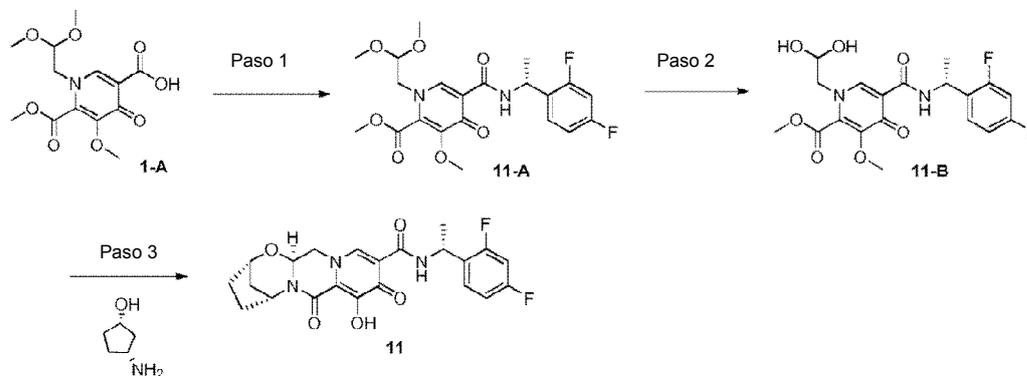
Ejemplo 11

Preparación del compuesto 11

(2S,5R,3aS)-N-((R)-1-(2,4-difluorofenil)ethyl)-8-hidroxi-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido [1',2':4,5] pirazino [2,1-b] [1,3] oxazepina-10-carboxamida



11



Paso 1

1-(2,2-dimetoxietil)-5-metoxi-6-(metoxicarbonil)-4-oxo-1,4-dihidropiridina-3-carboxílico (**1-A**, 0,315 g, 1,00 mmol), fue suspendida en acetonitrilo (4 ml) y se trató con N,N-diisopropiletilamina (DIPEA) (0,348 ml, 2,00 mmol), (R)-1-(2,4-difluorofenil)etanamina sal HCl (0,213 mg, 1,10 mmol) y HATU (0,418 g, 1,10 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora y se repartió entre diclorometano y HCl (10% aq). La capa orgánica se separó y se lavó bicarbonato de sodio (1 M aq), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar bruto (R) metil 5-(1-(2,4-difluorofenil)etilcarbamoil)-1-(2,2-dimetoxietil)-3-metoxi-4-oxo-1,4-dihidro-piridina-2-carboxilato de metilo que se usó sin purificación en el siguiente paso. **LCMS-ESI⁺** (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₁H₂₅F₂N₂O₇: 455,16; encontrado: 455,1.

Paso 2

(R) metil 5-(1-(2,4-difluorofenil)etilcarbamoil)-1-(2,2-dimetoxietil)-3-metoxi-4-oxo-1,4-dihidropiridina-2-carboxilato se suspendió en acetonitrilo (3,6 ml) y ácido acético (0,4 ml) y se trató con ácido metanosulfónico (0,020 ml). La mezcla se tapó y se calentó a 75°C. Después de 16 horas, la mezcla bruta se enfrió y se usó sin purificación en el siguiente paso. **LCMS-ESI⁺** (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₁₉H₂₁F₂N₂O₇: 427,13; encontrado: 427,1.

Paso 3

(R)-metil 5-(1-(2,4-difluorofenil)etilcarbamoil)-1-(2,2-dihidroxi)etil)-3-metoxi-4-oxo-1,4-dihidropiridina-2 carboxilato de metilo (la mitad de la mezcla en bruto del Paso 2, aprox 0,5 mmol) se diluyó con acetonitrilo (2,5 ml) y se trató con (1S,3R)-3-aminociclopentanol (0,110 g, 1,09 mmol) y carbonato de potasio (0,069 g, 0,50 mmol). La mezcla se tapó y se calentó a 90°C. Después de 15 minutos, la mezcla de reacción se enfrió y se añadió bromuro de magnesio (0,184 g). La mezcla de reacción se calentó a 50°C. Después de 10 minutos, la mezcla se enfrió y se trató con una porción adicional de bromuro de magnesio (0,184 g). La mezcla de reacción se volvió a calentar a 50°C y se agitó durante 10 minutos. Después de enfriar, la mezcla se repartió entre diclorometano y HCl (0,2 M acuoso). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo de nuevo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. La purificación por HPLC preparativa (30-60% de acetonitrilo: agua, 0,1% de TFA) proporcionó el compuesto deseado **11**. **LCMS-ESI*** (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₂H₂₂F₂N₃O₅: 446,15; encontrado: 446,1. **¹H-NMR** (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,46 (s, 1H), 10,53 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,39 (q, J = 8,5 Hz, 1H), 7,29 a 7,12 (m, 1H), 7,13-6,93 (m, 1H), 5,44 (dd, J = 9,8, 4,2 Hz, 1H), 5,28 (p, J = 7,3, 6,8 Hz, 1H), 5,09 (s, 1H), 4,66 (dd, J = 13,2, 4,3 Hz, 1H), 4,59 (s, 1H), 3,99 (dd, J = 13,1, 9,6 Hz, 1H), 1,93 (s, 4H), 1,83 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 1,56 (dt, J = 12,5, 2,9 Hz, 1H), 1,45 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

Ejemplo 12

20 Preparación del compuesto 12

(2R,5S,13aR)-N-((R)-1-(2,4-difluorofenilo)ethyl)-8-hidroxi-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido [1',2':4,5] pirazino [2,1-b] [1,3] oxazepina-10-carboxamida

25



30

12

35

El compuesto 12 se preparó de una manera similar al compuesto **11** usando (1R,3S)-3-aminociclopentanol en lugar de (1S,3R)-3-aminociclopentanol. **¹H-NMR** (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,43 (s, 1H), 10,52 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,39 (q, J = 8,4 Hz, 1H), 7,28 a 7,12 (m, 1H), 7,11-6,97 (m, 1H), 5,41 (dd, J = 10,0, 4,0 Hz, 1H), 5,35-5,20 (m, 1H), 5,08 (s, 1H), 4,65 (dd, J = 13,1, 3,8 Hz, 1H), 4,58 (s, 1H), 4,01 (dd, J = 12,8, 9,5 Hz, 1H), 1,92 (s, 4H), 1,83 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 1,61-1,51 (m, 1H), 1,44 (d, J = 6,9 Hz, 3H). **LCMS-ESI*** (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₂H₂₂F₂N₃O₅: 446,15; encontrado: 446,1.

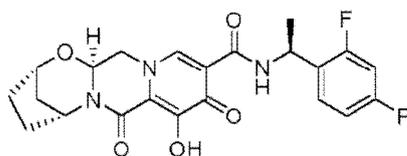
40

Ejemplo 13

45 Preparación del compuesto 13

(2S,5R,13aS)-N-((S)-1-(2,4-difluorofenilo)ethyl)-8-hidroxi-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido [1',2':4,5] pirazino [2,1-b] [1,3]oxazepina-10-carboxamida

50



55

13

60

El compuesto **13** se preparó de una manera similar al compuesto **11** usando (S)-1-(2,4-difluorofenil)etanamina de (R)-1-(2,4-difluorofenil)etanamina, y utilizando sólo una sola porción de bromuro de magnesio (0,184 g). **¹H-NMR** (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,44 (s, 1H), 10,53 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,39 (q, J = 8,5 Hz, 1H), 7,32-7,14 (m, 1H), 7,05 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 5,42 (dd, J = 9,5, 4,2 Hz, 1H), 5,29 (p, J = 6,9 Hz, 1H), 5,09 (s, 1H), 4,65 (dd, J = 12,9, 4,3 Hz, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,02 (dd, J = 12,6, 9,8 Hz, 1H), 1,92 (s, 4H), 1,83 (d, J =

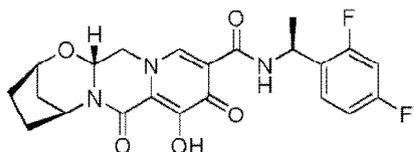
65

12,1 Hz, 1H), 1,61-1,52 (m, 1H), 1,44 (d, J = 6,9 Hz, 3H). **LCMS-ESI⁺** (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₂H₂₂F₂N₃O₅: 446,15; encontrado: 446,2.

Ejemplo 14

Preparación del compuesto **14**

(2R,5S,13aR)-N-((S)-1-(2,4-difluorofenilo)etilo)-8-hidroxi-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido [1',2':4,5]pirazino [2,1-b] [1,3]oxazepina-10-carboxamida



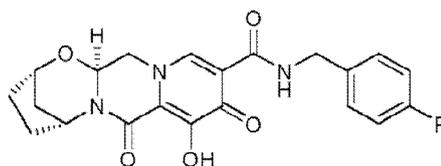
14

El compuesto **14** se preparó de una manera similar al compuesto **11** usando (S)-1-(2,4-difluorofenil)etanamina en lugar de (R)-1-(2,4-difluorofenil)etanamina y el uso de (1R, 3S)-3-aminociclopentanol en lugar de (1S,3R)-3-amino-ciclopentanol. **¹H-NMR** (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,46 (s, 1H), 10,53 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,39 (q, J = 8,6 Hz, 1H), 7,28 a 7,14 (m, 1H), 7,05 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 5,44 (dd, J = 9,8, 3,8 Hz, 1H), 5,28 (p, J = 8,0 Hz, 1H), 5,09 (s, 1H), 4,66 (dd, J = 12,9, 4,0 Hz, 1H), 4,59 (s, 1H), 3,99 (dd, J = 12,5, 9,6 Hz, 1H), 1,93 (s, 4H), 1,83 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 1,56 (dt, J = 13,0, 3,3 Hz, 1H), 1,45 (d, J = 6,9 Hz, 3H). **LCMS-ESI⁺** (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₂H₂₂F₂N₃O₅: 446,15; encontrado: 446,1.

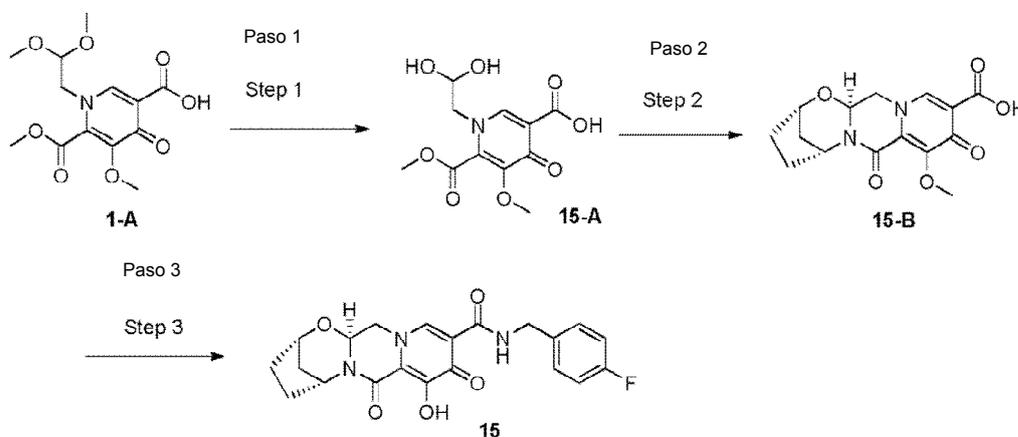
Ejemplo 15

Preparación del compuesto **15**

(2S,5R,13aS)-N-(4-fluorobencil)-8-hidroxi-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido [1',2':4,5] pirazino [2,1-b] [1,3] oxazepina-10-carboxamida



15



Paso 1

1-(2,2-dimetoxietil)-5-metoxi-6-(metoxicarbonil)-4-oxo-1,4-dihidropiridina-3-carboxílico (**1-A**, 3,15 g, 10,0 mmol), suspendida en acetonitrilo (36 ml) y ácido acético (4 ml) se trató con ácido metanosulfónico (0,195 ml). La mezcla se calentó a 75°C. Después de 7 horas, la mezcla bruta se enfrió y se almacena en un-10°C durante tres días. La mezcla en bruto se volvió a calentar a 75°C durante 2 horas, se enfrió utilizado sin purificación en el siguiente paso. **LCMS-ESI⁺** (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₁₉H₂₁F₂N₂O₇: 288,07; encontrado: 288,1.

Paso 2

1-(2,2-dihidroxietil)-5-metoxi-6-(metoxicarbonil)-1,4-dihidropiridina-3-carboxílico-4-oxo ácido (16,8 ml de mezcla en bruto del Paso 1, aprox 4 mmol) se combinó con (1S,3R)-3-aminociclopentanol (0,809 g, 8 mmol), se diluyó con acetonitrilo (16,8 ml), y se trató con carbonato de potasio (0,553 g, 4 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 85°C, se agitó durante 15 minutos, se enfrió a temperatura ambiente y se agitó un adicional de 16 horas. Se añadió HCl (50 ml, 0,2 M aq) y la solución amarilla clara se extrajo tres veces con diclorometano. Los orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró hasta un sólido amarillo. Este material bruto se precipitó en diclorometano/hexanos para proporcionar intermedio deseado **15-B** como un polvo de color beige claro. **¹H-NMR** (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,72 (s, 1H), 5,42 (dd, J = 9,6, 4,1 Hz, 1H), 5,09 (s, 1H), 4,72 (dd, J = 13,0, 3,7 Hz, 1H), 4,57 (s, 1H), 4,09 (dd, J = 12,5, 9,6 Hz, 1H), 3,83 (s, ³H), 1,92 (s, 3H), 1,78 (m, 2H), 1,62-1,47 (m, 1H). **LCMS-ESI⁺** (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₁₅H₁₇N₂O₆: 321,11; encontrado: 321,2.

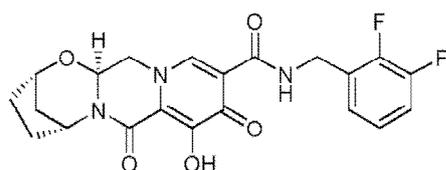
Paso 3

Intermedio **15-B** (0,040 g, 0,125 mmol) y (4-fluorofenil)metanamina (0,017 g, 0,137 mmol) se suspende en acetonitrilo (1 ml) y se trató con N,N-diisopropiletilamina (DIPEA) (0,033 ml, 0,187 mmol) y HATU (0,052 g, 0,137 mmol). Después de agitar durante 30 minutos, la mezcla de reacción se trató con bromuro de magnesio (0,046 g, 0,25 mmol) y se calentó a 50°C. Después de 10 minutos, la mezcla de reacción se enfrió y se trató con HCl (2 ml, 10% aq). Después de unos minutos, el precipitado se filtró y se lavó con HCl (10% acuoso) y agua. La purificación por HPLC preparativa del precipitado (20 a 65% de acetonitrilo: agua, 0,1% de TFA) proporcionó el compuesto deseado **15**. **¹H-NMR** (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,44 (s, 1H), 10,36 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,37-7,28 (m, 2H), 7,19 a 7,9 (m, 2H), 5,43 (dd, J = 9,6, 4,0 Hz, 1H), 5,08 (s, 1H), 4,68 (dd, J = 12,8, 4,1 Hz, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,58-4,42 (m, 3H), 4,02 (dd, J = 12,7, 9,6 Hz, 1H), 1,92 (s, 5H), 1,83 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 1,56 (dt, J = 12,0, 3,4 Hz, 1H). **LCMS-ESI⁺** (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₁H₂₁FN₃O₅: 414,15; encontrado: 414,2.

Ejemplo 16

Preparación del compuesto 16

(2S,5R,3aS)-N-(2,3-difluorobencil)-8-hidroxi-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido pirazino [2,1-b] [1,3] oxazepina-10-carboxamida [1',2':4,5]



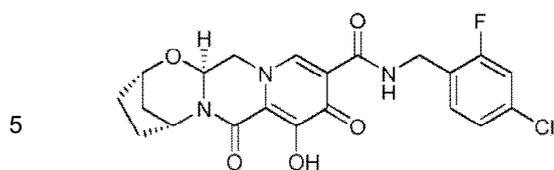
16

El compuesto **16** se preparó de una manera similar al compuesto **15** usando metanamina (2,3-difluorofenil) metanamina en lugar de (4-fluorofenil). **¹H-NMR** (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,46 (s, 1H), 10,41 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,43-7,25 (m, 1H), 07/25 a 07/05 (m, 2H), 5,44 (dd, J = 9,5, 3,9 Hz, 1H), 5,09 (s, 1H), 4,68 (dd, J = 12,8, 4,0 Hz, 1H), 4,65-4,53 (m, 3H), 4,02 (dd, J = 12,7, 9,8 Hz, 1H), 3,56 (s, 1H), 1,93 (s, 4H), 1,83 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 1,57 (dt, J = 11,5, 3,0 Hz, 1H). **LCMS-ESI⁺** (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₁H₂₀F₂N₃O₅: 432,14; encontrado: 432,2.

Ejemplo 17

Preparación del compuesto 17

(2S,5R,13aS)-N-(4-chloro-2-fluorobenzilo)-8-hidroxi-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido [1',2':4,5] pirazino [2,1-b] [1,3] oxazepina-10-carboxamida



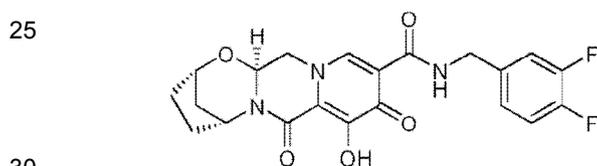
17

10 El compuesto **17** se preparó de una manera similar al compuesto **15** usando (4-cloro-2-fluorofenil) metanamina en lugar de metanamina (4-fluorofenil). **¹H-NMR** (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,46 (s, 1H), 10,45 a 10,29 (m, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,42 (dd, J = 10,0,2,0 Hz, 1H), 7,33 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,26 (dd, J = 8,4, 1,8 Hz, 1H), 5,50-5,38 (m, 1H), 5,09 (s, 1H), 4,68 (dd, J = 13,0, 4,0 Hz, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,54 (m, 2H), 4,02 (dd, J = 12,8, 9,7 Hz, 1H), 1,93 (s, 4H), 1,83 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 1,57 (dt, J = 11,9, 3,4 Hz, 1H). **LCMS-ESI⁺** (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₁H₂₀ClFN₃O₅: 448,11; encontrado: 448,2.

Ejemplo 18

20 Preparación del compuesto **18**

(2S,5R,3aS)-N-(3,4-difluorobencil)-8-hidroxi-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido pirazino [2,1-b] [1,3] oxazepina-10-carboxamida [1',2':4,5]



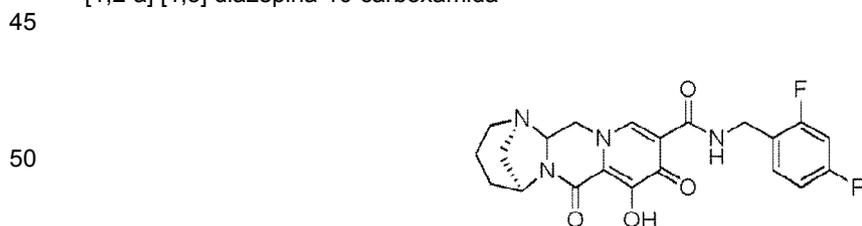
18

30 El compuesto **18** se preparó de una manera similar al compuesto **15** usando metanamina (3,4-difluorofenil) metanamina en lugar de (4-fluorofenil). **¹H-NMR** (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,46 (s, 1H), 10,51 a 10,27 (m, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,50-7,23 (m, 2H), 07/23 a 07/03 (m, 1H), 5,44 (dd, J = 9,5, 3,6 Hz, 1H), 5,09 (s, 1H), 4,75-4,63 (m, 1H), 4,60 (s, 1H), 4,57-4,44 (m, 2H), 4,02 (dd, J = 12,6, 9,8 Hz, 1H), 1,93 (s, 4H), 1,83 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 1,57 (dt, J = 12,0, 3,4 Hz, 1H). **LCMS-ESI⁺** (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₁H₂₀F₂N₃O₅: 432,14; encontrado: 432,2.

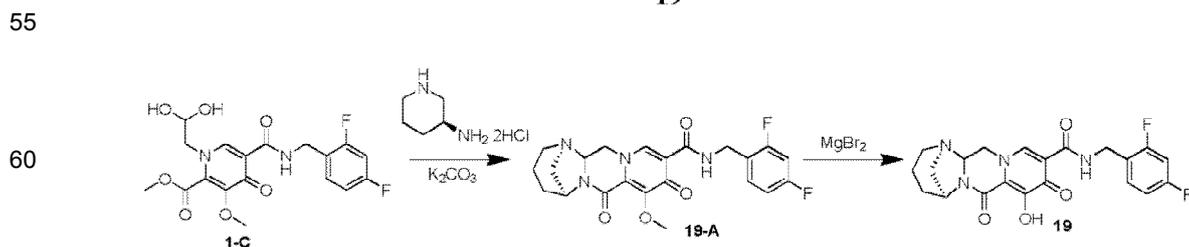
Ejemplo 19

40 Preparación del compuesto **19**

(1R,5S)-N-(2,4-difluorobenzilo)-8-hidroxi-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-1,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino [1,2-a] [1,3] diazepina-10-carboxamida



19



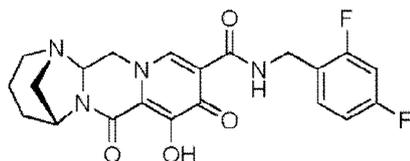
65 Pasos 1 y 2

Metil 5-(2,4-difluorobenzilcarbamoil)-1-(2,2-dihidroxietyl)-3-metoxi-4-oxo-1,4-dihidropiridina-2-carboxilato (**1-C**, 97,5 mg, 0,236 mmol) se trató con acetonitrilo (1,9 ml), ácido acético (0,1 ml), carbonato de potasio (145 mg, 1,05 mmol), y (S) de dihidrocloruro de piperidina-3-amina (82 mg, 0,472 mmol). La mezcla de reacción se selló y se calentó a 90°C. Después de 60 minutos, la mezcla de reacción se enfrió y se repartió entre salmuera y diclorometano. La fase acuosa se extrajo tres veces con diclorometano y se combinaron las fases orgánicas combinadas, se secaron sobre MgSO₄, se filtró, se concentró. El producto bruto se disolvió en acetonitrilo (2 ml) y se añadió bromuro de magnesio (89,1 mg, 0,48 mmol). La mezcla se volvió a sellar y se calentó a 50°C. Después de 90 minutos, la mezcla de reacción se inactivó con ~ 5 ml de 0,2 M HCl (aq), se ajustó el pH a ~ 10, se diluyó con salmuera, y tres veces se extrajo en DCM. La purificación HPLC (Acetonitrilo: agua, 0,1% de TFA) proporcionó el Compuesto **19**. **¹H-NMR** (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,43 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,39-7,30 (m, 1H), 6,81 (q, J = 8,1 Hz, 2H), 4,89 (dd, J = 11,6, 3,8 Hz, 1H), 4,69 (s, 1H), 4,64 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 4,26 (dd, J = 12,6, 3,8 Hz, 1H), 3,91 (t, J = 12,1 Hz, 1H), 3,20 a 3,10 (m, 2H), 3,06 (s, 2H), 2,14 a 2,2 (m, 1H), 1,96-1,81 (m, 2H), 1,81-1,70 (m, 1H). **LCMS-ESI⁺** (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₁H₂₀F₂N₄O₄: 431,15; encontrado: 431,2.

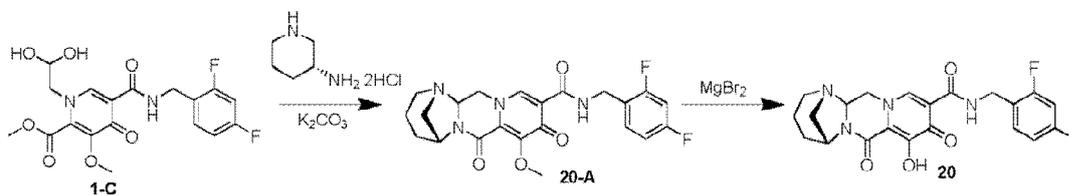
Ejemplo 20

Preparación del compuesto **20**

(1S,5R)-N-(2,4-difluorobenzilo)-8-hidroxi-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-1,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino [1,2-a] [1,3] diazepina-10-carboxamida



20



Pasos 1 y 2

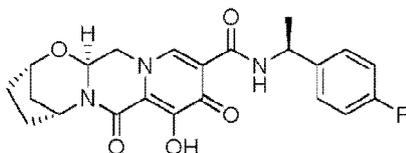
Metil 5-(2,4-difluorobenzilcarbamoil)-1-(2,2-dihidroxietyl)-3-metoxi-4-oxo-1,4-dihidropiridina-2-carboxilato (**1-C**, 103,3 mg, 0,25 mmol) se trató con acetonitrilo (1,9 ml), ácido acético (0,1 ml), carbonato potásico (159,8 mg, 1,16 mmol), y (R) de dihidrocloruro de piperidina-3-amina (90 mg, 0,52 mmol). La mezcla de reacción se selló y se calentó a 90°C. Después de 40 minutos, la mezcla de reacción se enfrió y se repartió entre salmuera y diclorometano. La fase acuosa se extrajo tres veces con diclorometano y se combinaron las fases orgánicas combinadas, se secaron sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se disolvió en acetonitrilo (2 ml) y se añadió bromuro de magnesio (96,5 mg, 0,52 mmol). La mezcla se volvió a sellar y se calentó a 50°C. Después de 80 minutos, la mezcla de reacción se inactivó con ~ 5 ml de HCl 0,2 M (aq), el pH ajustado a -10, se diluyó con salmuera, y tres veces se extrajo en DCM. La purificación HPLC (acetonitrilo: agua, 0,1% de TFA) proporcionó el Compuesto **20**. **¹H-NMR** (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,35 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,45-7,33 (m, 1H), 7,29 a 7,18 (m, 1H), 7,05 (td, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 5,06 (dd, J = 11,4, 3,5 Hz, 1H), 4,56-4,47 (m, 3H), 4,44 (s, 1H), 4,05 (t, J = 11,8 Hz, 1H), 3,07-2,89 (m, 4H), 1,85 -1,73 (m, 3H), 1,54-1,46 (m, 1H). **LCMS-ESI⁺** (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₁H₂₀F₂N₄O₄: 431,15; encontrado: 431,2.

Ejemplo 21

Preparación del compuesto **21**

(2S,5R,13aS)-N-((S)-1-(4-fluorofenilo)etilo)-8-hidroxi-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido [1',2':4,5] pirazino [2,1-b] [1,3] oxazepina-10-carboxamida

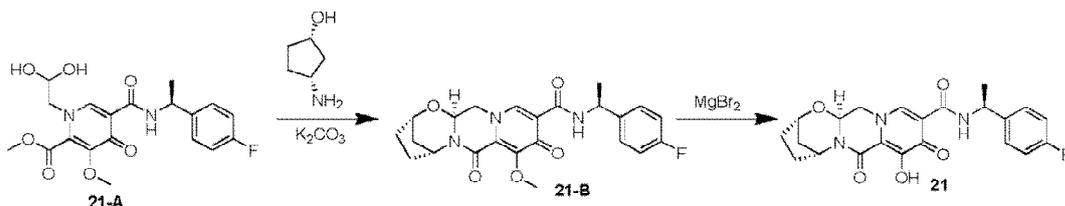
5



21

10

15



20

Pasos 1 y 2

25

(S)-metil 1-(2,2-dihidroxi-etil)-5-(1-(4-fluorofenil)etilcarbamoil)-3-metoxi-4-oxo-1,4-dihidropiridina-2-carboxilato de etilo (21 -A, 1 ml, solución 0,23 M en 19: 1 acetonitrilo: ácido acético, preparados de acuerdo con (R) metil 1-(2,2-yetilo dihydrox)-5-(1-(4-fluorofenil)etilcarbamoil)-3-metoxi-4-oxo-1,4-dihidropiridina-2-carboxilato de etilo **9-A** del Ejemplo 9 usando (S)-1-(4-fluorofenil)etanamina en lugar de (R)-1-(4-fluorofenil)etanamina se trató con (1S,3R)-3-nocyclopentanol AMI- (62 mg, 0,61 mmol) y carbonato de potasio (34 mg, 0,25 mmol). La mezcla de reacción se selló y se calentó a 90°C. Después de 60 minutos, la mezcla de reacción se enfrió se repartió entre salmuera y diclorometano. La fase acuosa se extrajo tres veces con diclorometano y se combinaron las fases orgánicas combinadas, se secaron sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró. El producto en bruto se disolvió en acetonitrilo (2 ml) y se añadió bromuro de magnesio (74 mg, 0,4 mmol). La mezcla se volvió a sellar y se calentó a 50°C. Después de 100 minutos, la mezcla de reacción se inactivó con 0,2 M HCl (aq), se diluyó con salmuera, y tres veces se extrajo en DCM. la purificación por HPLC(acetonitrilo: agua, 0,1% de TFA) proporcionó el Compuesto **21**. **¹H-NMR** (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,42 (br s, 1H), 10,45 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,36 (dd, J = 8,6, 5,5 Hz, 2H), 7,14 (t, J = 8,9 Hz, 2H), 5,42 (dd, J = 9,6, 4,2 Hz, 1H), 5,15 a 5,4 (m, 2H), 4,72-4,55 (m, 2H), 4,02 (dd, J = 12,7, 9,7 Hz, 1H), 1,97-1,89 (m, 4H), 1,82 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 1,56 (dt, J = 11,9, 3,3 Hz, 1H), 1,43 (d, J = 6,9 Hz, 3H). **LCMS-ESI⁺** (m/z): [M⁺H]⁺ calculado para C₂₂H₂₂FN₃O₅: 428,16; encontrado: 428,1.

35

40

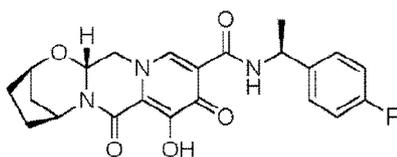
Ejemplo 22

Preparación del compuesto **22**

45

(2R,5S,13aR)-N-((S)-1-(4-fluorofenilo)etilo)-8-hidroxi-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido [1',2':4,5] pirazino [2,1-b] [1,3] oxazepina-10-carboxamida

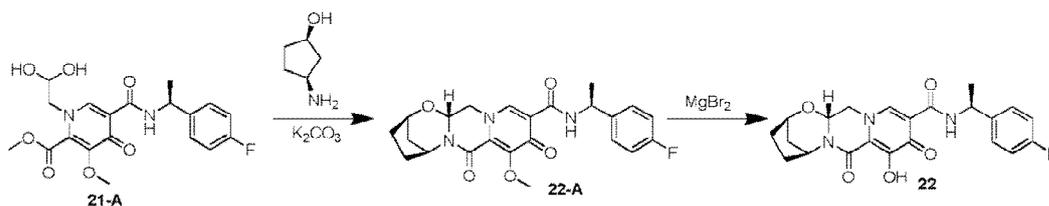
50



22

55

60



65

Pasos 1 y 2

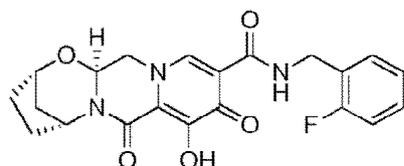
(S)-metil 1-(2,2-dihidroxietil)-5-(1-(4-fluorofenil)etilcarbamoil)-3-metoxi-4-oxo-1,4-dihidropiridina-2-carboxilato de etilo (**21-A**, 1 ml, solución 0,23 M en 19:1 acetonitrilo: ácido acético) se trató con (1R,3S)-3-aminociclopentanol (52 mg, 0,51 mmol) y carbonato de potasio (31 mg, 0,22 mmol). La mezcla de reacción se selló y se calentó a 90°C. Después de 60 minutos, la mezcla de reacción se enfrió se repartió entre salmuera y diclorometano. La fase acuosa se extrajo tres veces con diclorometano y se combinaron las fases orgánicas combinadas, se secaron sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró. El producto en bruto se disolvió en acetonitrilo (2 ml) y se añadió bromuro de magnesio (91 mg, 0,49 mmol). La mezcla se volvió a sellar y se calentó a 50°C. Después de 100 minutos, la mezcla de reacción se inactivó con 0,2 M HCl (aq), se diluyó con salmuera, y tres veces se extrajo en DCM. La purificación por HPLC (acetonitrilo: agua, 0,1% de TFA) proporcionó el compuesto **22**. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,44 (br s, 1H), 10,45 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,36 (dd, J = 8,5, 5,6 Hz, 2H), 7,14 (t, J = 8,9 Hz, 2H), 5,43 (dd, J = 9,6, 4,0 Hz, 1H), 05/15 a 05/06 (m, 2H), 4,66 (dd, J = 12,8, 3,9 Hz, 1H), 4,58 (s, 1H), 3,99 (dd, J = 12,6, 9,5 Hz, 1H), 1,93 (s, 4H), 1,82 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 1,56 (dt, J = 12,0, 3,0 Hz, 1H), 1,44 (d, J = 6,9 Hz, 3H). LCMS-ESI⁺ (m/z): [M⁺H]⁺ calculado para C₂₂H₂₂FN₃O₅: 428,16; encontrado: 428,1.

Ejemplo 23Preparación del compuesto **23**

(2S,5R,13aS)-N-(2-fluorobencil)-8-hidroxi-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido [1',2':4,5] pirazino [2,1-b] [1,3] oxazepina-10-carboxamida

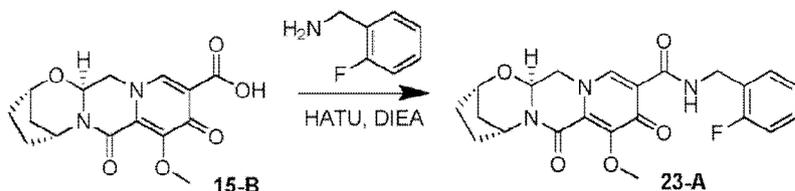
25

30

**23**

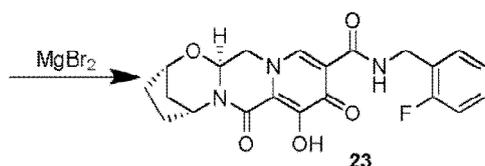
35

40



45

50

Pasos 1 y 2

55

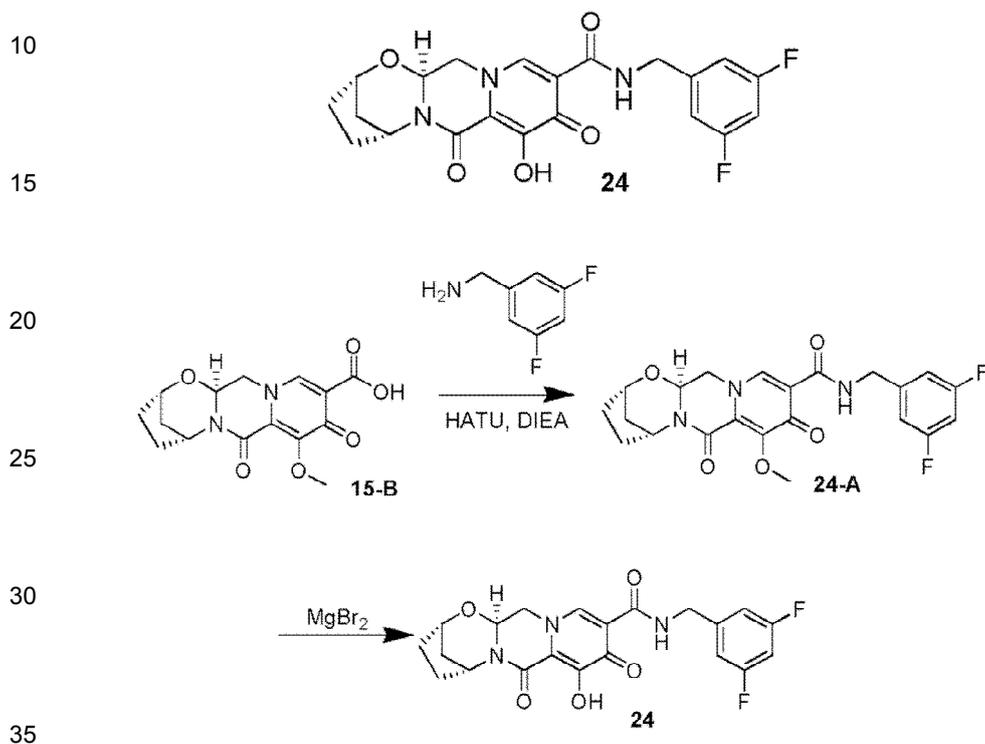
60

65

15-B (41 mg, 0,13 mmol) se trató con acetonitrilo (1 ml), (2-fluorofenil) metanamina (17 mg, 0,14 mmol), HATU (67 mg, 0,18 mmol), y N,N- diisopropiletilamina (DIPEA) (24 mg, 0,19 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante Se añadió un bromuro de horas y magnesio (47 mg, 0,26 mmol). La mezcla se selló y se calentó a 50°C. Después de 60 minutos, la mezcla de reacción se inactivó con 0,2 M HCl (aq), se diluyó con salmuera, y tres veces se extrajo en DCM. La purificación por HPLC (acetonitrilo: agua, 0,1% de TFA) proporcionó el Compuesto **23**. ¹H-NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,42 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,36 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,24 a 7,17 (m, 1H), 7,12-6,97 (m, 2H), 5,40-5,32 (m, 1H), 5,29 (t, J = 3,5 Hz, 1H), 4,67 (s, 3H), 4,28-4,20 (m, 1H), 4,06-3,95 (m, 1H), 2,20-1,96 (m, 4H), 1,95-1,84 (m, 1H), 1,59 (dt, J = 12,4, 3,3 Hz, 1H). LCMS-ESI⁺ (m/z): [M⁺H]⁺ calculado para C₂₁H₂₀FN₃O₅: 414,15; encontrado: 414,2.

Ejemplo 24Preparación del compuesto **24**

5 (2S,5R,3aS)-N-(3,5-difluorobencil)-8-hidroxi-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido pirazino [2,1-b] [1,3] oxazepina-10-carboxamida [1',2':4,5]

Pasos 1 y 2

40 **15-B** (44 mg, 0,14 mmol) se trató con acetonitrilo (1 ml), (3,5-difluorofenil) metanamina (32 mg, 0,23 mmol), HATU (54 mg, 0,14 mmol), y N,N-diisopropiletilamina (37 mg, 0,29 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora y bromuro de magnesio (57 mg, 0,31 mmol). La mezcla se selló y se calentó a 50°C. Después de 60 minutos, la mezcla de reacción se inactivó con 0,2 M HCl (aq), se diluyó con salmuera, y tres veces se extrajo en DCM. La purificación por HPLC (Acetonitrilo: agua, 0,1% de TFA) proporcionó el Compuesto **24**.

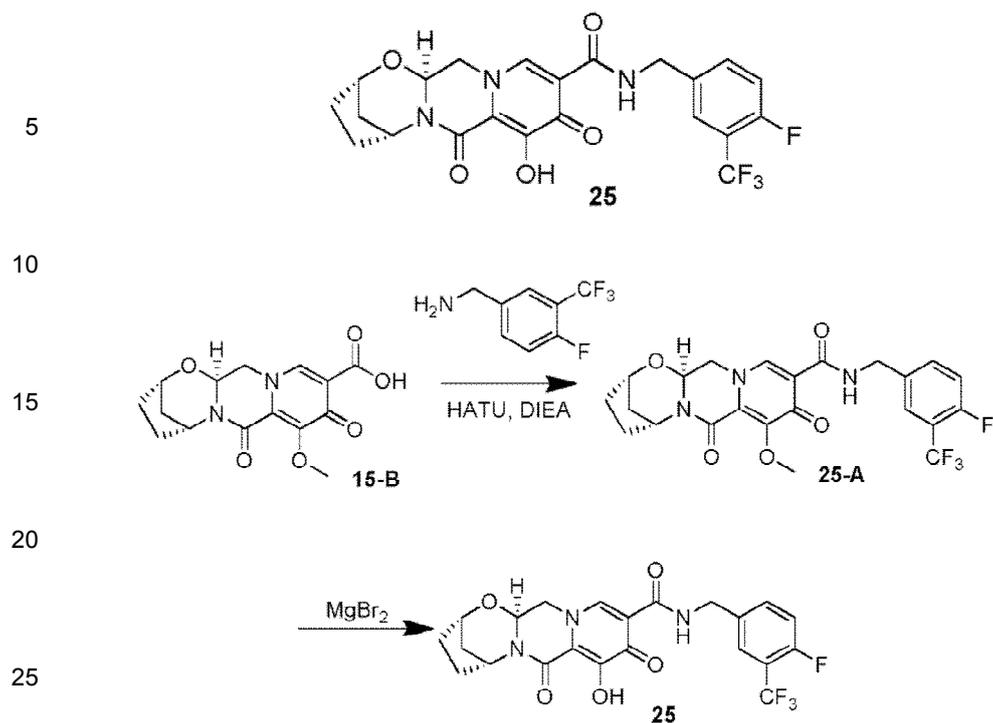
45 ¹H-NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,39 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 6,82 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 6,65 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 5,38 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 5,28 (s, 1H), 4,78-4,41 (m, 3H), 4,32 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 4,02 (t, J = 10,9 Hz, 1H), 2,30-1,97 (m, 4H), 1,97-1,81 (m, 1H), 1,59 (d, J = 12,3 Hz, 1H). LCMS-ESI⁺ (m/z): [M⁺H]⁺ calculado para C₂₁H₁₉F₂N₃O₅: 432,14; encontrado: 432,2.

Ejemplo 25Preparación del compuesto **25**

55 (2S,5R,3aS)-N-(4-fluoro-3-(trifluorometilo)benzyl)-8-hidroxi-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido [1',2':4,5] pirazino [2,1-b] [1,3] oxazepina-10-carboxamida

60

65



Pasos 1 y 2

30

15-B (43 mg, 0,13 mmol) se trató con acetonitrilo (1 ml), (4-fluoro-3- (trifluorometil) fenil) metanamina (29 mg, 0,15 mmol), HATU (62 mg, 0,16 mmol), y N,N-diisopropiletilamina (26 mg, 0,20 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora y se añadió bromuro magnesio (62 mg, 0,34 mmol). La mezcla se selló y se calentó a 50°C. Después de 60 minutos, la mezcla de reacción se inactivó con 0,2 M HCl (aq), se diluyó con salmuera, y tres veces se extrajo en DCM. La purificación por HPLC (acetonitrilo: agua, 0,1% de TFA) proporcionó el Compuesto **25**. **¹H-NMR** (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,44 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,56-7,38 (m, 2H), 7,06 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 5,30 (dd, J = 9,3, 3,5 Hz, 1H), 5,21 (s, 1H), 4,65-4,45 (m, 3H), 4,21 (dd, J = 12,8, 3,4 Hz, 1H), 3,95 (dd, J = 12,4, 9,7 Hz, 1H), 2,11-1,89 (m, 4H), 1,89-1,74 (m, 1H), 1,53 (dt, J = 12,4, 3,2 Hz, 1H). **LCMS-ESI⁺** (*m/z*): [M⁺H]⁺ calculado para C₂₂H₁₉F₄N₃O₅: 482,14; encontrado: 482,2.

35

40

Ejemplo 26

Preparación del compuesto 26

45 (2S,5R,3aS)-N-(4-cloro-3-fluorobenzilo)-8-hidroxi-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido [1',2':4,5] pirazino [2,1-b] [1,3] oxazepina-10-carboxamida

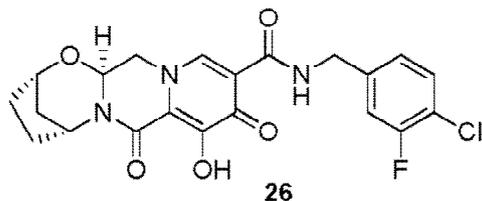
50

55

60

65

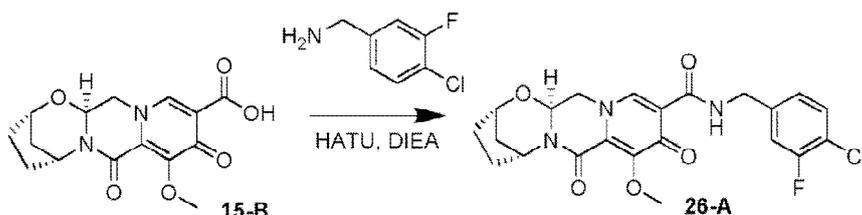
5



26

10

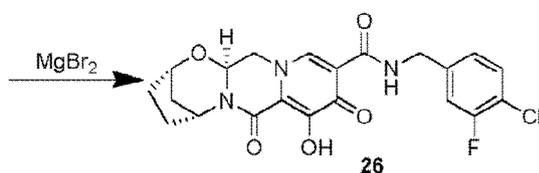
15



26-A

20

25



26

Pasos 1 y 2

30

15-B (41 mg, 0,13 mmol) se trató con acetonitrilo (1 ml), (4-cloro-3-fluorofenil) metanamina (40 mg, 0,25 mmol), HATU (60 mg, 0,16 mmol), y N,N-diisopropiletilamina (28 mg, 0,22 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora y se añadió un bromuro de magnesio (48 mg, 0,26 mmol). La mezcla se selló y se calentó a 50°C. Después de 60 minutos, la mezcla de reacción se inactivó con 0,2 M HCl (aq), se diluyó con salmuera, y tres veces se extrajo en DCM. La purificación por HPLC (acetonitrilo: agua, 0,1% de TFA) se proporcionó el Compuesto 26. **¹H-NMR** (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,41 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,24 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 7,13-6,90 (m, 2H), 5,30 (dd, J = 9,1, 3,2 Hz, 1H), 5,22 (s, 1H), 4,61 (s, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,20 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 3,95 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 2,11-1,90 (m, 4H), 1,90-1,76 (m, 1H), 1,53 (d, J = 12,2 Hz, 1H). **LCMS-ESI⁺** (m/z): $[M^+H]^+$ calculado para $C_{21}H_{19}ClFN_3O_5$: 448,11; encontrado: 448,2.

35

40

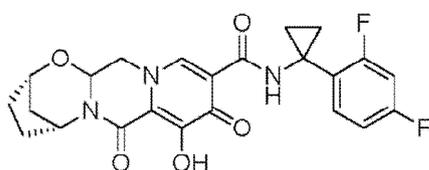
Ejemplo 27

Preparación del compuesto 27

45

(2S,5R)-N-(1-(2,4-difluorofenilo)ciclopropilo)-8-hidroxi-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido [1',2':4,5] pirazino [2,1-b] [1,3] oxazepina-10-carboxamida

50

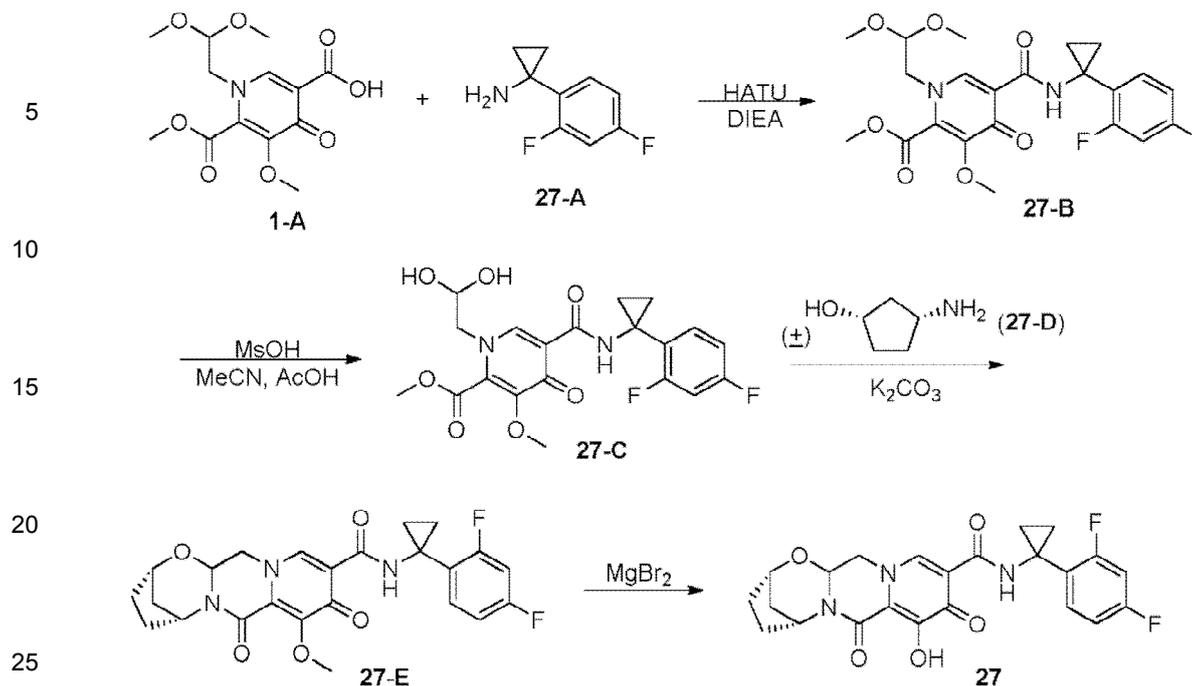


27

55

60

65

**Paso 1**

30 Una suspensión del compuesto **1-A** (1,004 g, 3,19 mmol), la amina **27-A** (688 mg, 3,35 mmol), y HATU (1,453 g 3,82 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml) se agitó en 0 se añadió °Cbaño como N,N-diisopropiletilamina (DIPEA) (2 ml, 11,48 mmol). Después de 1 hora a 0°C, la mezcla de reacción se concentró hasta un jarabe, se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con agua (2 x). Después de las fracciones acuosas se extrajeron con acetato de etilo (x 1), las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron (Na₂SO₄) y se concentró. El residuo se purificó mediante CombiFlash (120 g columna) utilizando acetato de etilo hexanos como eluyentes. El pico principal se combinó y se concentró para dar 1,082 g (73%) del producto **27-B**. Después de que el pico menor se combinó y se concentró, el residuo concentrado se disolvió en CH₂Cl₂ y se filtraron algunos materiales insolubles. El filtrado se concentró para obtener 361 mg (24%) del producto adicional **27-B**. **LCMS-ESI⁺** (*m/z*): [M⁺H]⁺ calculado para C₂₂H₂₅F₂N₂O₇: 467,16; encontrado: 467,1.

Paso 2 y 3

45 El compuesto **27-B** (81 mg, 0,174 mmol) se disolvió en una mezcla (1 ml) de acetonitrilo (22 ml), AcOH (2 ml), y ácido metanosulfónico (0,14 ml, 2,16 mmol) a temperatura ambiente y la solución resultante se agitó a 65°C durante 20 horas.

50 Después de la solución resultante se enfrió a temperatura ambiente, el aminoalcohol **27-D** (50 mg, racémica, 0,363 mmol), K₂CO₃ (50 mg, 0,362 mmol), y acetonitrilo (2 ml) se añadieron a la solución. La mezcla resultante se agitó en el baño de 65°C durante 1 hora. Después la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se acidificó con 1 N HCl (~ 2 ml), se diluyó con agua (~ 8 ml), y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x). Los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄), se concentraron y se purificaron por CombiFlash para obtener 67 mg (82%) del compuesto **27-E**. **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 10,53 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,60 (td, J = 8,5, 6,5 Hz, 1H), 6,85-6,57 (m, 2H), 5,33 (br, 1H), 5,26 (dd, J = 9,6, 3,9 Hz, 1H), 4,60 (t, J = 3,0 Hz, 1H), 4,18 a 4,6 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,92 (dd, J = 12,7, 9,6 Hz, 1H), 2,11-1,91 (m, 4H), 1,88-1,71 (m, 1H), 1,60-1,49 (m, 1H), 1,31 a 1,10 (m, 4H). **¹⁹F-NMR** (376,1 MHz, CDCl₃) δ -111,80 (q, J = 8,8 Hz, 1F), -112,05 (p, J = 7,9 Hz, 1F). **LCMS-ESI⁺** (*m/z*): [M⁺H]⁺ calculado para C₂₄H₂₄F₂N₃O₅: 472,17; encontrado: 472,1.

Paso 4

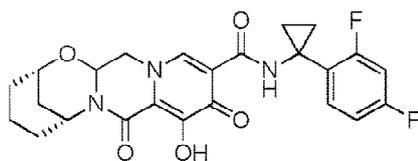
60 Una mezcla del compuesto **27-E** (67 mg, 0,142 mmol) y MgBr₂ (66 mg, 0,358 mmol) en MeCN (3 ml) se agitó a 50°C durante 30 minutos y se enfrió a 0°C antes del tratamiento con 1 N HCl (3 ml). Después la mezcla se diluyó con agua (~ 30 ml), el producto se extrajo con CH₂Cl₂ (x 3), y se secaron los extractos combinados (Na₂SO₄) y se concentró. El producto se purificó por HPLC preparativa y se liofilizó para obtener el producto **27** como una mezcla 1:1 con ácido trifluoroacético. **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 10,70 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,57 (q, J = 8,2 Hz, 1H), 6,91-6,56 (m, 2H), 5,31 (dt, J = 14,3, 4,0 Hz, 2H), 4,68 (s, 1H), 4,22 (dd, J = 13,2, 3,9 Hz, 1H), 3,99 (dd, J =

12,8, 9,3 Hz, 1H), 2,28-1,96 (m, 5H), 1,88 (ddt, J = 12,1, 8,6, 3,7 Hz, 1H), 1,71-1,49 (m, 1H), 1,38-1,11 (m, 4H). **¹⁹F-NMR** (376.1 MHz, CDCl₃) δ -76,37 (s, 3F), -111,6 ~ -111,75 (m, 2F). **LCMS-ESI⁺** (m/z): [M⁺H]⁺ calculado para C₂₃H₂₂F₂N₃O₅: 458,15; encontrado: 458,1.

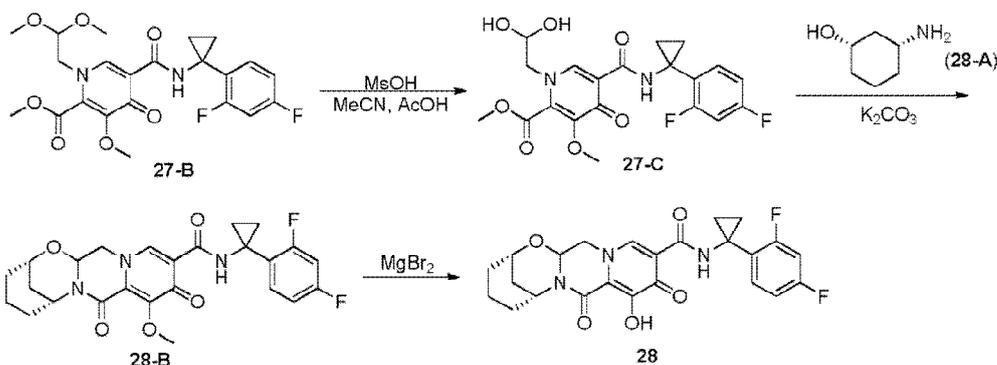
5 Ejemplo 28

Preparación del compuesto **28**

10 (2S,6R)-N-(1-(2,4-difluorofenilo)ciclopropilo)-9-hidroxi-8,10-dioxo-3,4,5,6,8,10,14,14a-octahidro-2H-2,6-metanopirido [1',2':4,5] pirazino [2,1-b] [1,3] oxazocina-11-carboxamida



28



Paso 1 y 2

40 El compuesto **27-B** (87 mg, 0,187 mmol) se disolvió en una mezcla (2 ml) de acetonitrilo (22 ml), AcOH (2 ml), y ácido metanosulfónico (0,14 ml, 2,16 mmol) a temperatura ambiente y la solución resultante se agitó a 65°C durante 20 horas.

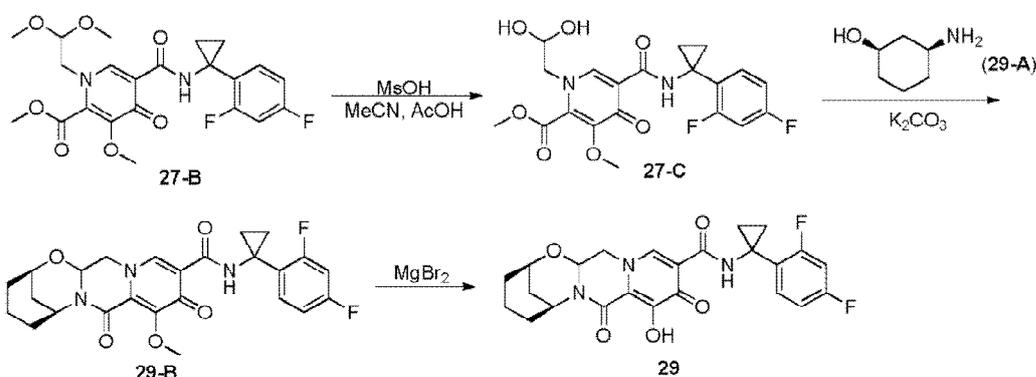
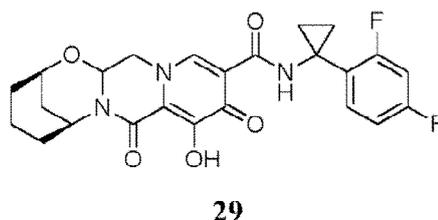
45 Después de la solución resultante se enfrió a temperatura ambiente, el aminoalcohol **28-A** (44 mg, racémica, 0,382 mmol) y acetonitrilo (2 ml) se añadieron a la solución. Después la mezcla resultante se agitó a 65°C para baño se añadieron 30 minutos, K₂CO₃ (41 mg, 0,297 mmol) y la mezcla se agitó a 65°C durante 21 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se acidificó con HCl 1 N (~ 2 ml), se diluyó con agua (~ 8 ml), y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x). Los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄), se concentraron y se purificaron por HPLC preparativa y la fracción que contiene el producto se liofilizó. Después de que el residuo se disolvió en acetato de etilo, la solución se lavó con NaHCO₃ saturado (x 1), se secó (Na₂SO₄), y se concentró para obtener 18 mg (20%) del compuesto **28-B** como una mezcla 1: 1 con ácido trifluoroacético. **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 10,54 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,63 (td, J = 8,6, 6,6 Hz, 1H), 6,76 (dddd, J = 21,9, 11,2, 8,7, 2,3 Hz, 2H), 5,39 (dd, J = 9,6, 3,7 Hz, 1H), 4,53-4,36 (m, 2H), 4,09 (dd, J = 12,8, 3,7 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,99 (dd, J = 12,7, 9,7 Hz, 1H), 2,41-2,20 (m, 2H), 1,84 (dtd, J = 19,7, 9,3, 8,8, 4,4 Hz, 2H), 1,74 (dd, J = 14,6, 2,5 Hz, 1H), 1,62-1,35 (m, 2H), 1,34-1,14 (m, 5H). **¹⁹F-NMR** (376.1 MHz, CDCl₃) δ -111,75 (q, J = 8,9 Hz, 1F), -112,01 (p, J = 7,9 Hz, 1F). **LCMS-ESI⁺** (m/z): [M⁺H]⁺ calculado para C₂₅H₂₆F₂N₃O₅: 486,18; encontrado: 486,2.

Paso 3

60 El compuesto **28-B** (18 mg, 0,037 mmol) se trató con MgBr₂ como se describe en paso 4 en la síntesis del compuesto 27-E para obtener el compuesto **28**. **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 10,66 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,59 (td, J = 8,5, 6,6 Hz, 1H), 6,89-6,60 (m, 2H), 5,51 (dd, J = 9,9, 4,0 Hz, 1H), 4,55 (s, 1H), 4,48 (t, J = 4,2 Hz, 1H), 4,21 (dd, J = 12,9, 4,1 Hz, 1H), 3,99 (dd, J = 12,8, 9,8 Hz, 1H), 2,56-2,35 (m, 1H), 2,14 (dd, J = 16,1, 5,9 Hz, 1H), 1,96-1,74 (m, 3H), 1,66-1,37 (m, 3H), 1,28 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 1,26 hasta 1,19 (m, 2H). **¹⁹F-NMR** (376.1 MHz, CDCl₃) δ -76,41 (s, 3F), -111,79 (m, 2F). **LCMS-ESI⁺** (m/z): [M⁺H]⁺ calculado para C₂₄H₂₃F₂N₃O₅: 472,17; encontrado: 472,1.

Ejemplo 29Preparación del compuesto **29**

(2R,6S)-N-(1-(2,4-difluorofenilo)ciclopropilo)-9-hidroxi-8,10-dioxo-3,4,5,6,8,10,14,14a-octahidro-2H-2,6-methanopirido [1',2':4,5] pirazino [2,1-b] [1,3] oxazocina-11-carboxamida

Pasos 1 y 2

El compuesto **29-B** (13 mg, 14%) se preparó a partir del compuesto **27-B** (87 mg, 0,187 mmol) y el aminoalcohol **29-A** (45 mg, 0,391 mmol) de una manera similar a la descrita en el paso 1 de la síntesis del compuesto **28-B**. **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 10,54 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,63 (td, J = 8,6, 6,6 Hz, 1H), 6,76 (dddd, J = 21,9, 11,2, 8,7, 2,3 Hz, 2H), 5,39 (dd, J = 9,6, 3,7 Hz, 1H), 4,53-4,36 (m, 2H), 4,09 (dd, J = 12,8, 3,7 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,99 (dd, J = 12,7, 9,7 Hz, 1H), 2,41-2,20 (m, 2H), 1,84 (dtd, J = 19,7, 9,3, 8,8, 4,4 Hz, 2H), 1,74 (dd, J = 14,6, 2,5 Hz, 1H), 1,62-1,35 (m, 2H), 1,34-1,14 (m, 5H). **¹⁹F-NMR** (376.1 MHz, CDCl₃) δ -111,75 (q, J = 8,9 Hz, 1F), -112,01 (p, J = 7,9 Hz, 1F). **LCMS-ESI⁺** (m/z): [M⁺H]⁺ calculado para C₂₅H₂₆F₂N₃O₅: 486,18; encontrado: 486,2.

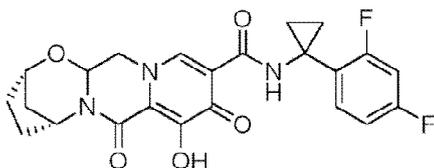
Paso 3

El compuesto **29** se preparó a partir del compuesto **29-B** de una manera similar a la descrita en el paso 2 de la síntesis del compuesto **16**. **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 10,66 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,59 (td, J = 8,5, 6,6 Hz, 1H), 6,89-6,60 (m, 2H), 5,51 (dd, J = 9,9, 4,0 Hz, 1H), 4,55 (s, 1H), 4,48 (t, J = 4,2 Hz, 1H), 4,21 (dd, J = 12,9, 4,1 Hz, 1H), 3,99 (dd, J = 12,8, 9,8 Hz, 1H), 2,56-2,35 (m, 1H), 2,14 (dd, J = 16,1, 5,9 Hz, 1H), 1,96-1,74 (m, 3H), 1,66-1,37 (m, 3H), 1,28 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 1,26 a 1,19 (m, 2H). **¹⁹F-NMR** (376.1 MHz, CDCl₃) δ -76,41 (s, 3F), -111,79 (m, 2F). **LCMS-ESI⁺** (m/z): [M⁺H]⁺ calculado para C₂₄H₂₃F₂N₃O₅: 472,17; encontrado: 472,1.

Ejemplo 30Preparación del compuesto **30**

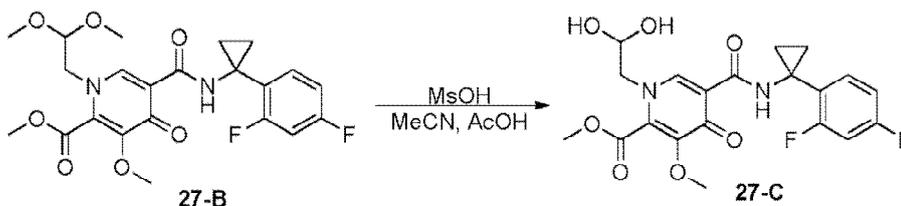
(2S,5R,13aS)-N-(1-(2,4-difluorofenilo)ciclopropilo)-8-hidroxi-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido [1',2':4,5] pirazino [2,1-b] [1,3] oxazepina-10-carboxamida

5

**30**

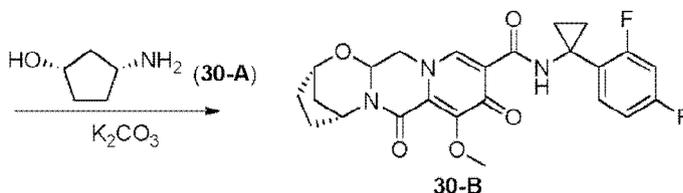
10

15

**27-B****27-C**

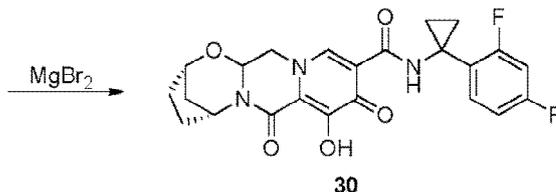
20

25

**30-B**

30

35

**30****Paso 1 y 2**

40

45

50

El compuesto **27-B** (150 mg, 0,322 mmol) se disolvió en acetonitrilo (2 ml), AcOH (0,2 ml) y ácido metanosulfónico (0,007 ml, 0,108 mmol) a temperatura ambiente y la solución resultante se agitó a 65°C durante 20 horas. Después la solución resultante se enfrió a temperatura ambiente, el aminoalcohol **30-A** (72,1 mg, quiral, 0,713 mmol), K₂CO₃ (89,4 mg, 0,647 mmol), y acetonitrilo (2 ml) se añadieron a la solución. La mezcla resultante se agitó a 65°C durante 0,5 horas. Después la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se acidificó con HCl 1 N (~ 3 ml), se diluyó con agua (~ 12 ml), y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x). Los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄), se concentraron y se purificaron por CombiFlash para obtener 128 mg (84%) del compuesto **30-B**. **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 10,52 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,61 (td, J = 8,6, 6,6 Hz, 1H), 6,85-6,65 (m, 2H), 5,33 (t, J = 4,1 Hz, 1H), 5,25 (dd, J = 9,5, 3,9 Hz, 1H), 4,61 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 4,18 a 4,8 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,99-3,87 (m, 1H), 2,12-1,91 (m, 4H), 1,85-1,69 (m, 1H), 1,55 (ddd, J = 12,3, 4,1, 2,8 Hz, 1H), 1,31 a 1,14 (m, 4H). **¹⁹F-NMR** (376,1 MHz, CDCl₃) δ -111,79 (q, J = 8,8 Hz, 1F), -112,05 (p, J = 7,9 Hz, 1F). **LCMS-ESI⁺** (m/z): [M⁺H]⁺ calculado para C₂₄H₂₄F₂N₃O₅: 472,17; encontrado: 472,2.

Paso 3

55

60

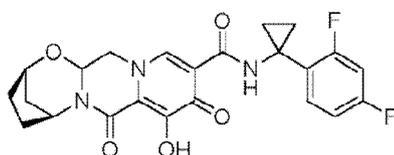
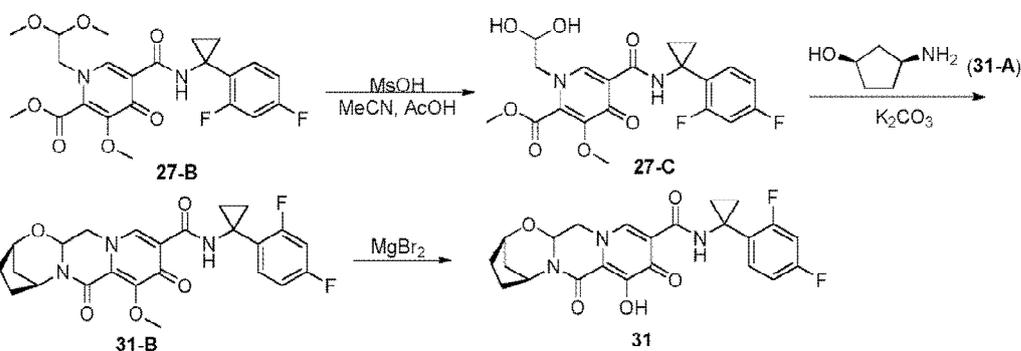
Una mezcla del compuesto **30-B** (128 mg, 0,272 mmol) y MgBr₂ (130 mg, 0,706 mmol) en MeCN (5 ml) se agitó a 50°C durante 30 minutos y se enfrió a 0°C antes del tratamiento con 1 N HCl (4 ml). Después de la mezcla se diluyó con agua, el producto se extrajo con CH₂Cl₂ (x 3), y se secaron los extractos combinados (Na₂SO₄) y se concentró. El producto se purificó por CombiFlash para obtener el producto **30**. **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 12,27 (s, 1H), 10,52 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,61 (td, J = 8,6, 6,6 Hz, 1H), 6,96-6,54 (m, 2H), 5,36-5,23 (m, 2H), 4,66 (t, J = 3,1 Hz, 1H), 4,18 a 4,6 (m, 1H), 3,94 (dd, J = 12,8, 9,4 Hz, 1H), 2,20-1,95 (m, 4H), 1,89 (td, J = 11,4, 9,8, 6,7 Hz, 1H), 1,70-1,54 (m, 1H), 1,32-1,15 (m, 4H). **¹⁹F-NMR** (376,1 MHz, CDCl₃) δ -111,87 (q, J = 8,9 Hz, 1F), -112,21 (p, J = 7,9 Hz, 1F). **LCMS-ESI⁺** (m/z): [M⁺H]⁺ calculado para C₂₃H₂₂F₂N₃O₅: 458,15; encontrado: 458,2.

65

Ejemplo 31

Preparación del compuesto **31**

(2R,5S)-N-(1-(2,4-difluorofenilo)ciclopropilo)-8-hidroxi-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido [1',2':4,5] pirazino [2,1-b] [1,3] oxazepina-10-carboxamida

**31**Paso 1 y 2

El compuesto **31-B** (123 mg, 81%) se preparó a partir del compuesto **27-B** (150 mg, 0,322 mmol) y el aminoalcohol **31-A** (70,3 mg, 0,695 mmol) de una manera similar a la descrita en el paso 1 y 2 de la síntesis del compuesto **30-B**. **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 10,52 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,62 (td, J = 8,6, 6,6 Hz, 1H), 6,91-6,63 (m, 2H), 5,33 (t, J = 4,1 Hz, 1H), 5,25 (dd, J = 9,5, 3,9 Hz, 1H), 4,61 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 4,14 a 4,7 (m, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,93 (dd, J = 12,7, 9,5 Hz, 1H), 2,12-1,91 (m, 4H), 1,85-1,69 (m, 1H), 1,55 (ddd, J = 12,3, 4,1, 2,8 Hz, 1H), 1,31-1,14 (m, 4H). **¹⁹F-NMR** (376.1 MHz, CDCl₃) δ -111,79 (q, J = 9,2, 8,7 Hz, 1F), -112,03 (h, J = 8,1, 7,5 Hz, 1F). **LCMS-ESI⁺** (m/z): [M⁺H]⁺ calculado para C₂₄H₂₄F₂N₃O₅: 472,17; encontrado: 472,1.

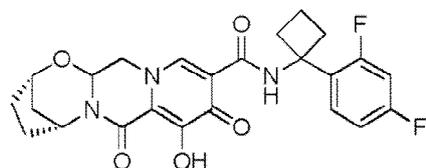
Paso 3

El compuesto **31** se preparó a partir del compuesto **31-B** de una manera similar a la descrita en el paso 3 de la síntesis del compuesto **30**. **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 12,26 (s, 1H), 10,49 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,58 (td, J = 8,6, 6,5 Hz, 1H), 6,90-6,56 (m, 2H), 5,32 (dd, J = 9,4, 4,1 Hz, 1H), 5,27 a 5,22 (m, 1H), 4,64 (t, J = 3,1 Hz, 1H), 4,11 (dd, J = 12,8, 4,0 Hz, 1H), 4,01-3,79 (m, 1H), 2,28-1,95 (m, 4H), 1,95-1,80 (m, 1H), 1,71 (m, 1H), 1,56 (m, 1H), 1,42-1,08 (m, 4H). **¹⁹F-NMR** (376.1 MHz, CDCl₃) δ -111,95 (q, J = 8,9 Hz, 1F), -112,22 (p, J = 7,9 Hz, 1F). **LCMS-ESI⁺** (m/z): [M⁺H]⁺ calculado para C₂₃H₂₂F₂N₃O₅: 458,15; encontrado: 458,1.

Ejemplo 32Preparación del compuesto **32**

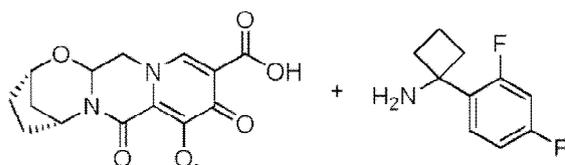
(2S,5R)-N-(1-(2,4-difluorofenilo)cyclobutyl)-8-hidroxi-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido [1',2':4,5] pirazino [2,1-b] [1,3] oxazepina-10-carboxamida

5

**32**

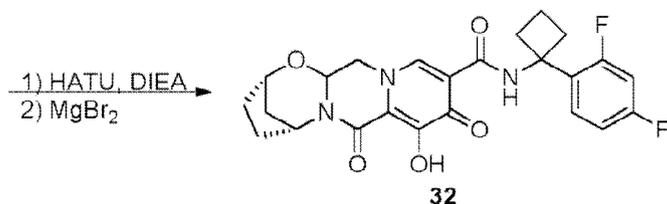
10

15

**32-A****32-B**

20

25

**32**

30

35

Una solución del compuesto **32-A** (22,2 mg, 0,069 mmol), el compuesto **32-B** (18,7 mg, 0,102 mmol), y HATU (43 mg, 0,113 mmol) en CH_2Cl_2 (2 ml) se agitó a temperatura ambiente como N,N-diisopropiletilamina (DIPEA) (0,075 ml, 0,431 mmol). Después de 30 minutos, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua (x 2). Después de las fracciones acuosas se extrajeron con EA (x 1), las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron, se concentraron y se secaron en vacío.

40

45

Una mezcla del producto bruto anterior y MgBr_2 (35 mg, 0,190 mmol) en MeCN (2 ml) se agitó a 50°C durante 1 hora y se enfrió a 0°C antes de ser tratada con HCl 1 N (~ 1 ml). La solución resultante se diluyó con agua, y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x). Los extractos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El producto se purificó por HPLC preparativa y se liofilizó para obtener el compuesto **32**. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 10,87 (s, 1H), -9,3 (br, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,50 (td, J = 8,7, 6,3 Hz, 1H), 6,89-6,78 (m, 1H), 6,72 (ddd, J = 11,2, 8,9,2,6 Hz, 1H), 5,48-5,12 (m, 2H), 4,72-4,60 (m, 1H), 4,22 (dd, J = 13,0, 4,1 Hz, 1H), 3,98 (dd, J = 12,9, 9,4 Hz, 1H), 2,68 (m, 4H), 2,33-1,98 (m, 6H), 1,90 (m, 2H), 1,60 (ddd, J = 12,4, 4,1,2,7 Hz, 1H). $^{19}\text{F-NMR}$ (376,1 MHz, CD_3CN) δ -76,39 (s, 3F), -110,50 (q, J = 9,2 Hz, 1F), -112,65 (p, J = 7,8 Hz, 1F). **LCMS-ESI⁺** (m/z): $[\text{M}^+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5$: 472,17; encontrado: 472,0.

Ejemplo 33

50

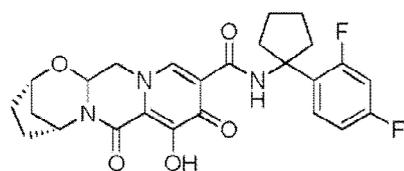
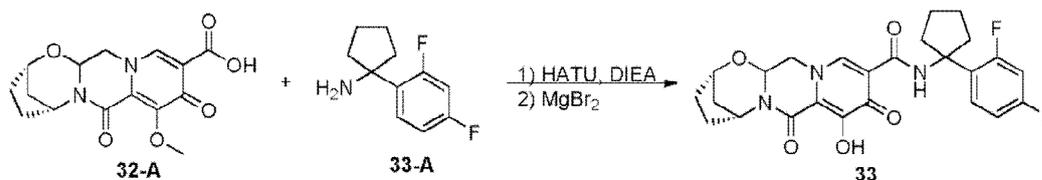
Preparación del compuesto **33**

(2S,5R)-N-(1-(2,4-difluorofenilo)cyclopentyl)-8-hidroxi-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido [1',2':4,5] pirazino [2,1-b] [1,3] oxazepina-10-carboxamida

55

60

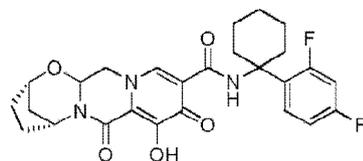
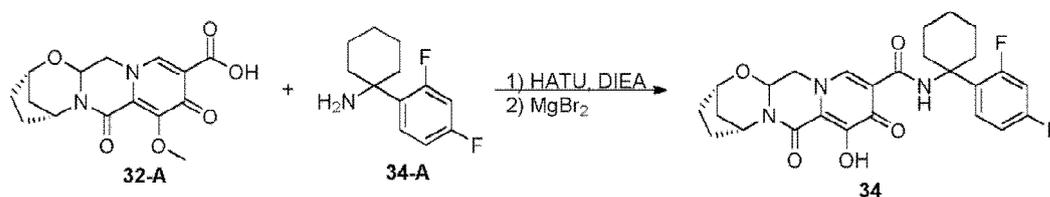
65

**33****32-A****33-A****33**

El compuesto **33** se obtuvo a partir del compuesto **32-A** y el compuesto **33-A** como se describe en la síntesis del compuesto **32**. **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 10,70 (s, 1H), -9,5 (br, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,43 (td, J = 8,9, 6,4 Hz, 1H), 6,85-6,76 (m, 1H), 6,72 (ddd, J = 11,5, 8,8, 2,6 Hz, 1H), 5,48-5,18 (m, 2H), 4,68 (t, J = 3,2 Hz, 1H), 4,26 (dd, J = 13,0, 4,1 Hz, 1H), 4,00 (dd, J = 13,0, 9,4 Hz, 1H), 2,72-2,45 (m, 2H), 2,22-1,96 (m, 6H), 1,96-1,75 (m, 5H), 1,60 (ddd, J = 12,5, 4,1, 2,7 Hz, 1H). **¹⁹F-NMR** (376,1 MHz, CD₃CN) δ -76,41 (s, 3F), -107,86 (q, J = 9,4 Hz, 1F), -113,13 (p, J = 8,0 Hz, 1F). **LCMS-ESI⁺** (m/z): [M⁺H]⁺ calculado para C₂₅H₂₆F₂N₃O₅: 486,18; encontrado: 485,9.

Ejemplo 34Preparación del compuesto **34**

(2S,5R)-N-(1-(2,4-difluorofenilo)ciclohexilo)-8-hidroxi-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido [1',2':4,5] pirazino [2,1-b] [1,3] oxazepina-10-carboxamida

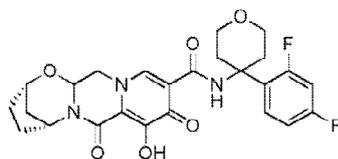
**34****32-A****34-A****34**

El compuesto **34** se obtuvo a partir del compuesto **32-A** y el compuesto **34-A** como se describe en la síntesis del compuesto **32**. **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 10,83 (s, 1H), -9,6 (br, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,37 (td, J = 9,0, 6,4 Hz, 1H), 6,97-6,76 (m, 1H), 6,69 (ddd, J = 11,9, 8,8, 2,7 Hz, 1H), 5,48-5,18 (m, 2H), 4,68 (t, J = 3,0 Hz, 1H), 4,28 (dd, J = 13,1, 4,1 Hz, 1H), 4,03 (dd, J = 13,0, 9,4 Hz, 1H), 2,60 (d, J = 13,1 Hz, 2H), 2,29-1,96 (m, 4H), 1,95-1,77 (m, 4H), 1,77-1,65 (m, 4H), 1,61 (ddd, J = 12,5, 4,1, 2,7 Hz, 1H), 1,30 (br, 1H). **¹⁹F-NMR** (376,1 MHz, CD₃CN) δ -76,41 (s, 3F), -107,86 (q, J = 9,4 Hz, 1F), -113,13 (p, J = 8,0 Hz, 1F). **LCMS-ESI⁺** (m/z): [M⁺H]⁺ calculado para C₂₆H₂₈F₂N₃O₅: 500,20; encontrado: 500,0.

Ejemplo 35Preparación del compuesto **35**

(2S,5R)-N-(4-(2,4-difluorofenilo)tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-8-hidroxi-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido [1',2':4,5] pirazino [2,1-b] [1,3] oxazepina-10-carboxamida

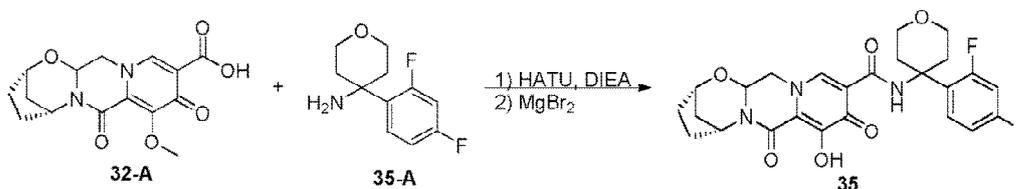
5



35

10

15



20

25

El compuesto **35** se obtuvo a partir del compuesto **32-A** y el compuesto **35-A** como se describe en la síntesis del compuesto **32**. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 10,95 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), -7,6 (br, 1H), 7,38 (td, $J = 9,0, 6,3$ Hz, 1H), 6,85 (td, $J = 8,4, 2,6$ Hz, 1H), 6,73 (ddd, $J = 11,7, 8,6, 2,6$ Hz, 1H), 5,32 (dt, $J = 14,4, 4,0$ Hz, 2H), 4,68 (t, $J = 3,1$ Hz, 1H), 4,24 (dd, $J = 13,0, 3,9$ Hz, 1H), 4,11-3,81 (m, 5H), 2,60 (d, $J = 13,7$ Hz, 2H), 2,33-2,17 (m, 2H), 2,18-1,97 (m, 4H), 1,87 (m, 1H), 1,61 (dt, $J = 12,5, 3,3$ Hz, 1H). $^{19}\text{F-NMR}$ (376,1 MHz, CD_3CN) δ -76,40 (s, 3F), -108,78 (q, $J = 10,3, 9,8$ Hz, 1F), -112,63 (p, $J = 8,0$ Hz, 1F). **LCMS-ESI⁺** (m/z): $[\text{M}^+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_6$: 502,18; encontrado: 502,0.

30

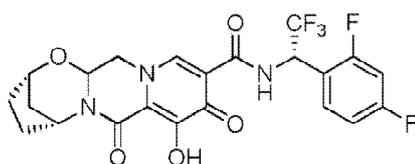
Ejemplo 36

35

Preparación del compuesto **36**

(2S,5R)-N-((S)-1-(2,4-difluorofenilo)-2,2,2-trifluoroetilo)-8-hidroxi-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-methanopirido [1',2':4,5] pirazino [2,1-b] [1,3] oxazepina-10-carboxamida

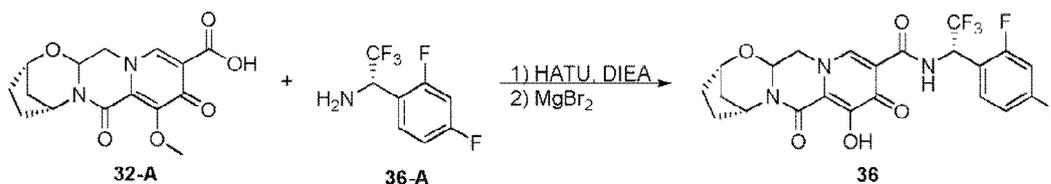
40



36

45

50



55

60

El compuesto **36** se obtuvo a partir del compuesto **32-A** y el compuesto **36-A** como se describe en la síntesis del compuesto **32**. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 11,31 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,65-7,44 (m, 1H), 6,95 (ddd, $J = 9,6, 5,6, 2,0$ Hz, 1H), 6,92-6,79 (m, 1H), 6,15 (h, $J = 7,4$ Hz, 1H), ~6 (br, 1H), 5,41 (dd, $J = 9,5, 4,0$ Hz, 1H), 5,31 (t, $J = 4,0$ Hz, 1H), 4,70 (s, 1H), 4,34 (dd, $J = 12,8, 3,9$ Hz, 1H), 4,05 (dd, $J = 12,9, 9,4$ Hz, 1H), 2,26-1,99

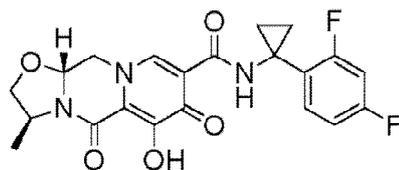
65

(m, 4H), 1,99-1,87 (m, 1H), 1,62 (dt, J = 12,6, 3,4 Hz, 1H). ¹⁹F-NMR (376.1 MHz, CDCl₃) δ -75,23 (t, J = 6,9 Hz, 3F), -76,33 (s, 3F), -108,31 (m, 1F), -112,30 (p, J = 8,0 Hz, 1F). LCMS-ESI⁺ (m/z): [M⁺H]⁺ calculado para C₂₂H₁₉F₅N₃O₅: 500,12; encontrado: 500,1.

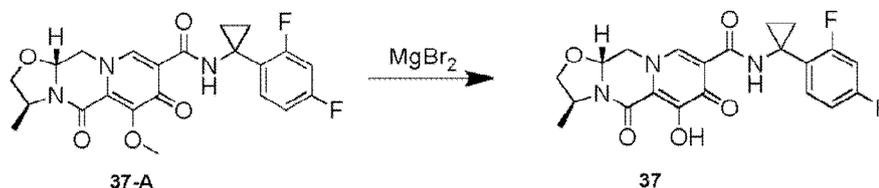
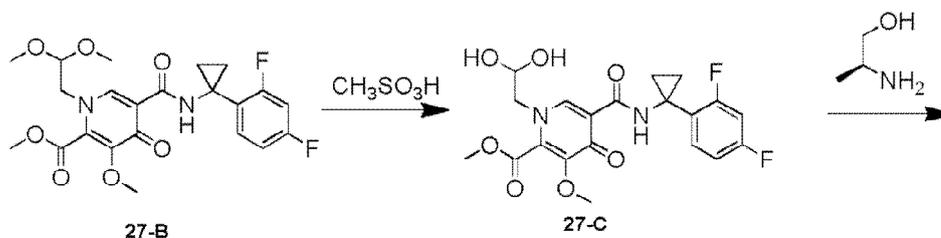
5 Ejemplo 37

Preparación del compuesto 37

10 (3S,11aR)-N-(1-(2,4-difluorofenilo)ciclopropilo)-6-hidroxi-3-metilo-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahidroxazolo[3,2-a]pirido [1,2-d] pirazina-8-carboxamida



37



Paso 1

45 Metil 5-(1-(2,4-difluorofenil) ciclopropilcarbamoil)-1-(2,2-dimetoxietil)-3-metoxi-4-oxo-1,4-dihidro-piridina-2-carboxilato de etilo (27-B, 0,150 g, 0,32 mmol) en acetonitrilo (1,5 ml) y ácido acético (0,2 ml) se trató con ácido metanosulfónico (0,05 ml), sellado con un tapón amarillo, y se calienta a 70°C. Después de 16 horas, la mezcla se enfrió para proporcionar una solución cruda de 5-(1-(2,4-difluorofenil) ciclopropilcarbamoil)-1-(2,2-dihidroxietil)-3-metoxi-4-oxo-1,4-dihidropiridina-2-carboxilato de etilo 27-C. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M⁺H]⁺ calculado para C₁₈H₁₉F₂N₂O₇: 439; encontrado: 439.

Pasos 2 y 3

55 Metil 5-(1-(2,4-difluorofenil) ciclopropilcarbamoil)-1-(2,2-dihidroxietil)-3-metoxi-4-oxo-1,4-dihidro-piridina-2-carboxilato de etilo (27-C, 0,32 mmol, la mezcla en bruto de la etapa anterior) se disolvió en acetonitrilo (1,5 ml) y ácido acético (0,2 ml). (S) -2-aminopropano-1-ol (0,048 g, 0,64 mmol) y K₂CO₃ (0,088 g, 0,64 mmol) se añadieron a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se selló y se calentó a 70°C. Después de 3 horas, la mezcla de reacción se enfrió y se añadió bromuro de magnesio (0,081 g, 0,44 mmol). La mezcla se volvió a sellar y se calentó a 50°C. Después 10 minutos, la mezcla de reacción se enfrió a 0°C y el ácido 1 N clorhídrico (0,5 ml) se añadió. Luego la mezcla de reacción se diluyó con MeOH (2 ml). Después de la filtración, el producto bruto se purificó por Prep-HPLC (30-70% de acetonitrilo: agua, 0,1% de TFA) para dar el Compuesto 37 como una sal de TFA. ¹H-NMR (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,31 (s, 1H), 7,62 (td, J = 9,2, 8,7, 6,5 Hz, 1H), 7,02-6,78 (m, 2H), 5,53-5,20 (m, 1H), 4,68 (dd, J = 12,3, 4,2 Hz, 1H), 4,40 (dq, J = 19,1, 6,7 Hz, 2H), 3,98 (dd, J = 12,2, 10,0 Hz, 1H), 3,71 (dd, J = 8,3, 6,3 Hz, 1H), 1,41 (d, J = 6,1 Hz, 3H), 1,22 (s, 4H). ¹⁹F-NMR (376 MHz, Metanol-d₄) δ -113,66 a -113,95 (m, 1F), -113,94 a -

114,29 (m, 1F). **LCMS-ESI⁺** (*m/z*): [M⁺H]⁺ calculado para C₂₁H₂₀F₂N₃O₅: 432 .; encontrado: 432.

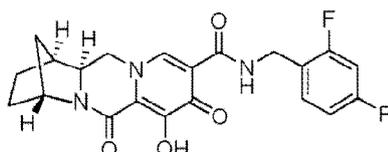
Ejemplo 38

5 Preparación del compuesto 38

(1S,4R,12aR)-N-(2,4-difluorobenzilo)-7-hidroxi-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahidro-1,4-methanodipirido[1,2-1',2'-d]pirazina-9-carboxamida a:

10

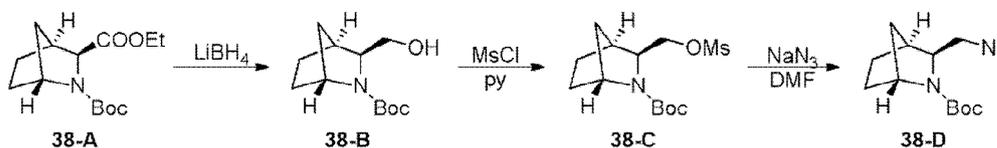
15



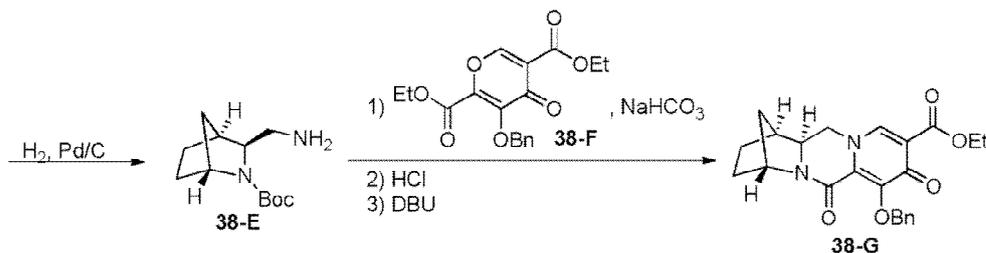
38

20

25

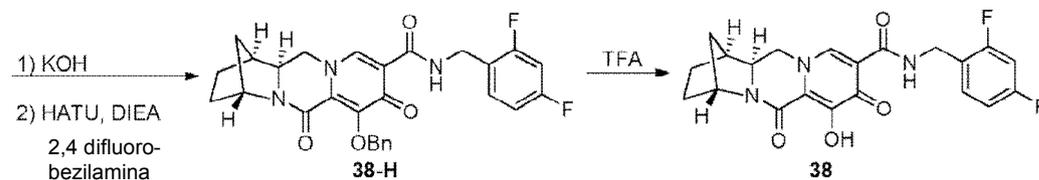


30



35

40



45 Paso 1

Una solución del compuesto **38-A** (1,562 mg, 5,799 mmol) (véase el ejemplo 41b en el documento WO 97/05139) en THF (10 ml) se agitó a -78°C como 2,0 M LiBH₄ en THF (3,2 ml) se añadió y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. Después de 3 horas, se añadió más 2,0 M LiBH₄ en THF (3,2 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 17,5 horas. Después la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y agua añadida lentamente, dos fases se separaron y la fracción acuosa separada se extrajo con acetato de etilo (1 x). Dos fracciones orgánicas se lavaron con agua (x 1), se combinaron, se secaron (Na₂SO₄) y se concentró. El residuo se purificó mediante CombiFlash (columna 40 g) usando hexanos-acetato de etilo como eluyentes para proporcionar el compuesto **38-B**. **¹H-NMR** (400 MHz, cloroformo-d) delta 4,11 (s, 1H), 3,65-3,52 (m, 2H), 3,45 (m, 1H), 2,32 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 2,20 (s, 1H), 1,75-1,64 (m, 2H), 1,61 (m, 2H), 1,49-1,41 (m, 1H), 1,47 (s, 9H), 1,28 a 1,23 (d, J = 10 Hz, 1H). **LCMS-ESI⁺** (*m/z*): [M⁺H]⁺ calculado para C₁₂H₂₂NO₃: 228,16; encontrado: 227,7.

60 Paso 2

Una solución del compuesto **38-B** (589 mg, 2,591 mmol) y NEt₃ (0,47 ml, 3,369 mmol) en CH₂Cl₂ (6 ml) se agitó a 0°C como MsCl (0,22 ml, 2,842 mmol) se añadió. Después de 1 hora a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua (x 2). Las fracciones acuosas se extrajeron con acetato de etilo (x 1), y se combinaron las fracciones orgánicas, se secan (Na₂SO₄) y se concentraron. El residuo se purificó por CombiFlash (columna de 40 g) usando hexanos-acetato de etilo como eluyentes para proporcionar el compuesto **38-C**. **¹H-NMR** (400 MHz, cloroformo-d) delta 4,39-4,28 (m, 1H), 4,16 (s, 0,4H), 4,06 (s, 0,6H), 3,98 (dd, J = 10,0, 8,7 Hz, 0,6H)

65

), 3,86 (t, J = 9,6 Hz, 0,4H), 3,51 (dd, J = 9,3, 3,7 Hz, 0,6H), 3,43 (dd, J = 9,3, 3,6 Hz, 0,4H), 3,02 (s, 3H), 2,59 (m, 1H), 1,82-1,58 (m, 4H), 1,51-1,44 (m, 9H), 1,41 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 1,31 (s, 0,6H), 1,29 (s, 0,4H).

Paso 3

5 Azida de sodio se añadió a una solución del compuesto **38-C** (769 mg, 2,518 mmol) en DMF (5 ml) (819 mg, 12,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 15 horas, a 80°C durante 5 horas, y a 100°C durante 19 horas. La mezcla de reacción se diluyó con solución de LiCl al 5% y se extrajo el producto con acetato de etilo (x 2). Después de las fracciones orgánicas se lavaron con agua (x 1), las dos fracciones orgánicas se combinaron, se secaron (Na₂SO₄) y se concentró. El residuo se purificó mediante CombiFlash (columna 40 g) usando hexanos-acetato de etilo como eluyentes para proporcionar el compuesto **38-D**. **¹H-NMR** (400 MHz, cloroformo-d) δ 4,16 (s, 0,4H), 4,06 (s, 0,6H), 3,61 (dd, J = 12,2, 3,6 Hz, 0,6H), 3,51 (dd, J = 12,1, 3,2 Hz, 0,4H), 3,38 (dd, J = 9,4, 3,4 Hz, 0,6H), 3,26 (dd, J = 9,8, 3,3 Hz, 0,4H), 3,06 (dd, J = 12,2, 9,4 Hz, 0,6 H), 3,01-2,92 (m, 0,4H), 2,48 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 1,82-1,57 (m, 4H), 1,46 (d, J = 3,0 Hz, 9H), 1,42 (m, 1H), 1,28 (m, 0,6H), 1,27 a 1.23 (m, 0,4H).

Paso 4

20 A una solución del compuesto **38-D** (507 mg, 2,009 mmol) en acetato de etilo (10 ml) y EtOH (10 ml) se añadió 10% Pd/C (52 mg). La mezcla de reacción se agitó en atmósfera de H₂ durante 1,5 horas. La mezcla se filtró a través de celite y el filtrado se concentró para proporcionar el compuesto crudo **38-E**. **LCMS-ESI⁺** (m/z): [M⁺H]⁺ calculado para C₁₂H₂₃N₂O₂: 227,18; encontrado: 226,8.

Paso 5

25 La mezcla de compuesto bruto **38-E** (206 mg, 0,910 mmol), el compuesto **38-F** (330 mg, 0,953 mmol), y NaHCO₃ (154 mg, 1,833 mmol) en agua (3 ml) y EtOH (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. Después la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (x 2), los extractos se lavaron con agua (x 1), combinada, se secó (Na₂SO₄), y se concentró para proporcionar el producto crudo piridina.

30 El residuo en bruto (388 mg) se disolvió en CH₂Cl₂ (4 ml) y 4 N HCl en dioxano (4 ml). Después de 1,5 horas, 4 N HCl adicional en dioxano se añadió (4 ml) y se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a sequedad, se coevaporó con tolueno (x 1) y se secó en vacío durante 30 minutos.

35 El residuo crudo y 1,8-diazabicycloundec-7-eno (DBU) (1,06 ml, 7,088 mmol) en tolueno (10 ml) se agitó a baño 110°C. Después de 30 minutos, la mezcla se concentró y el residuo se purificó mediante CombiFlash (columna 40 g) usando acetato de etilo-20% de MeOH/acetato de etilo como eluyentes para obtener el compuesto **38-G**. **¹H-NMR** (400 MHz, cloroformo-d) delta 8,03 (s, 1H), 7,68-7,58 (m, 2H), 7,36-7,27 (m, 3H), 5,53 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 5,11 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 4,93 (s, 1H), 4,43-4,30 (m, 2H), 3,89 (dd, J = 12,2, 3,3 Hz, 1H), 3,73 (t, J = 12,0 Hz, 1H), 3,59 (dd, J = 11,9, 3,3 Hz, 1H), 2,53 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 1,87-1,67 (m, 4H), 1,55 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 1,51-1,45 (m, 1H), 1,38 (t, J = 7,1 Hz, 3H). **LCMS-ESI⁺** (m/z): [M⁺H]⁺ calculado para C₂₃H₂₅N₂O₅: 409,18; encontrado: 409,2.

Paso 6

45 La mezcla de compuesto **38-G** (232 mg, 0,568 mmol) en THF (3 ml) y MeOH (3 ml) se agitó a temperatura ambiente en que se añadió 1 N de KOH (3 ml). Después de 1 hora, la mezcla de reacción se neutralizó con HCl 1 N (~ 3,1 ml), se concentró, y el residuo se concentró con tolueno (x 3). Después de que el residuo se secó en vacío durante 30 minutos, una suspensión del residuo en bruto, 2,4-difluorobencilamina (86 mg, 0,601 mmol), y HATU (266 mg, 0,700 mmol) se encontraban en CH₂Cl₂ (4 ml) y DMF (4 ml) se agitó a 0°C como N,N-diisopropiletilamina (DIPEA) (0,7 ml, 4,019 mmol). Después de 45 minutos, adicional 2,4-difluorobencilamina (86 mg, 0,559 mmol), HATU (266 mg, 0,700 mmol), y N,N-diisopropiletilamina (DIPEA) (0,7 ml, 4,019 mmol) se añadieron a temperatura ambiente. Después de 1,25 horas, la mezcla se concentró para eliminar la mayor parte de CH₂Cl₂, se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con LiCl al 5% (2 x). Después de las fracciones acuosas se extrajeron con acetato de etilo (x 1), las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron (Na₂SO₄) y se concentró. El residuo se purificó por CombiFlash (columna 40 g) usando acetato de etilo -20% de MeOH/acetato de etilo como eluyentes para proporcionar el compuesto **38-H**. **¹H-NMR** (400 MHz, cloroformo-d) delta 10,48 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,62-7,51 (m, 2H), 7,40-7,27 (m, 4H), 6,87-6,75 (m, 2H), 5,39 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 5,15 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,92 (s, 1H), 4,68-4,53 (m, 2H), 3,97 (dd, J = 12,5, 3,4 Hz, 1H), 3,77 (t, J = 12,2 Hz, 1H), 3,55 (dd, J = 12,1, 3,3 Hz, 1H), 2,53 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 1,88-1,62 (m, 4H), 1,59-1,42 (m, 2H). **¹⁹F-NMR** (376 MHz, cloroformo-d) δ -112,17 (q, J = 7,6 Hz, 1F), -114,79 (q, J = 8,6 Hz, 1F). **LCMS-ESI⁺** (m/z): [M⁺H]⁺ calculado para C₂₈H₂₆F₂N₃O₄: 506,19; encontrado: 506,2.

Paso 7

65 El compuesto **38-H** (240 mg, 0,475 mmol) se disolvió en TFA (3 ml) a temperatura ambiente durante 30 minutos, y la solución se concentró. El residuo se purificó mediante CombiFlash (columna 40 g) utilizando CH₂Cl₂

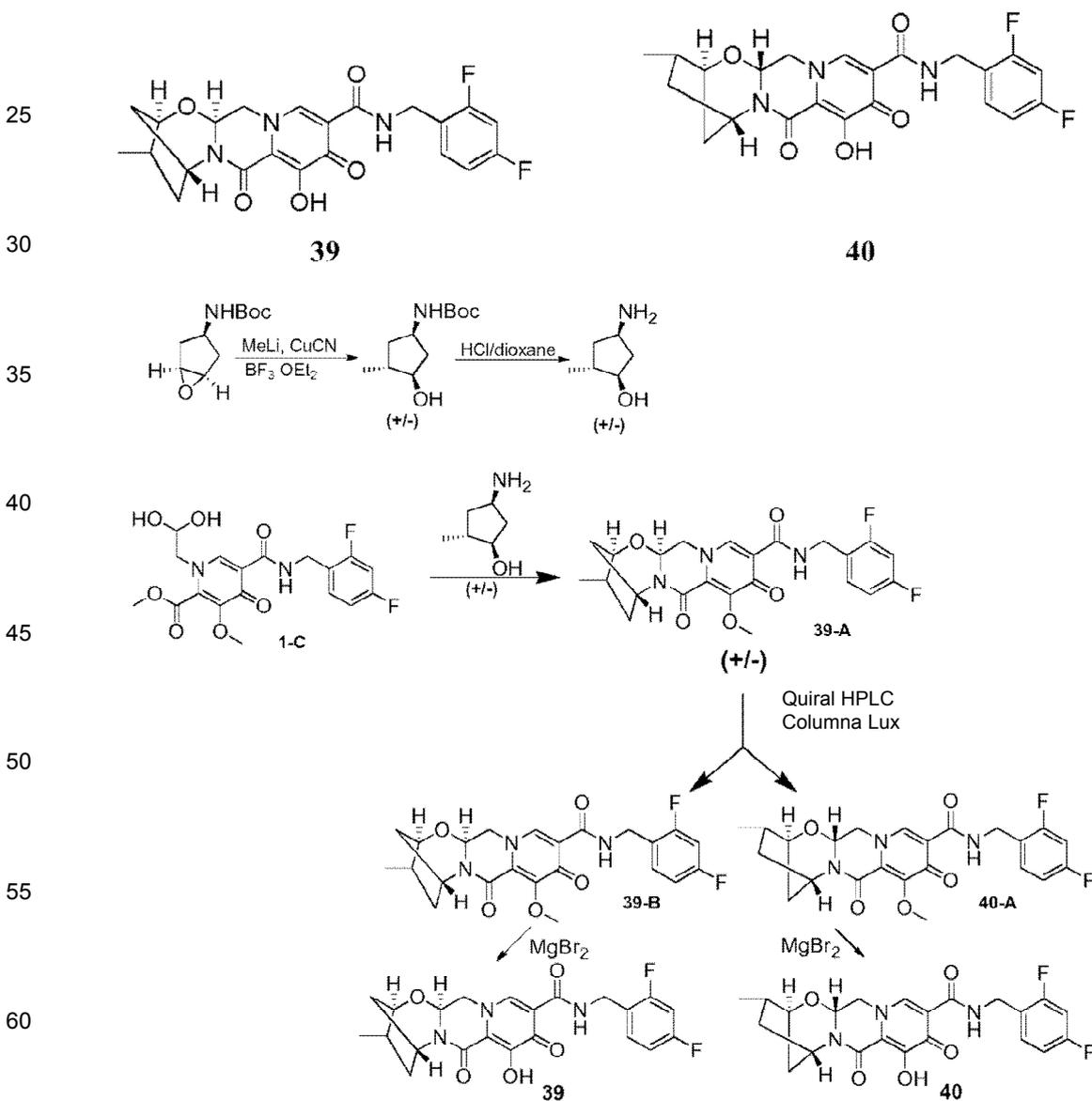
20% de MeOH en CH₂Cl₂ como eluyentes. Después de que las fracciones de producto reunidas se concentraron, el residuo se trituró en MeCN (~ 2 ml) a 0°C durante 15 minutos, y los sólidos se filtró y se lavó con MeCN. Los sólidos recogidos se secaron en vacío para proporcionar el compuesto **38**.

5 El filtrado se concentró, y el residuo se disolvió en MeCN (~ 1 ml) y agua (~ 1 ml) por calentamiento. La solución se enfrió lentamente a temperatura ambiente y luego en baño de hielo durante 15 minutos. Los sólidos se filtraron y se lavaron con MeCN y se secaron en vacío para proporcionar el compuesto adicional **38**. **¹H-NMR** (400 MHz, cloroformo-d) δ 11,68 (s, 1H), 10,42 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,41-7,31 (m, 1H), 6,86-6,73 (m, 2H), 4,90 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 4,71-4,53 (m, 2H), 4,07 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 3,90-3,67 (m, 2H), 2,68 (s, 1H), 2,01 (s, 1H), 1,97-1,80 (m, 3H), 1,80-1,62 (m, 2H). **¹⁹F-NMR** (376 MHz, cloroformo-d) δ -112,28 (m, 1F), -114,74 (m, 1F). **LCMS-ESI⁺** (*m/z*): [M⁺H]⁺ calculado para C₂₁H₁₉F₂N₃O₄: 416,14; encontrado: 416,3.

Ejemplos 39 y 40

15 Preparación de los compuestos **39** y **40**

(2R,3S,5R,13aS)-N-(2,4-difluorobencil)-8-hidroxi-3-metilo-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido [1',2':4,5] pirazino [2,1-b] [1,3] oxazepina-10-carboxamida **39** y (2S,3R, 5S, 13aR)-N-(2,4-difluorobencil)-8-hidroxi-3-metilo-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepina-10-carboxamida **40**



Paso 1

Cianuro cuproso se suspendió (290 mg, 3,27 mmol) en 3,3 ml de THF y se enfrió a -78°C. Se añadió una solución 1,6 M de MeLi (4,1 mL, 6,56 mmol) en éter dietílico gota a gota, se dejó que la solución de reacción se calentara a temperatura ambiente durante el transcurso de 2 horas, y volvió a enfriar a -78°C. Se añadió terc-butilo (1R,3R, 5S) -6-oxabicyclo [3.1.0] hexano-3- ilcarbamato de (330 mg, 1,66 mmol) gota a gota en 3,3 ml de THF, seguido de eterato de trifluoruro de boro de dietilo (0,25 ml, 1,99 mmol), se dejó calentar a -30°C durante 30 minutos, y se agitó entre -35°C y -25°C durante una hora. La solución de reacción se calentó a temperatura ambiente y se inactivó con una mezcla de NH₃ saturado (ac)/NH₄ (ac), se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró, se concentró y se purificó por SGC (0-10 % EtOH/DCM) para dar racémica de terc-butilo (1S, 3S, 4S)-3-hidroxi-4-metilciclopentilcarbamato. ¹H-NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 5,16 (s, 1H), 3,98 (s, 1H), 3,74 (q, J = 4,3 Hz, 1H), 3,65 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 2,23 (dt, J = 14,0, 7,0 Hz, 1H), 1,98 (dt, J = 13,3, 7,0 Hz, 1H), 1,89-1,79 (m, 1H), 1,58-1,44 (m, 1H), 1,38 (s, 9H), 1,18 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 0,91 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

Paso 2

Se añadió 3 ml de HCl/dioxano (4 M, 12 mmol) a una solución de terc-butilo racémico (1S, 3S, 4S)-3-hidroxi-4-metilciclopentilcarbamato (182 mg, 0,85 mmol) en 3 dioxano mL. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se concentró y dos veces perseguido con tolueno para dar racémicas (1S, 2S, 4S)-4-amino-2-metilciclopentanol.

Paso 3

Metil 5-(2,4-difluorobenzilcarbamoil)-1-(2,2-dihidroxiethyl)-3-metoxi-4-oxo-1,4-dihidropiridina-2-carboxilato (1-C, 310 mg, 0,75 mmol), racémico (1S, 2S, 4S)-4-amino-2-metilciclopentanol (115 mg, 0,76 mmol), y carbonato de potasio (232 mg, 1,68 mmol) se recogieron en 3,8 ml de acetonitrilo/0,2 ml acético ácido y se agitó a 90°C durante 2 horas, después de lo cual la mezcla de reacción se repartió entre DCM y salmuera, se extrajo la fase acuosa con DCM, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtró, se concentró y se purificó por SGC(0-10% EtOH/DCM) para proporcionar el producto intermedio **39-A**.

Paso 4

Intermedio **39-A** (190 mg) se separó por quiral Prep-HPLC en una columna de celulosa-Lux 2 usando 9: 1 ACN: Me-OH como eluyente para proporcionar intermedios **39-B** (pico primero eluyendo) y **40-A** (segundo pico de elución) en forma enantioenriched. Por intermedio **39-B**: (estereoquímica absoluta confirmada por cristalografía de la radiografía), **Chiral HPLC** tiempo de retención = 3,98 minutos (Lux celulosa-2 IC, 150 x 4,6 mm, 2 ml/min 9: 1 ACN: MeOH). Por intermedio **40-A**: (estereoquímica absoluta confirmada por cristalografía de la radiografía), **Chiral HPLC** tiempo de retención = 6,35 minutos (Lux celulosa-2 IC, 150 x 4,6 mm, 2 ml/min 9: 1 ACN: MeOH).

Paso 5a

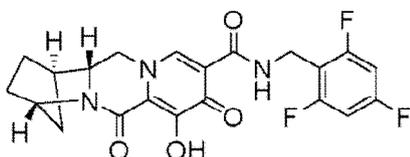
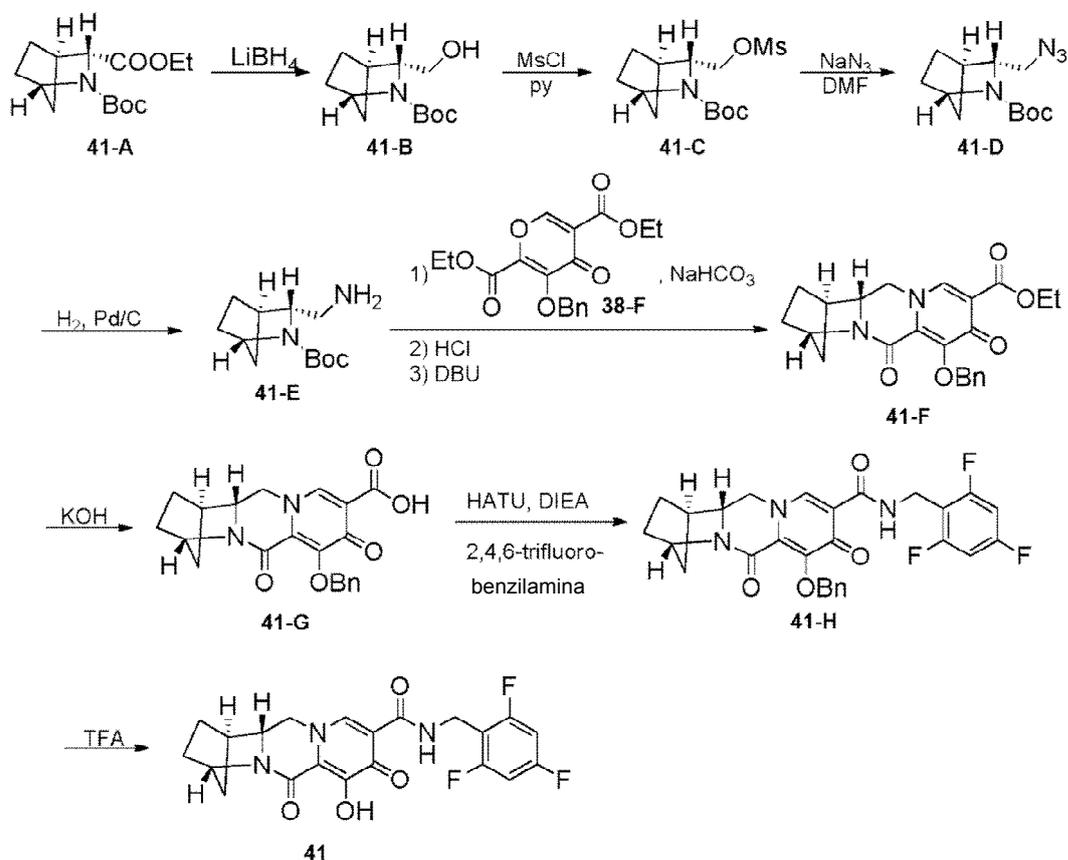
Se añadió bromuro de magnesio (68 mg, 0,37 mmol) a una solución de compuesto intermedio **39-B** (83 mg, 0,18 mmol) en 2 ml de acetonitrilo. La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 1 hora, se acidificó con HCl al 10% acuoso, se repartió entre el humor acuoso y diclorometano, y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, se concentraron y se purificaron por cromatografía en gel de sílice (0-10% EtOH/DCM) para proporcionar el compuesto **39**. ¹H-NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 12,32 (s, 1H), 10,36 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,44-7,33 (m, 1H), 6,88-6,76 (m, 2H), 5,37 (dd, J = 9,5, 4,1 Hz, 1H), 5,28 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 4,63 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 4,23 (d, J = 23,0 Hz, 2H), 3,99 (dd, J = 12,7, 9,5 Hz, 1H), 3,72 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 2,51 (dq, J = 13,7, 6,8, 6,1 Hz, 1H), 2,15 (ddd, J = 14,7, 8,3, 2,3 Hz, 1H), 1,94 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 1,77 (ddd, J = 12,7, 4,0, 2,9 Hz, 1H), 1,61 (dt, J = 14,6, 5,2 Hz, 2H), 1,24 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 1,09 (d, J = 7,2 Hz, 3H). **LCMS-ESI⁺** (m/z): [M⁺H]⁺ calculado para C₂₂H₂₂F₂N₃O₅: 446,15; encontrado: 446,2.

Paso 5b

Se añadió bromuro de magnesio (59 mg, 0,32 mmol) a una solución de compuesto intermedio **40-A** (70 mg, 0,15 mmol) en 2 ml de acetonitrilo. La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 1 hora, se acidificó con HCl al 10% acuoso, se repartió entre el humor acuoso y diclorometano, y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, se concentraron y se purificaron por cromatografía en gel de sílice (0-10% EtOH/DCM) para proporcionar el compuesto **40**. ¹H-NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 12,32 (s, 1H), 10,36 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,44-7,33 (m, 1H), 6,88-6,76 (m, 2H), 5,37 (dd, J = 9,5, 4,1 Hz, 1H), 5,28 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 4,63 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 4,23 (d, J = 23,0 Hz, 2H), 3,99 (dd, J = 12,7, 9,5 Hz, 1H), 3,72 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 2,51 (dq, J = 13,7, 6,8, 6,1 Hz, 1H), 2,15 (ddd, J = 14,7, 8,3, 2,3 Hz, 1H), 1,94 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 1,77 (ddd, J = 12,7, 4,0, 2,9 Hz, 1H), 1,61 (dt, J = 14,6, 5,2 Hz, 2H), 1,24 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 1,09 (d, J = 7,2 Hz, 3H). **LCMS-ESI⁺** (m/z): [M⁺H]⁺ calculado para C₂₂H₂₂F₂N₃O₅: 446,15; encontrado: 446,2.

Ejemplo 41Preparación del compuesto **41**

5 (1R,4S,12aR)-7-hidroxi-6,8-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobenzilo)-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahidro-1,4-methanodipirido[1,2-
1',2'-d]pirazina-9-carboxamida a:

**41****Paso 1**

Una solución de la **41-A** (2,020 mg, 7,463 mmol) (preparado por el mismo método que **38-A**) en THF (14 ml) se agitó a 0°C a la vez que se añadió 2,0 M LiBH₄ en THF (7,5 ml, 15 mmol). Después la mezcla resultante se agitó a rt durante 21 h, se enfrió a 0°C y se diluyó con EA antes añadirse agua lentamente para extinguirla. Después de separarse las dos fases, la fracción acuosa se extrajo con EA (x 1) y las dos fracciones orgánicas se lavaron con agua (x 1), combinada, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El residuo se purificó mediante CombiFlash (columna 120 g) usando hexanos-EA como eluyentes para obtener **41-B**. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M-C₄H₈+H]⁺ calculado para C₈H₁₄NO₃: 172,10; encontrado: 171.95.

Paso 2

Un matraz de fondo 100 ml redondo se cargó con reactivo **41-B** (1,6 g, 7,05 mmol) y trietilamina (0,94 g, 9,3 mmol) en DCM (20 ml). Se añadió cloruro de metanosulfonylo (0,91 g, 8,0 mmol) a la mezcla de reacción. A continuación, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se diluyó con EA (100 ml) y se lavó con agua (2x). Las fracciones acuosas se extrajeron con EA 1x), y se combinaron las fracciones

orgánicas, se secan (Na_2SO_4) y se concentraron. El residuo se purificó por Combi Flash (columna de 120 g, cartucho usado) usando hexanos-EA como eluyentes dando 41-C. **LCMS-ESI⁺** (*m/z*): $[\text{M}^+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_7$: 306; encontrado: 306.

5 Paso 3

Un matraz de fondo 100 ml redondo se cargó con reactivo **41-C** (2,1 g, 6,9 mmol) y azida de sodio (2,3 g, 34,5 mmol) en DMF (10 ml). A continuación, la mezcla de reacción se agitó a 100°C durante la noche. La mezcla se diluyó con EA (100 ml) y se lavó con agua (2x). Las fracciones acuosas se extrajeron con EA (1x), y se combinaron las fracciones orgánicas, se secan (Na_2SO_4) y se concentraron. El residuo se purificó por Combi Flash (columna de 120 g, cartucho usado) usando hexanos-EA como eluyentes dando **41-D**. **LCMS-ESI⁺** (*m/z*): $[\text{M}^+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_7$: 253; encontrado: 253.

15 Paso 4

A una solución (purgado con N_2) de reactivo **41-D** (1,3 g) en EA (20 ml) y EtOH (20 ml) se añadió Pd/C (130 mg). La mezcla se agitó bajo H_2 durante 3 horas. La mezcla se filtró a través de celite y el filtrado se concentró para proporcionar el compuesto **41-E**. **LCMS-ESI⁺** (*m/z*): $[\text{M}^+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_7$: 227; encontrado: 227.

20 Paso 5

Un matraz de fondo 100 ml redondo se cargó con reactivo **41-E** (1,05 g, 4,62 mmol) y el reactivo **38-F** (1,6 g, 4,62 mmol) en etanol (20 ml). Se añadió bicarbonato de sodio (0,77 g, 9,2 mmol) en agua (20 ml) a la mezcla de reacción. A continuación, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con EA (100 ml) y se lavó con agua (2x). Las fracciones acuosas se extrajeron con EA (1x), y se combinaron las fracciones orgánicas, se secan (Na_2SO_4) y se concentraron. El producto bruto (2,4 g) se usó para el siguiente paso sin purificación adicional. **LCMS-ESI⁺** (*m/z*): $[\text{M}^+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_7$: 556; encontrado: 556.

Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con el producto bruto de la reacción anterior en 4 N HCl/dioxano (24,7 ml). A continuación, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la concentración, el compuesto intermedio (2,1 g) y DBU (3,27 g, 21,5 mmol) en tolueno (30 ml) se calentó a 110°C con agitación durante 1 hora. Después de la concentración, el residuo se purificó mediante CombiFlash (columna 120 g) usando hexanos-acetato de etilo como eluyentes dando 41-F. **LCMS-ESI⁺** (*m/z*): $[\text{M}^+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_7$: 409; encontrado: 409.

35 Paso 6

Un matraz de fondo 100 ml redondo se cargó con reactivo **41-F** (0,5 g, 1,22 mmol) en THF (5 ml) y MeOH (5 ml). Se añadió 1 N de KOH (3,7 ml) a la mezcla de reacción. A continuación, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se acidificó mediante la adición de 1 N HCl (3,7 ml), se concentró para eliminar la mayor parte de disolventes orgánicos, y se extrajo con EtOAc (2 X). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (Na_2SO_4), y se concentró para proporcionar el compuesto 41-G.

45 Paso 7

Un matraz de fondo 100 ml redondo se cargó con reactivo **41-G** (0,14 g, 0,37 mmol), (2,4,6-trifluorofenil) metanamina (0,12 g, 0,73 mmol), N,N-diisopropiletilamina (DIPEA) (0,24 g, 1,84 mmol) y HATU (0,28 g, 0,74 mmol) se disolvieron en DCM (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se diluyó con EA (100 ml) y se lavó con NaHCO_3 saturado (2x), NH_4Cl saturado (2x) y se secó sobre Na_2SO_4 . Después de la concentración, el producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con hexano-EtOAc para proporcionar el compuesto **41-H**. **LCMS-ESI⁺** (*m/z*): $[\text{M}^+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_7$: 524,5; encontrado: 524,5.

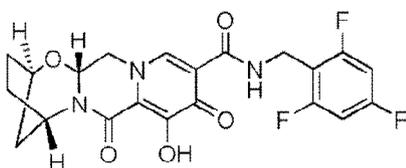
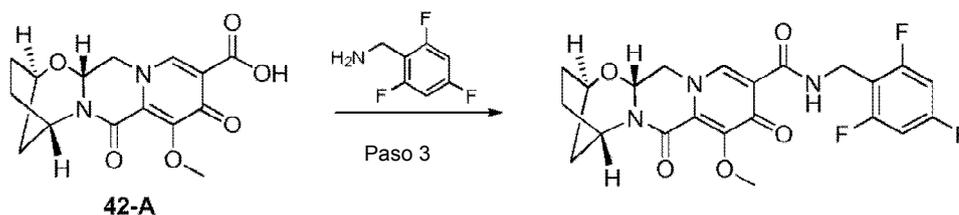
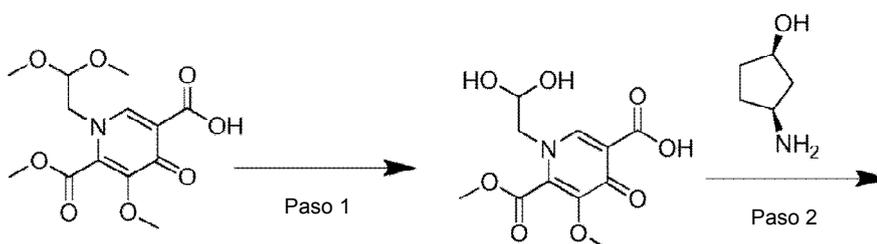
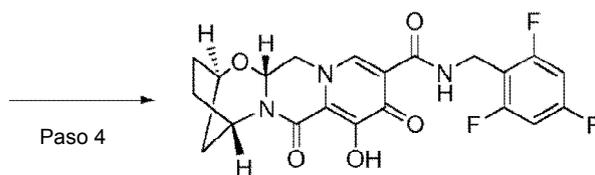
55 Paso 8

Un matraz de fondo 50 ml redondo se cargó con reactivo **41-H** (0,13 g, 0,25 mmol) en TFA (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de la concentración, el producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con EtOAc-MeOH para proporcionar el compuesto **41**. **¹H-NMR** (400 MHz, cloroformo-d) δ 11,61 (s, 1H), 10,70 a 10,01 (m, 1H), 8,26 (s, 1H), 6,65 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 4,88 (s, 1H), 4,65 (dd, J = 6,1, 2,4 Hz, 2H), 4,07 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 3,93-3,58 (m, 2H), 2,67 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 2,08-1,41 (m, 7H). **¹⁹F-NMR** (376 MHz, cloroformo-d) δ -109,22 (d, J = 11,6 Hz, 1F), -111,04 a -112,79 (m, 2F). **LCMS-ESI⁺** (*m/z*): $[\text{M}^+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5$: 434.; encontrado: 434.

65 Ejemplo 42

Preparación del compuesto **42**

(2R,5S,13aR)-8-hidroxi-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobenzilo)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido [1',2':4,5] pirazino [2,1-b] [1,3] oxazepina-10-carboxamida

**42****42-A**Paso 1

1-(2,2-dimetoxietil)-5-metoxi-6-(metoxicarbonil)-1,4-dihidropiridina-3--4-oxo carboxílico (3,15 g, 10 mmol) en acetonitrilo (36 ml) y ácido acético (4 ml) se trató con ácido metanosulfónico (0,195 ml, 3 mmol) y se coloca en un baño de 75°C. La mezcla de reacción se agitó durante 7 h, se enfrió y se almacenó a -10°C durante 3 días y volvió a calentar a 75°C durante 2 h adicionales. Este material se enfrió y se llevó en bruto a el siguiente paso.

Paso 2

Mezcla de reacción en bruto del paso 1 (20 ml, 4,9 mmol) se transfirió a un matraz que contiene (1R,3S)-3-ciclopentanol amino- (0,809 g, 8 mmol). La mezcla se diluyó con acetonitrilo (16,8 ml), se trató con carbonato de potasio (0,553 g, 4 mmol) y se calentó a 85°C. Después de 2 h, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se añadió HCl 0,2 M (50 ml), y la solución amarilla clara se extrajo con diclorometano (2x150 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron hasta 1,49 g de un sólido de color naranja claro. La recristalización en diclorometano: hexanos proporcionó el intermedio deseado **42A**: **CLEM-ESI**⁺ (*m/z*): [M⁺H]⁺ calculó para C₁₅H₁₇N₂O₆: 321,11; encontrado: 321,3.

Paso 3

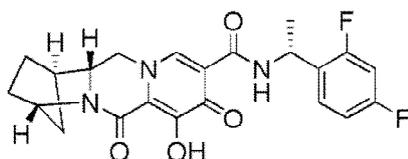
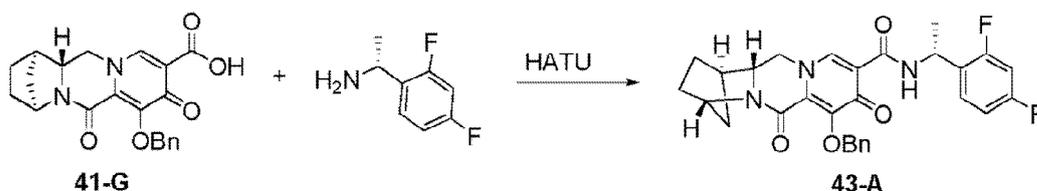
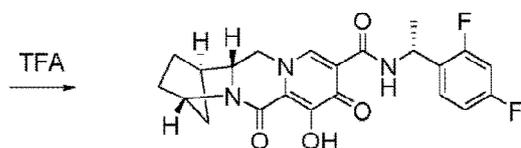
Intermedio **42-A** (0,225 g, 0,702 mmol) y (2,4,6-trifluorofenil) metanamina (0,125 g, 0,773 mmol) se suspendieron en acetonitrilo (4 ml) y se trató con N,N-diisopropiletilamina (DIPEA) (0,183 mmol, 1,05 mmol). A esta suspensión se añadió -N (dimetilamino),N-dimetil (³H- [1,2,3] triazolo [4,5-b] piridin-3-iloxi) methaniminium hexafluorophosphate (HATU, 0,294 g, 0,774 mmol). Después de 1,5 horas, la mezcla de reacción en bruto se recogió para el siguiente paso. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M⁺H]⁺ calculado para C₂₂H₂₁F₃N₃O₅: 464,14; encontrado: 464,2.

Paso 4

Se añadieron a la mezcla de reacción en bruto del paso anterior MgBr₂ (0,258 g, 1,40 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 10 minutos, se acidificó con HCl acuoso al 10%, y extraer dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, se concentraron y purificaron por cromatografía en gel de sílice (EtOH/diclorometano) seguido de HPLC (ACN/H₂O con 0,1% modificador de TFA) para proporcionar el compuesto **42**: ¹H NMR (400 MHz, DMSO -d₆) δ 12,43 (s, 1H), 10,34 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,19 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 5,43 (dd, J = 9,5, 4,1 Hz, 1H), 5,08 (s, 1H), 4,66 (dd, J = 12,9, 4,0 Hz, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,56-4,45 (m, 2H), 4,01 (dd, J = 12,7, 9,7 Hz, 1H), 1,93 (s, 4H), 1,83 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 1,56 (dt, J = 12,0, 3,4 Hz, 1H). LCMS-ESI⁺ (m/z): [M⁺H]⁺ calculado para C₂₁H₁₉F₃N₃O₅: 450,13; encontrado: 450,2.

Ejemplo 43Preparación del compuesto **43**

(12aR)-N-((R)-1-(2,4-difluorofenilo)etilo)-7-hidroxi-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahidro-1,4-methanodipiridin-1,2-a:1',2'-d]pirazina-9-carboxamida

**43****41-G****43-A****43**Paso 1

Un matraz de fondo de 100 ml redondo se cargó con reactivo **41-G** (0,14 g, 0,37 mmol), (R)-1-(2,4-difluorofenilo)etanamina (0,12 g, 0,74 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0,24 g, 1,84 mmol) y HATU (0,28 g, 0,74 mmol) y se disolvieron en DCM (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se diluyó con EA (100 ml) y se lavó con NaHCO₃ saturado (2x), NH₄Cl saturado (2x) y se secó sobre Na₂SO₄. Después de la concentración, el producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con hexano-EtOAc para proporcionar el compuesto **43-A**. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M⁺H]⁺ calculado para C₁₈H₁₉F₂N₂O₇: 520; encontrado: 520.

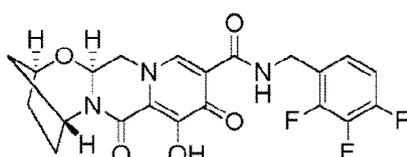
Pasos 2

Un matraz de fondo de 50 ml redondo se cargó con reactivo **43-A** (0,14 g, 0,27 mmol) en TFA (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de la concentración, el producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con EtOAc-MeOH para proporcionar el compuesto **43**. **¹H-NMR** (400 MHz, cloroformo-d) δ 11,65 (s, 1H), 10,57 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,31 (m, 1H), 6,99-6,62 (m, 2H), 5,64-5,32 (m, 1H), 4,90 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 4,04 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 3,93-3,63 (m, 2H), 2,67 (s, 1H), 2,08 -1,40 (m, 9H). **¹⁹F-NMR** (376 MHz, cloroformo-d) δ -113,09 (m, 1F), -115,01 (m, 1F). **LCMS-ESI⁺** (*m/z*): [M⁺H]⁺ calculado para C₂₁H₂₀F₂N₃O₅: 430.; encontrado: 430.

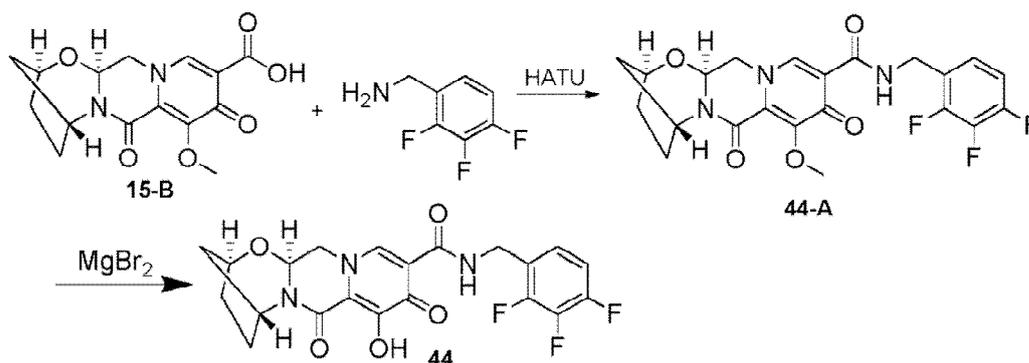
10 Ejemplo 44

Preparación del compuesto **44**

15 (13aS)-8-hidroxi-7,9-dioxo-N-(2,3,4-trifluorobenzilo)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino [2,1-b] [1,3] oxazepina-10-carboxamida



25 **44**



Paso 1

45 El compuesto **15-B** (40 mg, 0,12 mmol) se recogió en 1 ml de acetonitrilo y se trató con 2,3,4-trifluorobencilamina (29 mg, 0,18 mmol), HATU (53 mg, 0,14 mmol), N,N-diisopropiletilamina (DIPEA) (20 mg, 0,16 mmol), y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, después de lo cual LCMS análisis reveló el consumo completo del compuesto de 15 B y la formación de compuesto intermedio 44-a. La mezcla de reacción se llevó a el siguiente paso.

50 Paso 2

55 A la solución de reacción en bruto del Paso anterior se añadió MgBr₂ (63 mg, 0,34 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante una hora, se acidificó con HCl al 10% acuoso, se repartió entre el humor acuoso y diclorometano, y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, se concentraron y se purificaron por HPLC(ACN/H₂O con 0,1% TFA modificador) en el compuesto **44**. **¹H-NMR** (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,45 (s, 1H), 10,38 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,27 (q, J = 9,2 Hz, 1H), 7,16 (q, J = 8,5 Hz, 1H), 5,42 (dd, J = 9,5, 4,0 Hz, 1H), 5,08 (s, 1H), 4,76-4,47 (m, 4H), 4,01 (dd, J = 12,8, 9,7 Hz, 1H), 1,92 (s, 4H), 1,82 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 1,55 (dt, J = 12,2, 2,9 Hz, 1H). **LCMS-ESI⁺** (*m/z*): [M⁺H]⁺ calculado para C₂₁H₁₉F₃N₃O₅: 450,13; encontrado: 450,2.

Ejemplo 45

Preparación del compuesto **45**

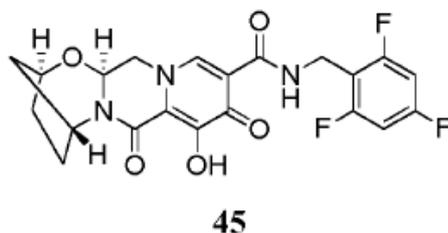
65

(13aS)-8-hidroxi-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobenzilo)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino [2,1-b] [1,3] oxazepina-10-carboxamida

5

10

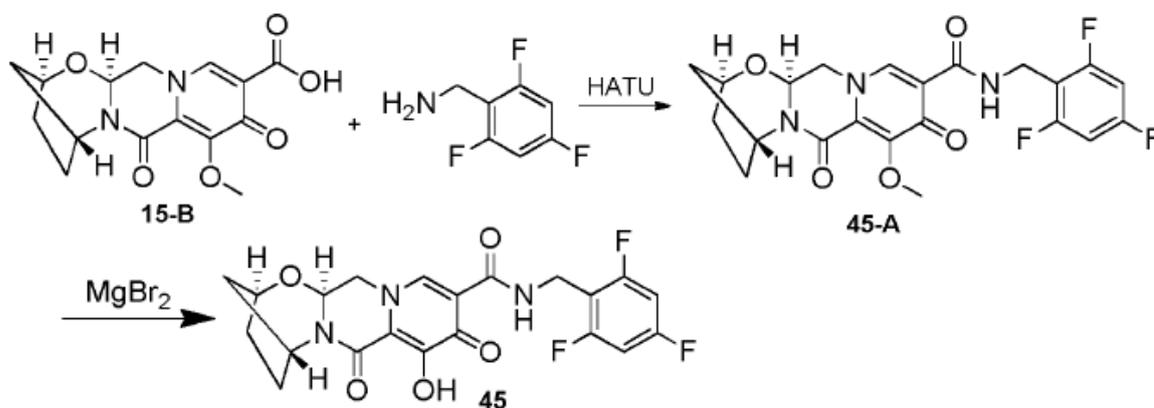
15



20

25

30



Paso 1

35

40

El compuesto **15-B** (38 mg, 0,12 mmol) se recogió en 1 ml de acetonitrilo y se trató con 2,4,6-trifluorobencilamina (34 mg, 0,21 mmol), HATU (50 mg, 0,13 mmol), N,N-diisopropiletilamina (DIPEA) (23 mg, 0,18 mmol), y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, después de lo cual LCMS análisis reveló el consumo completo del compuesto de **15-B** y la formación de compuesto intermedio **45-A**. La mezcla de reacción se llevó al siguiente paso.

Paso 2

45

50

A la solución de reacción en bruto del Paso anterior se añadió MgBr_2 (55 mg, 0,30 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante una hora, se acidificó con HCl al 10% acuoso, se repartió entre el humor acuoso y diclorometano, y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron, se concentraron y se purificaron por HPLC (ACN/ H_2O con 0,1% modificador de TFA) para dar el compuesto **45**. **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,37 (s, 1H), 10,37-10,25 (m, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,14 (t, $J = 8,7$ Hz, 2H), 5,37 (dd, $J = 9,5, 4,0$ Hz, 1H), 5,02 (s, 1H), 4,66-4,40 (m, 4H), 3,95 (dd, $J = 12,8, 9,6$ Hz, 1H), 1,87 (s, 4H), 1,77 (d, $J = 11,9$ Hz, 1H), 1,50 (dt, $J = 11,8, 3,2$ Hz, 1H). **LCMS-ESI⁺** (m/z): $[\text{M}^+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_5$: 450,13; encontrado: 450,2.

Ejemplo 46

55

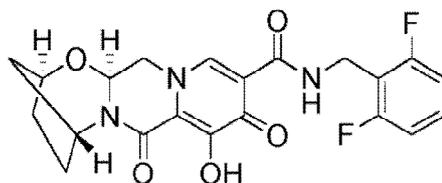
Preparación del compuesto **46**

(13aS)-N-(2,6-difluorobenzilo)-8-hidroxi-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino [2,1-b] [1,3] oxazepina-10-carboxamida

60

65

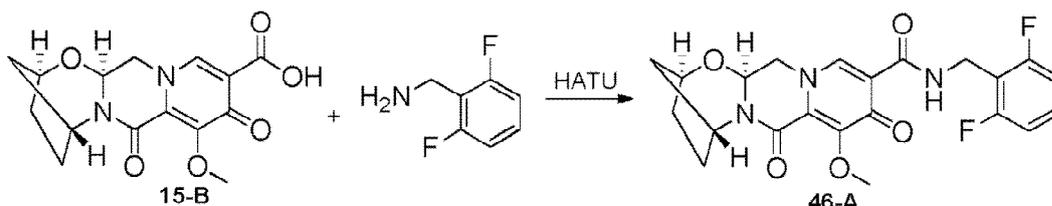
5



46

10

15



20

25



25

Paso 1

30

El compuesto **15-B** (38 mg, 0,12 mmol) se recogió en 1 ml de acetonitrilo y se trató con 2,6-difluorobencilamina (19 mg, 0,14 mmol), HATU (56 mg, 0,15 mmol), N,N-diisopropiletilamina (DIPEA) (20 mg, 0,15 mmol), y se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos, después de lo cual LCMS análisis reveló el consumo completo del compuesto **A** y la formación del compuesto intermedio **46-A**. La mezcla de reacción se llevó a el siguiente paso.

35

Paso 2

40

A la solución de reacción en bruto del Paso anterior se añadió $MgBr_2$ (50 mg, 0,27 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante una hora, se acidificó con HCl al 10% acuoso, se repartió entre el humor acuoso y diclorometano, y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, se concentraron y se purificaron por HPLC (ACN/ H_2O con 0,1% modificador de TFA) para dar el compuesto **46**. **¹H-NMR** (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,37 (s, 1H), 10,33-10,26 (m, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,39-7,29 (m, 1H), 7,05 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 5,37 (dd, J = 9,5, 4,1 Hz, 1H), 5,02 (s, 1H), 4,66-4,45 (m, 4H), 3,95 (dd, J = 12,7, 9,6 Hz, 1H), 1,87 (s, 4H), 1,77 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 1,50 (dt, J = 12,2, 3,5 Hz, 1H). **LCMS-ESI⁺** (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{21}H_{20}F_2N_3O_5$: 432,14; encontrado: 432,2.

45

Ejemplo 47

50

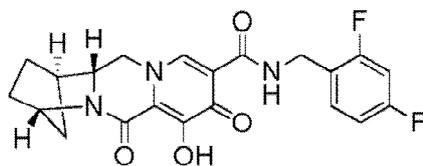
Preparación del compuesto **47**

(1R,4S,12aR)-N-(2,4-difluorobenzilo)-7-hidroxi-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahidro-1,4-methanodipirido[1,2-1',2'-d] pirazina-9-carboxamida a:

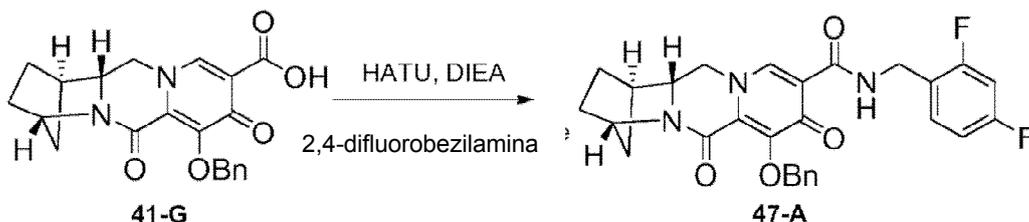
55

60

65

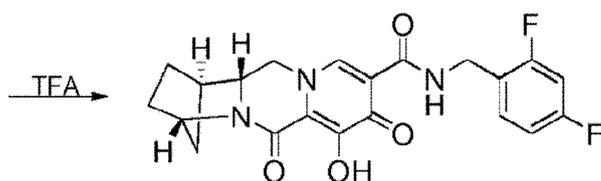


47



41-G

47-A



47

Paso 1

El ácido bruto **41-G** (0,45 g, 1,18 mmol), 2,4-difluorobenzilamina (0,35 g, 2,44 mmol), N,N-diisopropiletilamina (DIPEA) (0,79 g, 6,11 mmol) y HATU (0,93 g, 2,44 mmol) se disolvieron en DCM (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se diluyó con EA (100 ml) y se lavó con NaHCO₃ saturado (2x), NH₄Cl saturado (2x) y se secó sobre gel de sílice con Na₂SO₄. Después de la concentración, el producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con hexano-EtOAc para proporcionar el compuesto **47-A**. **LCMS-ESI⁺** (*m/z*): [M⁺H]⁺ calculado para C₁₈H₁₉F₂N₂O₇: 506; encontrado: 506.

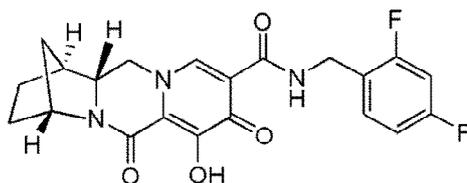
Paso 2

A 50 ml matraz de fondo redondo se cargó con reactivo **47-A** (0,5 g, 0,99 mmol) en TFA (6 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de la concentración, el producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con EtOAc-MeOH para proporcionar el compuesto **47**. **¹H NMR** (400 MHz, cloroformo-d) δ 11,70 (s, 1H), 10,44 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,60-7,29 (m, 1H), 6,95-6,58 (m, 2H), 4,10 (s, 1H), 4,02-3,54 (m, 3H), 2,68 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 2,00-1,40 (m, 8H). **¹⁹F NMR** (376 MHz, cloroformo-d) δ -112,31 (d, J = 8,0 Hz, 1F), -114,77 (d, J = 8,4 Hz, 1F). **LCMS-ESI⁺** (*m/z*): [M⁺H]⁺ calculado para C₂₁H₂₀F₂N₃O₅: 416.; encontrado: 416.

Ejemplo 48Preparación del compuesto **48**

(1S,4R,12aS)-N-(2,4-difluorobenzilo)-7-hidroxi-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahidro-1,4-methanodipirido[1,2-1',2'-d]pirazina-9-carboxamida

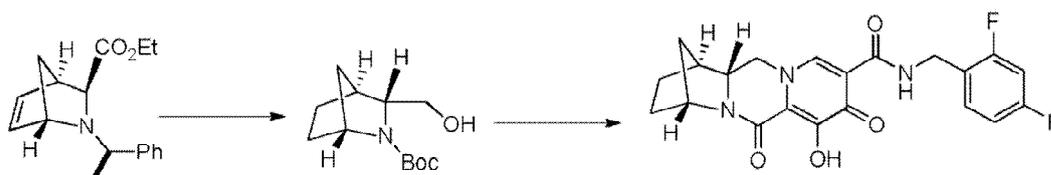
5



48

10

15



48-A

48-B

48

20

25

48-B se preparó análogamente al **55-H** en el Ejemplo 55, sustituyendo **48-A** de **55-A**. Compuesto **48** se preparó como se describe para el compuesto **38** en el Ejemplo 38, sustituyendo **48-B** para **38-B** para proporcionar el compuesto **48**. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, cloroformo-d) δ 11,79 (s, 1H), 10,44 (m, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,42-7,31 (m, 1H), 6,86-6,74 (m, ^2H), 4,74 (s, 1H), 4,63 (d, $J = 5,8$ Hz, ^2H), 4,19 (m, 1H), 4,7 a 4,3 (m, ^2H), 2,83 (s, 1H), 1,92-1,68 (m, 6H). ^{19}F NMR (376 MHz, Cloroformo-d) δ -112,3 (m, 1F), -114,8 (m, 1F). **LCMS-ESI⁺** (m/z): $[\text{M}^+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_4$: 416,14 .; encontrado: 416,07.

30

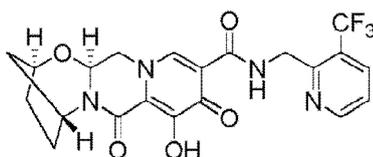
Ejemplo 49

Preparación del compuesto **49**

35

(2S,5R,13aS)-8-hidroxi-7,9-dioxo-N-((3-(trifluorometilo)piridin-2-yl)metilo)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-met-anopirido [1',2':4,5] pirazino [2,1-b] [1,3] oxazepina-10-carboxamida

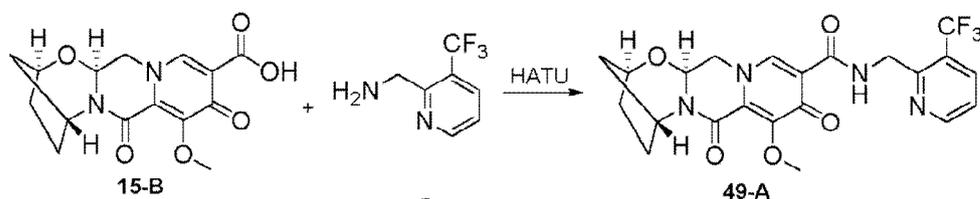
40



49

45

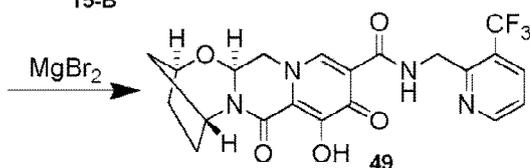
50



15-B

49-A

55



49

60

Paso 1

65

El compuesto **15-B** (44 mg, 0,14 mmol) se recogió en 1 ml de acetonitrilo y se trató con (3- (trifluorometil) piridin-2 il) metanamina (38 mg, 0,18 mmol, sal HCl), HATU (69 mg, 0,18 mmol),N,N-diisopropiletilamina (DIPEA)

(0,07 ml, 0,40 mmol), y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, después de lo cual LCMS análisis reveló el consumo completo del compuesto 15-B y la formación del compuesto intermedio **49-A**. La mezcla de reacción se llevó a el siguiente paso.

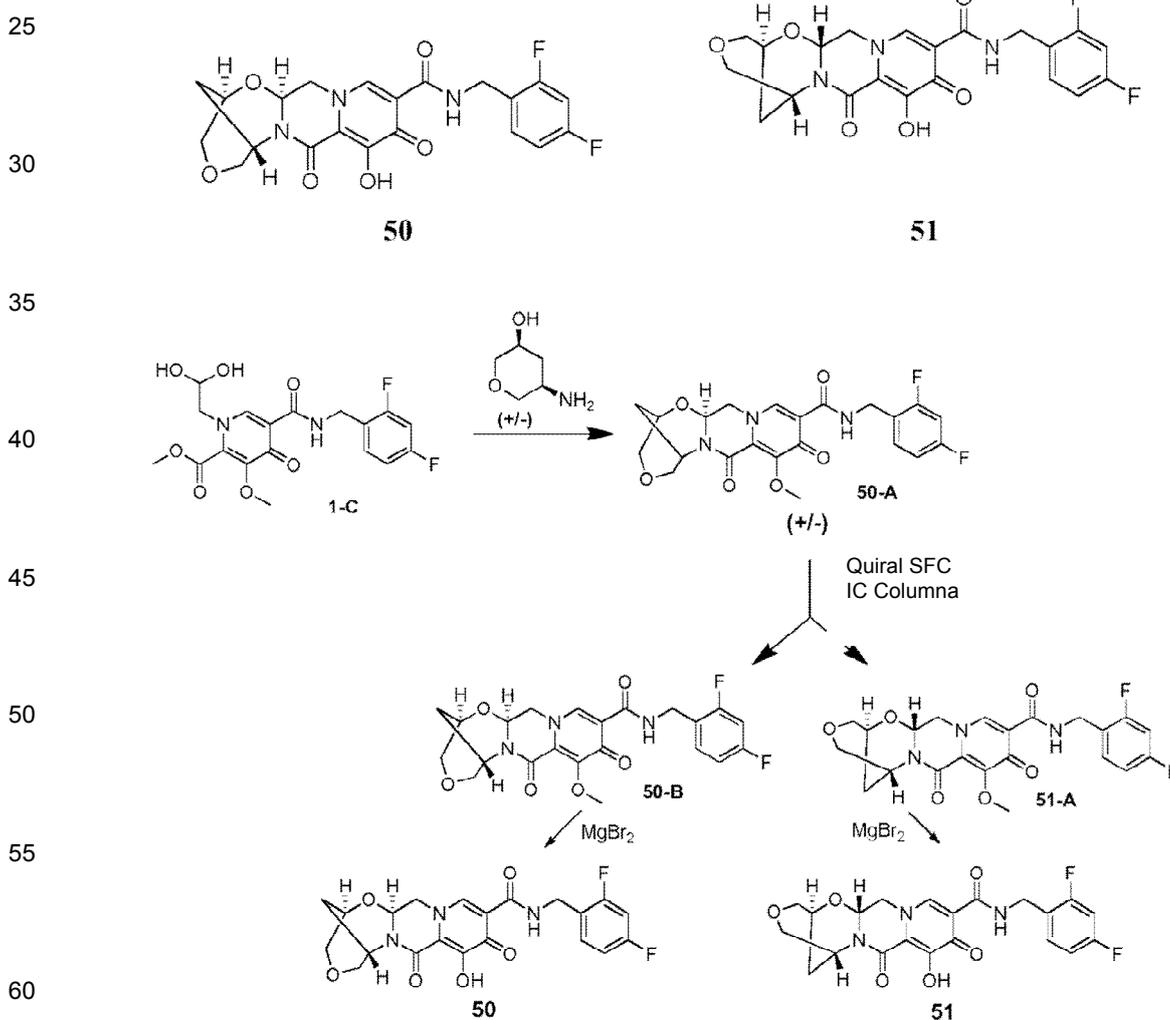
5 Paso 2

A la solución de reacción en bruto del Paso anterior se añadió MgBr_2 (51 mg, 0,28 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 90 minutos, se acidificó con HCl al 10% acuoso, se dividió entre la fase acuosa y diclorometano, y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron, se concentraron y se trituraron con metanol seguido de éter dietílico para proporcionar el compuesto **49**. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,42 (s, 1H), 10,80 a 10,70 (m, 1H), 8,83 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,19 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,56 (dd, $J = 7,7, 5,2$ Hz, 1H), 5,43 (dd, $J = 9,5, 4,0$ Hz, 1H), 5,08 (s, 1H), 4,86-4,80 (m, 2H), 4,67 (dd, $J = 12,9, 4,0$ Hz, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,02 (dd, $J = 12,6, 9,8$ Hz, 1H), 1,93 (s, 4H), 1,82 (d, $J = 12,1$ Hz, 1H), 1,60-1,52 (m, 1H). **LCMS-ESI⁺** (m/z): $[\text{M}^+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_5$: 465,14; encontrado: 465,2.

Ejemplos 50 y 51

Preparación de los compuestos **50** y **51**

20 N-(2,4-difluorobenzilo)-9-hidroxi-8,10-dioxo-2,3,5,6,8,10,14,14a-octahidro-2,6-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,6,3] dioxazocine-11-carboxamida **50** y **51**



Paso 1

65 Metil 5-(2,4-difluorobenzilcarbamoil)-1-(2,2-dihidroxi-etil)-3-metoxi-4-oxo-1,4-dihidropiridina-2-carboxilato (**1**-

C, 392 mg, 0.95 mmol) (Ejemplo 87), racémicas cis-5-aminotetrahidro-2H-piran-3-ol (WO 2012/145569 Bennett, B.L. et al, presentada el 20 de abril 2012) (112 mg, 0,95 mmol), y potasio carbonato (134 mg, 0,97 mmol) se recogió en 3,8 ml/0,2 ácido acético acetonitrilo ml y se agitó a 90°C durante 90 minutos, después de lo cual la mezcla de reacción se repartió entre DCM y salmuera, se extrajo la fase acuosa con DCM, se combinó fases orgánicas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, se concentraron y se purificaron mediante SGC(0-10% EtOH/DCM) para proporcionar el producto intermedio **50-A**.

Paso 2

Intermedio **50-A** (40 mg) se separó por SFC quiral en una columna Chiralpak IC, usando 10% de DMF en dióxido de carbono supercrítico como eluyente para proporcionar intermedios **50-B** (primero pico eluyente) y **51-A** (segundo pico eluyente) en forma enriquecida de enantio. Por intermedio **50-B**: (estereoquímica absoluta desconocida), tiempo de retención **HPLC quiral** = 11,48 minutos (Chiralpak IC, 150 x 4,6 mm, 1 ml/min MeOH). Por intermedio **51-A**: (estereoquímica absoluta desconocida), tiempo de retención **HPLC quiral** = 14.35 minutos (Chiralpak IC, 150 x 4,6 mm, 1 ml/min MeOH).

Paso 3a

Bromuro de magnesio (12 mg, 0,06 mmol) se añadió a una solución de compuesto intermedio **50-B** (10,5 mg, 0,02 mmol, estereoquímica absoluta desconocida) en 1 ml de acetonitrilo. La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 1 hora, se acidificó con HCl al 10% acuoso, se repartió entre el humor acuoso y diclorometano, y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, se concentraron y se purificaron por HPLC (ACN/H₂O con 0,1% modificador de TFA) para dar el compuesto **50**. **¹H-NMR** (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,47 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,35 (q, J = 8,6, 8,2 Hz, 1H), 6,81 (q, J = 8,7, 8,0 Hz, 2H), 6,41 (dd, J = 10,0, 3,6 Hz, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,36-4,26 (m, 2H), 4,20 a 4.8 (m, 2H), 3,98 (dd, J = 12,4, 10,2 Hz, 1H), 3,88 (t, J = 11,8 Hz, 2H), 2,27 (dt, J = 13,3, 3,1 Hz, 1H), 2.15 a 2.6 (m, 1H). **LCMS-ESI⁺** (*m/z*): [M⁺H]⁺ calculado para C₂₁H₂₀F₂N₃O₆: 448,40; encontrado: 448,2.

Paso 3b

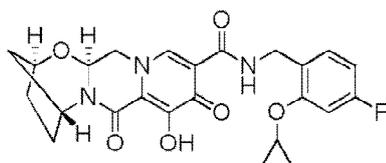
Se añadió bromuro de magnesio (13 mg, 0,07 mmol) a una solución de compuesto intermedio 51-A (13,2 mg, 0,03 mmol, estereoquímica absoluta desconocida) en 1 ml de acetonitrilo. La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 1 hora, se acidificó con HCl al 10% acuoso, se repartió entre el humor acuoso y diclorometano, y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, se concentraron y se purificaron por HPLC (ACN/H₂O con 0,1% modificador de TFA) para dar el compuesto **51**. **¹H-NMR** (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,47 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,35 (q, J = 8,6, 8,2 Hz, 1H), 6,81 (q, J = 8,7, 8,0 Hz, 2H), 6,41 (dd, J = 10,0, 3,6 Hz, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,36-4,26 (m, 2H), 4,20 a 4.8 (m, 2H), 3,98 (dd, J = 12,4, 10,2 Hz, 1H), 3,88 (t, J = 11,8 Hz, 2H), 2,27 (dt, J = 13,3, 3,1 Hz, 1H), 2.15 a 2.6 (m, 1H). **LCMS-ESI⁺** (*m/z*): [M⁺H]⁺ calculado para C₂₁H₂₀F₂N₃O₆: 448,40; encontrado: 448,2.

Ejemplo 52

Preparación del compuesto **52**

(2S,5R,13aS)-N-(2-cyclopropoxy-4-fluorobenzilo)-8-hidroxi-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido [1',2':4,5] pirazino [2,1-b] [1,3] oxazepina-10-carboxamida

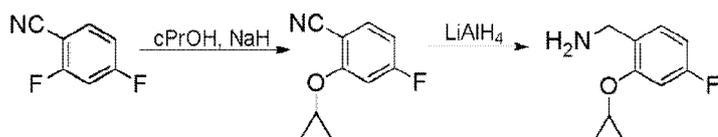
5



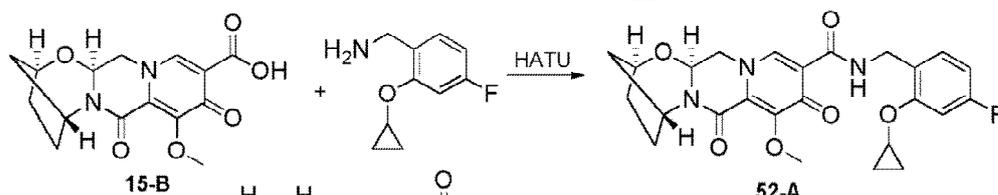
52

10

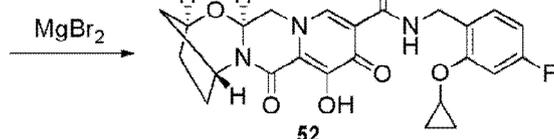
15



20



25

30 Paso 1

Se añadió una solución de ciclopropanol (1,9 g, 29 mmol) en 20 ml de dioxano, gota a gota a una solución 0 °C de hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral, 1,04 g, 26 mmol) en 80 ml de dioxano. Se dejó que la mezcla de reacción se calentara a temperatura ambiente, se añadió 2,4-difluorobenzonitrilo (3,48 g, 25 mmol) en porciones, y la temperatura de reacción subió a 95°C. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente después de agitar durante 18 horas, se diluyó con acetato de etilo, se lavó dos veces con agua y dos veces con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró sobre gel de sílice. La purificación por cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-10%/hexanos) proporcionó 2-ciclopropoxi-4-fluorobenzonitrilo. ¹H-NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,52 (dd, J = 8,6, 6,2 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 10,5,2,3 Hz, 1H), 6,73 (td, J = 8,2,2,3 Hz, 1H), 3,87-3,76 (m, 1H), 0,87 (m, 4H).

35 Paso 2

A una suspensión a 0°C de hidruro de litio y aluminio en THF (1 M, 15 ml, 15 mmol) se añadió 2-ciclopropoxi-4-fluorobenzonitrilo en 14 ml de éter dietílico gota a gota. La solución de reacción se agitó durante 3 horas, calentando gradualmente a temperatura ambiente, momento en el que se volvió a enfriar a 0°C, a 8 ml de hidruro de litio y aluminio adicional en THF (1 M, 8 mmol) añadido, y se agitó durante 90 minutos adicionales. La reacción se inactivó mediante la adición secuencial de 0,9 ml de agua, 0,9 ml 15% de NaOH (aq) y 2,7 ml de agua. La reacción se filtró a través de Celite con lavados de éter dietílico, se secó sobre MgSO₄, y se concentró para proporcionar 2-ciclopropoxi-4-fluorobencilamina de suficiente pureza para llevar a cabo como crudo. ¹H-NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,17 a 7,8 (m, 1H), 6,96 (dd, J = 10,9,2,4 Hz, 1H), 6,61 (td, J = 8,3,2,5 Hz, 1H), 3,78-3,66 (m, ³H), 0,89-0,72 (m, 4H).

50 Paso 3

El compuesto **15-B** (46 mg, 0,14 mmol) se recogió en 1 ml de acetonitrilo y se trató con 2-ciclopropoxi-4-fluorobencilamina (32 mg, 0,18 mmol), HATU (62 mg, 0,16 mmol), N,N-diisopropiletilamina (DIPEA) (0,04 ml, 0,22 mmol), y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, después de lo cual LCMS análisis reveló el consumo completo del compuesto **15-B** y la formación de compuesto intermedio 52-a. La mezcla de reacción se llevó a el siguiente paso.

55 Paso 4

A la solución de reacción en bruto del Paso anterior se añadió MgBr₂ (56 mg, 0,30 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 90 minutos, se acidificó con HCl al 10% acuoso, se dividió entre la fase acuosa y

60

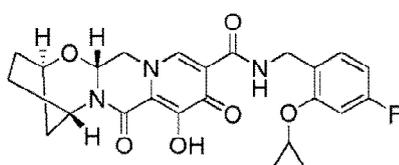
65

diclorometano, y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron, se concentraron y se purificaron por HPLC(ACN/ H_2O con 0,1% modificador de TFA) para dar el compuesto **52**. **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,44 (s, 1H), 10,21 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,22 a 7,15 (m, 1H), 7,12 (dd, $J = 11,2,2,5$ Hz, 1H), 6,72 (td, $J = 8,5, 2,5$ Hz, 1H), 5,42 (dd, $J = 9,6, 4,1$ Hz, 1H), 5,07 (s, 1H), 4,66 (dd, $J = 12,8, 4,1$ Hz, 1H), 4,58 (s, 1H), 4,34 (dd, $J = 5,6,2,4$ Hz, 2H), 4,04-3,91 (m, 2H), 1,92 (s, 4H), 1,82 (d, $J = 11,9$ Hz, 1H), 1,55 (dt, $J = 12,4, 3,5$ Hz, 1H), 0,80 (q, $J = 6,3, 5,7$ Hz, 2H), 0,72 (q, $J = 6,0, 4,9$ Hz, 2H). **LCMS-ESI⁺** (m/z): $[\text{M}^+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{FN}_3\text{O}_6$: 470,17; encontrado: 470,1.

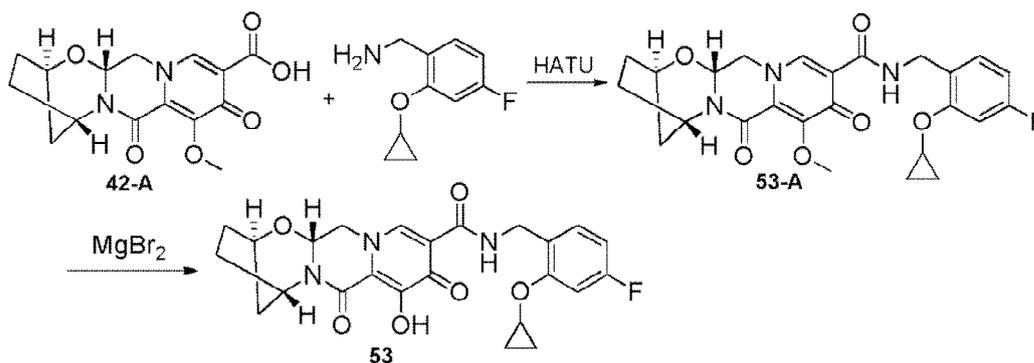
Ejemplo 53

Preparación del compuesto **53**

(2R,5S,13aR)-N-(2-ciclopropoxi-4-fluorobenzilo)-8-hidroxi-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido [1',2':4,5] pirazino [2,1-b] [1,3] oxazepina-10-carboxamida



53



Paso 1

El compuesto **42-A** (46 mg, 0,14 mmol) se recogió en 1 ml de acetonitrilo y se trató con 2-ciclopropoxi-4-fluorobencilamina (33 mg, 0,18 mmol), HATU (61 mg, 0,16 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA) (0,04 ml, 0,24 mmol), y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, después de lo cual LCMS análisis reveló el consumo completo del compuesto **42-A** y la formación del compuesto intermedio **53-A**. La mezcla de reacción se llevó a el siguiente paso.

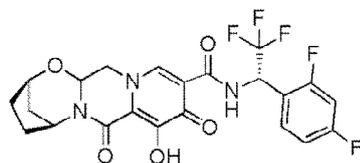
Paso 2

A la solución de reacción en bruto del Paso anterior se añadió MgBr_2 (55 mg, 0,30 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 90 minutos, se acidificó con HCl al 10% acuoso, se dividió entre la fase acuosa y diclorometano, y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron, se concentraron y se purificaron por HPLC(ACN/ H_2O con 0,1% modificador de TFA) para dar el compuesto **53**. **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,44 (s, 1H), 10,21 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,22 a 7,15 (m, 1H), 7,12 (dd, $J = 11,2,2,5$ Hz, 1H), 6,72 (td, $J = 8,5, 2,5$ Hz, 1H), 5,42 (dd, $J = 9,6, 4,1$ Hz, 1H), 5,07 (s, 1H), 4,66 (dd, $J = 12,8, 4,1$ Hz, 1H), 4,58 (s, 1H), 4,34 (dd, $J = 5,6,2,4$ Hz, 2H), 4,04-3,91 (m, 2H), 1,92 (s, 4H), 1,82 (d, $J = 11,9$ Hz, 1H), 1,55 (dt, $J = 12,4, 3,5$ Hz, 1H), 0,80 (q, $J = 6,3, 5,7$ Hz, 2H), 0,72 (q, $J = 6,0, 4,9$ Hz, 2H). **LCMS-ESI⁺** (m/z): $[\text{M}^+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{FN}_3\text{O}_6$: 470,17; encontrado: 470,1.

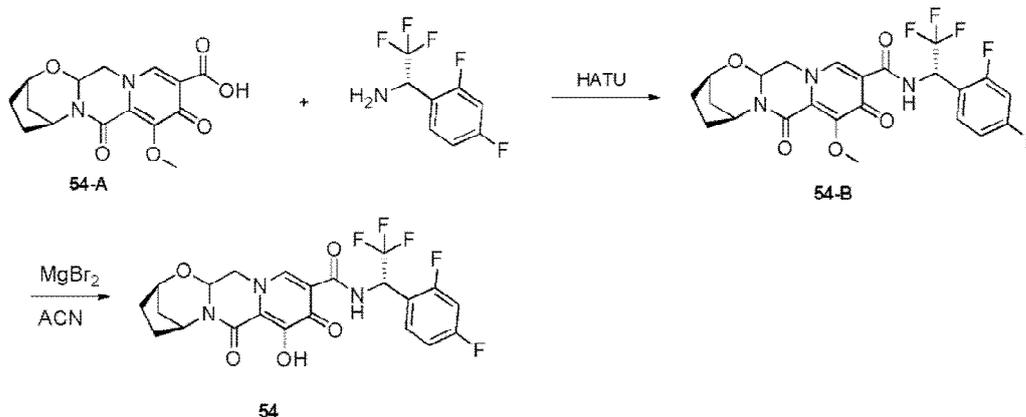
Ejemplo 54

Preparación del compuesto **54**

(2R,5S)-N-((S)-1-(2,4-difluorofenilo)-2,2,2-trifluoroetilo)-8-hidroxi-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-methanopirido [1',2':4,5] pirazino [2,1-b] [1,3] oxazepina-10-carboxamida



54



Paso 1

A 50 ml matraz de fondo redondo se cargó con reactivo **54-A** (0,02 g, 0,06 mmol), (S)-1-(2,4-difluorofenil)-2,2,2-trifluoroethanamine (0,019 g, 0,09 mmol), N,N-diisopropiletilamina (DIPEA) (0,048 g, 0,38 mmol) y HATU (0,036 g, 0,09 mmol) en DCM (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró, se volvió a disolver en EtOAc (50 ml), se lavó con NaHCO₃ saturado (2x), NH₄Cl saturado y se secó sobre Na₂SO₄. Después de la concentración, el producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con hexano-EtOAc para obtener **54-B**. **LCMS-ESI⁺** (*m/z*): [M⁺H]⁺ calculado para C₁₈H₁₉F₂N₂O₇: 514; encontrado: 514.

Paso 2

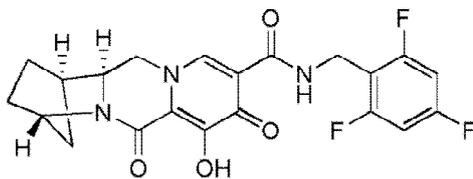
Un matraz de fondo de 50 ml redondo se cargó con reactivo **54-B** (0,03 g, 0,058 mmol) y bromuro de magnesio (0,03 g, 0,15 mmol) en acetonitrilo (2 ml). La mezcla de reacción se calentó a 50°C. Después de 10 minutos, la mezcla de reacción se enfrió a 0°C y el ácido 1 N clorhídrico (0,5 ml) se añadió. Luego la mezcla de reacción se diluyó con MeOH (2 ml). Después de la filtración, el producto bruto se purificó por purificación Pre-HPLC (30 a 70% de acetonitrilo: agua, 0,1% de TFA) proporcionó el compuesto 54 como la sal TFA. **¹H-NMR** (400 MHz, cloroformo-d) δ 11,28 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,54 (q, J = 7,8 Hz, 1H), 7,12-6,76 (m, 2H), 6,40-5,98 (m, 1H), 5,57-5,18 (m, 2H), 4,68 (s, 1H), 4,29 (dd, J = 13,1, 4,0 Hz, 1H), 4,05 (dd, J = 12,9, 9,3 Hz, 1H), 2,39-1,94 (m, 4H), 1,86 (t, J = 10,5 Hz, 1H), 1,60 (dt, J = 12,6, 3,4 Hz, 1H). **¹⁹F-NMR** (376 MHz, cloroformo-d) delta -75,30 (t, J = 6,8 Hz, 3 F), -108,33 (dd, J = 8,6, 6,3 Hz, 1F), -111,56 a -113,23 (m, 1 F). **LCMS-ESI⁺** (*m/z*): [M⁺H]⁺ calculado para C₂₁H₂₀F₂N₃O₅: 500.; encontrado: 500.

Ejemplo 55

Preparación del compuesto **55**

(1R,4S,12aS)-7-hidroxi-6,8-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobenzilo)-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahidro-1,4-methanodipirido[1,2-1',2'-d] pirazina-9-carboxamida

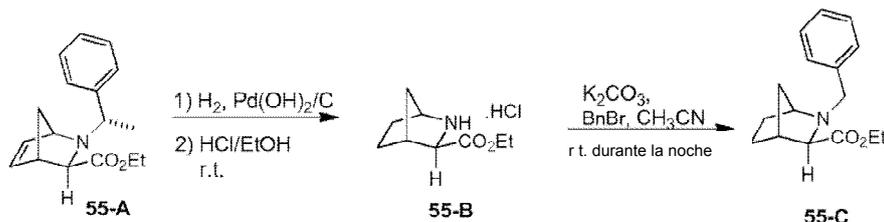
5



55

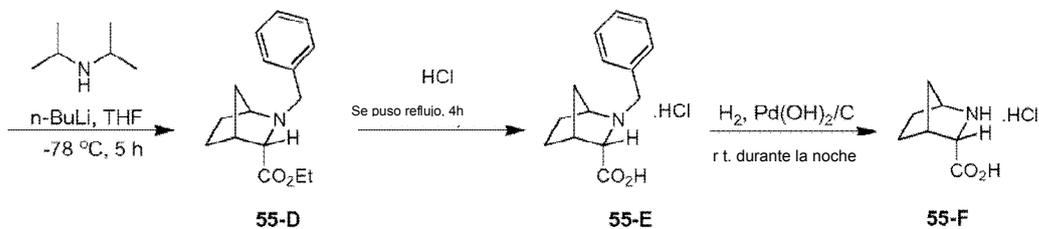
10

15



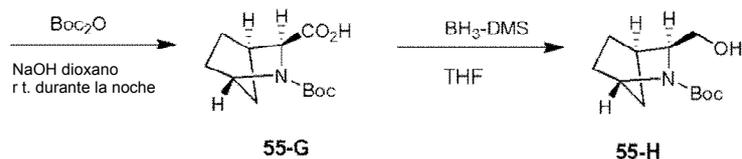
20

25



30

35



40

45



55

Paso 1

50

Una mezcla del compuesto **55-A** (40,60 g, 150 mmol) y Pd (OH) 2/C(12 g) en EtOH (400 ml) bajo una atmósfera de H₂ se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró y se trató con HCl/EtOH (400 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró para dar el compuesto **55-B**, que se utilizó en el siguiente paso sin purificación. **LCMS-ESI**⁺ (*m/z*): [M⁺H]⁺ calculado para C₉H₁₆NO: 170,1; encontrado: 170,2.

55

Paso 2

60

A una solución del compuesto **55-B** (92,25 g, 0,45 mol) y K₂CO₃ (186,30 g, 1,35 mol) en CH₃CN (1 L) se añadió bromuro de bencilo (76,50 g, 0,45 mol) a 0°C. La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró, se concentró y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar el compuesto **55-C**.

Paso 3

65

A una mezcla de diisopropilamina (50 g, 0,50 mol) en THF (400 ml) se añadió n-BuLi (200 ml, 0,50 mol) a -

78°C en atmósfera de N₂. Después de 0,5 h, la mezcla de reacción se calentó a 20°C y se agitó durante 0,5 h. La mezcla se enfrió a -78°C y se añadió una solución del compuesto **55-C** (64,75 g, 0,25 mol) en THF (600 ml) en atmósfera de N₂. La mezcla se agitó durante 4 h y se inactivó con solución saturada de NH₄Cl. La mezcla se extrajo con EtOAc y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar el compuesto **55-D**.

Paso 4

Una mezcla del compuesto **55-D** (129,50 g 0,50 mol) en 4N HCl (1,30 l) se calentó a reflujo durante 4 h. la mezcla se concentró. El residuo se purificó por HPLC para dar el compuesto **55-E**.

Paso 5

A una mezcla de compuesto **55-E** (47 g, 176 mmol) y Pd (OH) 2/C(9 g) en EtOH (400 ml) bajo una atmósfera de H₂ se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró para dar el compuesto **55-F**, que se utilizó en el siguiente paso sin purificación. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4,22 (s, 1H), 4,06 (s, 1H), 2,98-2,95 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 1,96-1,93 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 1,86-1,82 (m, 2H), 1,76-1,74 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 1,49 (s, 1H). LCMS-ESI⁺ (m/z): [M⁺H]⁺ calculado para C₇H₁₂NO₂: 142,1.; encontrado: 142,1.

Paso 6

A una mezcla de compuesto **55-F** (29,20 g, 165 mmol) y una solución de 2N NaOH (330 ml, 0,66 mol) en dioxano (120 ml) se añadió Boc₂O (39,60 g, 181 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se ajustó con 3N HCl a pH = 5 ~ 6 y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar **55-G**. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4,40 (s, 1H), 4,26 (s, 1H), 2,89 (s, 1H), 1,76-1,74 (s, 1H), 1,69-1,59 (m, 4H), 1,50 (s, 1H), 1,47 (s, 9H). LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+Na]⁺ calculado para C₁₂H₁₉NNaO₄: 264,1.; encontrado: 264,1.

Paso 7

A una mezcla de compuesto **55-G** (500 mg, 2,07 mmol) en THF (10 ml) enfriada a 0°C se le añadió complejo de BH₃-DMS THF (2 N en THF, 8,23 mmol, 4,1 ml) lentamente. Se produjo el desprendimiento de gas. Se controló la temperatura interna para asegurar que no haya reacción exotérmica importante. La reacción se dejó calentar a t.a. durante la noche. Algunos quedaba material de partida por LC/MS, se añadió complejo adicional 2 ml BH₃-DMS THF y la mezcla se agitó durante 3 h adicionales y después se enfrió la reacción a 0°C y se inactivó lentamente con metanol (se produce desprendimiento de gas). La temperatura interna monitoreado para asegurar desprendimiento de calor por debajo de 25°C. La mezcla se concentró luego purificado por cromatografía de gel de sílice (EtOAc 20-40%/hexanos) para dar 55-H.

Paso 8

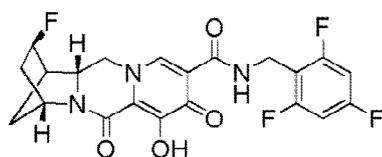
El compuesto **55** se preparó como se describe para el Ejemplo 41, sustituyendo **55-H** de **41-B** para proporcionar el compuesto **55**. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,81 (s, 1H), 10,40 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,19 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 4,59-4,48 (m, 4H), 4,16 (t, J = 12,2 Hz, 1H), 4,03 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 2,69 (s, 1H), 1,75 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 1,69-1,55 (m, 5H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ -109,3 (m, 1F), -112,5 (m, 1F). LCMS-ESI⁺ (m/z): [M⁺H]⁺ calculado para C₂₁H₁₉F₃N₃O₄: 434,13.; encontrado: 434,32.

Ejemplo 56

Preparación del compuesto **56**

(1R,2S,4R,12aR)-2-fluoro-7-hidroxi-6,8-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobenzilo)-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahidro-1,4-methanodipirido [1,2-a: 1',2'-d] pirazina-9-carboxamida

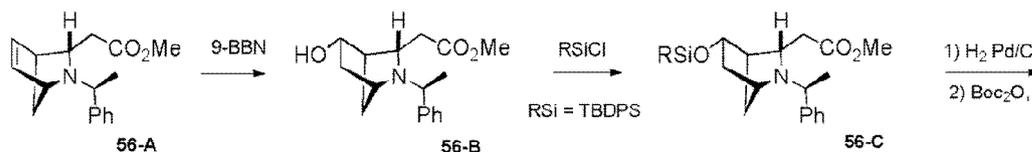
5



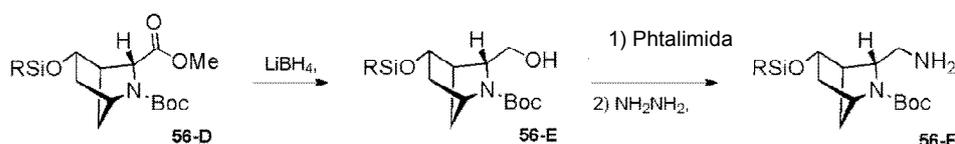
56

10

15

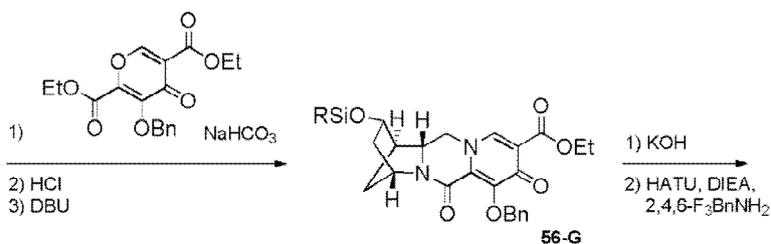


20

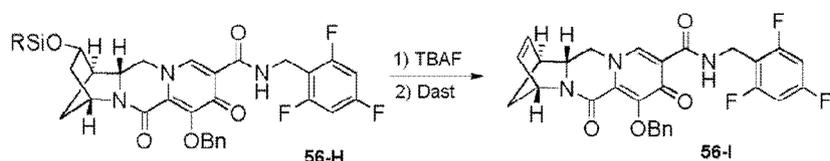


25

30

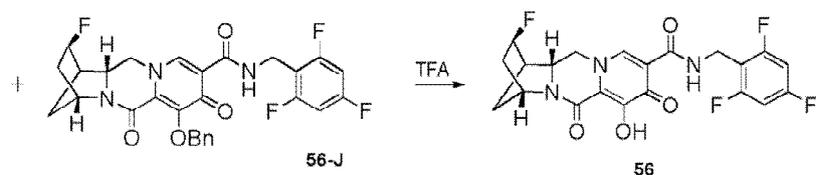


35



40

45



50

Paso 1

55

60

Una solución de **56-A** (5 g, 19,43 mmol) en tetrahidrofurano (65 ml) se enfrió en un baño de hielo como 0,5 clo M 9-borabiC y- [3.3.1] nonano (48,58 ml) se añadió gota a gota. La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente. Después de 18 horas, la reacción se enfrió a 0°C y se añadió una mezcla de hidróxido de sodio 2 M (34 ml) y peróxido de hidrógeno (9,34 ml, 97,15 mmol) gota a gota. Después de 2 horas a 0°C, la reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. Las fracciones acuosas se extrajeron con EtOAc, y se secaron las fracciones orgánicas combinadas (Na₂SO₄) y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice (EtOAc al 50-70%/hexanos) para dar **56-B** (3,05 g, 57%). **LCMS-ESI⁺** (*m/z*): [M⁺H]⁺ calculado para C₁₆H₂₁NO₃: 275,34; encontrado: 276.122.

Paso 2

65

A una solución de **56-B** (1,45 g, 5,27 mmol) en N,N-dimetilformamida (12 ml) se añadió terc-butilclorodifenilosilano (1,51 ml, 5,79 mmol) e imidazol (1,08 g, 15,8 mmol). Después de 18 horas, la mezcla se

diluyó con agua, se extrajo en EtOAc (2 x), las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron (Na_2SO_4) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice (EtOAc al 10-20%/hexanos) para dar **56-C** (2,6 g, 96,1%). **LCMS-ESI⁺** (*m/z*): $[\text{M}^+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{32}\text{H}_{39}\text{NO}_3\text{Si}$: 513,74; encontrado: 514.625.

5 Paso 3

A una solución de **56-C** (3,27 g, 6,36 mmol) en EtOH (26 ml) y ácido acético (3 ml) se añadió 10% PdOH/C(0,52 g, 3,7 mmol) y la suspensión se agitó en un aparato Parr a 50 atm durante 20 horas. Después de filtrar a través de Celite, la torta se lavó con EtOH, el filtrado se concentró a vacío. El residuo se disolvió en etanol (26 ml) y ácido acético (3 ml, 52,4 mmol), se trató con 10% PdOH/C (0,52 g, 3,7 mmol) y se agitó en un aparato Parr a 50 atm durante 20 horas. Se filtró a través de Celite, la torta se lavó con EtOH, el filtrado se concentró al vacío a sequedad para proporcionar el producto bruto desprotegido (2,07 g, 79,4%). **LCMS-ESI⁺** (*m/z*): $[\text{M}^+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{NO}_3\text{Si}$: 409,59; encontrado: 410.485.

15 Para el residuo en bruto (2 g, 4,88 mmol) y di-terc-butilo se añadió 97% (2,14 g, 9,79 mmol) en THF (20 ml) N,N-diisopropiletilamina (DIPEA) (2,14 ml, 12,27 mmol). Después de 20 h, la mezcla de reacción se diluyó con agua, se extrajo en EtOAc (2x) y las dos fracciones orgánicas se lavaron con agua, se combinaron, se secaron (Na_2SO_4) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice (10-20% EtOAc/hexanos) para dar **56-D** (2,13 g, 86,14%). **LCMS-ESI⁺** (*m/z*): $[\text{M}^+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{41}\text{NO}_5\text{Si}$: 523,74; encontrado: 523.922.

20 Paso 4

Una solución de **56-D** (2,07 g, 4,06 mmol) en THF (20 ml) se agitó en un baño de hielo como 2,0 M LiBH₄ en THF (4,07 ml) se añadió y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Después, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se trató lentamente con agua. Las dos fases se separaron y la fracción acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo. Las dos fracciones orgánicas se lavaron con agua, se combinaron, se secaron (Na_2SO_4) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice (20-40% EtOAc/ hexanos) para dar **56-E** (1,59 g, 81,3%). **LCMS-ESI⁺** (*m/z*): $[\text{M}^+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{39}\text{NO}_4\text{Si}$: 481,7; encontrado: 482.337.

30 Paso 5

Una mezcla de **56-E** (1,58 g, 3,28 mmol), ftalimida (0,79 g, 5,38 mmol) y trifenilfosfina (1,93 g, 7,37 mmol) en THF (90 ml) se enfrió en un baño de hielo. Se añadió azodicarboxilato de diisopropilo, 95% (1,46 ml, 7,42 mmol). Después, la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 20 h. Después, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió en éter, se enfrió en un baño de hielo y se agitó durante 1,5 h. Los sólidos se separaron por filtración y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice (EtOAc al 10-30%/hexanos) para dar el compuesto amino protegido (1,86 g, 92,8%).

40 Una solución del compuesto amino protegido **56-F** (1,85 g, 3,03 mmol) e hidrato de hidrazina (0,6 ml, 12,39 mmol) en etanol (19 ml) se agitó a 70°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo, éter (10 ml) se añadió y la mezcla se agitó durante 30 min. El sólido formado se separó por filtración y el filtrado se concentró al vacío a sequedad.

45 Paso 6

Una mezcla del compuesto amino bruto **56-F** (991 mg, 2,06 mmol), el compuesto **38-F** (Ejemplo 38) (714 mg, 2,06 mmol) y NaHCO_3 (347 mg, 4,12 mmol) en agua (15 ml) y EtOH (15 ml) se agitó durante 20 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se repartió entre agua y EtOAc. La capa acuosa se volvió a extraer con EtOAc y se secaron las capas orgánicas combinadas (Na_2SO_4) y se concentró. Se añadió el residuo (1,5 g) se disolvió en CH_2Cl_2 (5 ml) y HCl 4 N en dioxano (18,6 ml). Después de 1,5 horas la mezcla se concentró a sequedad, se co-evaporó con tolueno y se secó a vacío.

55 El residuo crudo (1,38 g) y DBU (1,4 ml, 9,38 mmol) en tolueno (25 ml) se agitó a 110°C. Después de 35 minutos la mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice (5-15% MeOH/EtOAc) para dar **56-G** (450 mg, 72,3%). **LCMS-ESI⁺** (*m/z*): $[\text{M}^+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{39}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_6\text{Si}$: 662,85; encontrado: 663.766.

60 Paso 7

La mezcla de **56-G** (890 mg, 1,34 mmol) en MeOH (14 ml) y THF (14 ml) se agitó a temperatura ambiente como 1 M de KOH (7,09 ml) se añadió. Después de 30 min la mezcla de reacción se neutralizó con 1N HCl, se extrajo en EtOAc (2x) y se secaron los extractos orgánicos combinados (Na_2SO_4) y se concentró.

65 Una suspensión del residuo en bruto (850 mg), 2,4,6-trifluorobencilamina (248 mg, 1,54 mmol) y HATU (662

mg, 1,74 mmol) en diclorometano (5 ml) se agitó a temperatura ambiente como N, se añadió N-diisopropiletilamina (DIPEA) (1,63 ml, 9,37 mmol). Después de 1 h, adicional_{2,4,6}-difluorobencilamina (32 mg, 0,2 mmol), HATU (153 mg, 0,4 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (DIPEA) (0,12 ml, 0,67 mmol). Después de 30 minutos la mezcla se diluyó con agua, se extrajo en EtOAc (3x) las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice (EtOAc al 50-75%/hexanos) para dar **56-H** (919 mg, 88,23%).
LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M⁺H]⁺ calculado para C₄₄H₄₂F₃N₃O₅Si: 777,9; encontrado: 778.409.

Paso 8

Una solución de **56-H** (915 mg, 1,18 mmol) en THF (5 ml) se agitó en un baño de hielo como 1,0 M fluoruro de tetrabutilamonio en THF (1,18 ml) se añadió gota a gota. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, se secó (Na₂SO₄), se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice (EtOAc al 50-75%/hexanos a continuación, 5% MeOH/EtOAc). El material resultante (248 mg, 0,46 mmol) se disolvió en diclorometano (2 ml) se enfrió a -78°C como trifluoruro de dietilaminoazufre (0,07 ml, 0,55 mmol) se añadió gota a gota y la reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La reacción se enfrió en un baño de hielo y se inactivó con NaHCO₃ saturado, dos fases se separaron y la fracción acuosa separada se extrajo con CH₂Cl₂. Las dos fracciones orgánicas se combinaron se secaron (Na₂SO₄) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice (1% Me- OH/EtOAc) para dar **56-J** (75 mg) (**LCMS-ESI⁺** (*m/z*): [M⁺H]⁺ calculado para C₂₈H₂₃F₄N₃O₄: 541,49; encontrado: 542.320) y **56-K** (30 mg) (**LCMS-ESI⁺** (*m/z*): [M⁺H]⁺ calculado para C₂₈H₂₂F₃N₃O₄: 521,49; encontrado: 522,05).

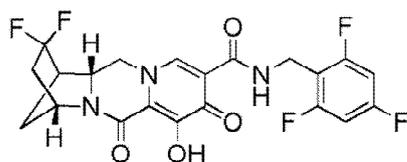
Paso 9

El compuesto **56-J** (75 mg, 139 mmol) se disolvió en TFA (1 ml), se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, y la solución se concentró. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (Gemini, de 15 a 43% ACN/H₂O⁺ 0,1% TFA) para proporcionar el compuesto **56**. **¹H-NMR** (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,67 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,17 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 5,45-5,18 (m, 1H), 4,70-4,39 (m, 3H), 4,23 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 4,11-3,85 (m, 2H), 2,85 (dd, J = 4,2,2,0 Hz, 1H), 2,34-2,13 (m, 1H), 1,81 (s, 1H), 1,55-1,33 (m, 2H). **¹⁹F-NMR** (376 MHz, DMSO-d₆) δ -74,20 (m), -106,95 a -116,45 (m), -190,65--194,54 (m).

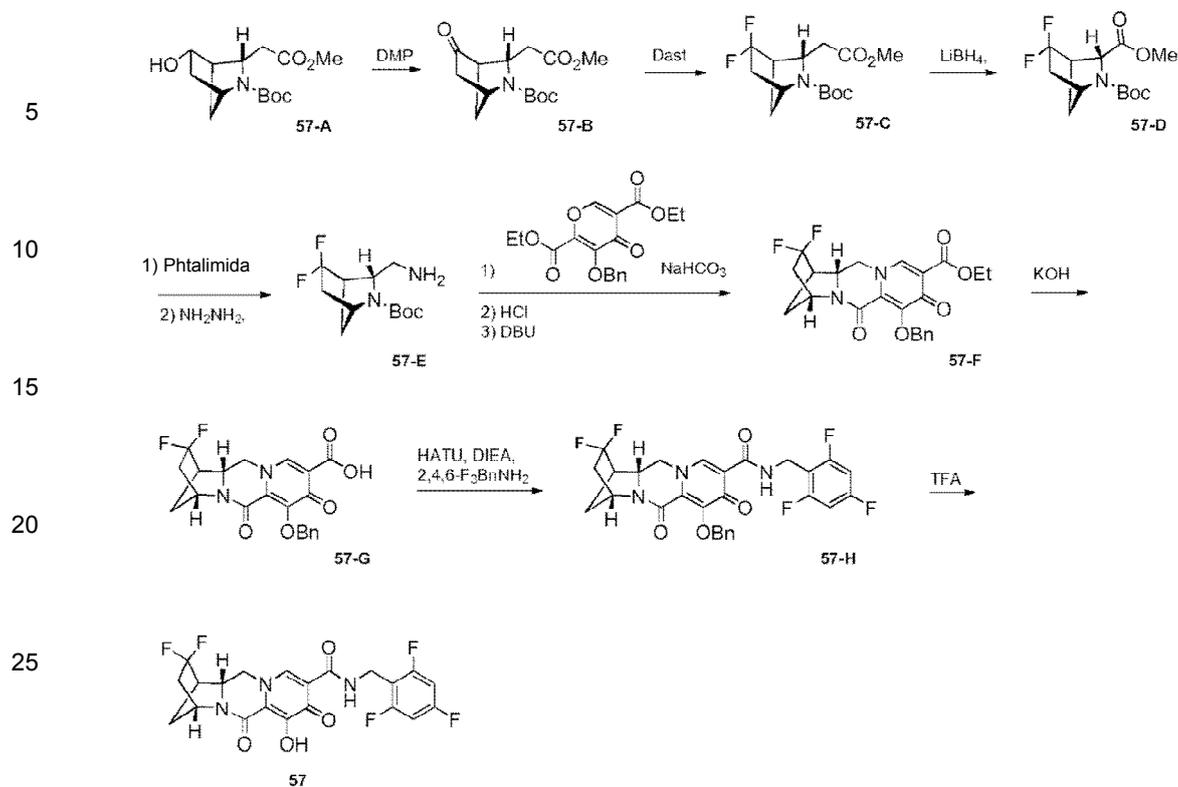
Ejemplo 57

Preparación del compuesto 57

(1R,4R,12aR)-2,2-difluoro-7-hidroxi-6,8-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobenzilo)-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahidro-1,4-metanodipirido [1,2-a: 1',2'-d] pirazina-9-carboxamida



57



Paso 1

35 Una solución de **57-A** (1,45 g, 5,34 mmol) en diclorometano (30 ml) se enfrió en un baño de hielo a la vez que periodinano de Dess Martin (4,53 g, 10,69 mmol) se añadió en porciones y la reacción se agitó a la habitación temperatura durante 18 h. La reacción se inactivó por adición de agua, el precipitado se separó por filtración y se añadió una solución saturada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$. La mezcla se agitó hasta que la solución bifásica se volvió después se añadió NaHCO_3 saturado y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 . Se secaron las fracciones orgánicas combinadas (Na_2SO_4) y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice (EtOAc 30-50%/hexanos) para dar **57-B** (1,13 g, 78,2%). **LCMS-ESI⁺** (m/z): $[\text{M}^+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_5$: 269,29; encontrado: 269,722.

Paso 2

45 Una solución de **57-B** (0,5 g, 1,86 mmol) en diclorometano (10 ml) se enfrió a -78°C como trifluoruro de dietilaminoazufre (0,52 ml, 3,91 mmol) gota a gota y la reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. La reacción se enfrió en un baño de hielo y se inactivó con NaHCO_3 saturado, dos fases se separaron y la fracción acuosa separada se extrajo con CH_2Cl_2 . Las dos fracciones orgánicas se combinaron, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice (EtOAc al 20-50%/hexanos) para dar **57-C** (518 mg, 95,39%). **¹H-NMR** (400 MHz, cloroformo-d) δ 4,43 (s, 1H), 4,36-4,27 (m, 1H), 4,22 (s, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,95 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 2,30-1,98 (m, 2H), 1,85-1,71 (m, 1H), 1,44 (m, 9H).

Paso 3

55 Una solución de **57-C** (935 mg, 3,21 mmol) en THF (10 ml) se agitó en un baño de hielo como 2,0 M LiBH_4 en THF (3,22 ml) se añadió y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Después, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se añadió agua lentamente. Las dos fases se separaron y la fracción acuosa separada se extrajo con acetato de etilo. Las dos fracciones orgánicas se lavaron con agua, se combinaron, se secaron (Na_2SO_4) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice (EtOAc al 20-40%/hexanos) para dar **57-D** (724 mg, 85,67%). **¹H-NMR** (400 MHz, cloroformo) δ 4,30-3,48 (m, 5H), 2,75-2,56 (m, 1H), 2,24-1,90 (m, 3H), 1,86-1,65 (m, 1H), 1,47 (s, 9H).

Paso 4

65 Una mezcla de **57-D** (720 mg, 2,74 mmol), ftalimida (402 mg, 2,73 mmol) y trifetilfosfina (1,61 g, 6,15 mmol) en THF (45 ml) se enfrió en un baño de hielo. Azodicarboxilato de diisopropilo, 95% (1,22 ml, 6,19 mmol), se añadió.

Después, la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 20 h. Después, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió en éter, se enfrió en un baño de hielo y se agitó durante 1,5 h. Después los sólidos se separaron por filtración, se concentró el filtrado. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice (EtOAc al 40-60%/hexanos) para proporcionar el aducto de ftalimida (1,07 g, 99,7%). **LCMS-ESI⁺** (*m/z*): [M⁺H]⁺ calculado para C₂₀H₂₂F₂N₂O₄: 392,4; encontrado: 393,204.

Una solución del aducto de ftalimida (1,07 g, 2,73 mmol) e hidrazina hidrato (0,54 ml, 11,15 mmol) en etanol (10 ml) se agitó a 70°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y se añadió éter (10 ml). La mezcla se agitó durante 30 min. El sólido formado se separó por filtración y el filtrado se concentró a vacío hasta sequedad para proporcionar **57-E** bruto.

Paso 5

Una mezcla de **57-E** compuesto (709 mg, 2,7 mmol) **38-F** (Ejemplo 38) (936 mg, 2,7 mmol) y NaHCO₃ (454 mg, 5,41 mmol) en agua (15 ml) y EtOH (15 ml) se agitó durante 20 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se repartió entre agua y EtOAc. La capa acuosa se volvió a extraer con EtOAc y se secaron las capas orgánicas combinadas (Na₂SO₄) y se concentró. Se añadió el residuo (1,5 g) se disolvió en CH₂Cl₂ (7 ml) y HCl 4 N en dioxano (26,9 ml). Después de 1,5 horas la mezcla se concentró a sequedad, se co-evaporó con tolueno y se secó en vacío. El residuo bruto (1,3 g) y DBU (2 ml, 13,4 mmol) en tolueno (25 ml) se agitó a 110°C. Después de 35 minutos la mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice (5-15% MeOH/EtOAc) para dar **57-F** (426 mg, 36,17%). **LCMS-ESI⁺** (*m/z*): [M⁺H]⁺ calculado para C₂₃H₂₂F₂N₂O₅: 444,43; encontrado: 445,280.

Paso 6

La mezcla de compuesto **57-F** (426 mg, 0,96 mmol) en MeOH (7 ml) y THF (7 ml) se agitó a temperatura ambiente como 1 M de KOH (5,06 ml) se añadió. Después de 30 minutos la mezcla de reacción se neutralizó con 1N HCl, se extrajo en EtOAc (2x) y los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentró al crudo **57-G**.

Paso 7

Una suspensión del residuo bruto **57-G** (189 mg), 2,4,6-trifluorobencilamina (95 mg, 0,59 mmol) y HATU (276 mg, 0,73 mmol) en diclorometano (3 ml) se agitó a la habitación temperatura, se añadió N,N-diisopropiletilamina (DIPEA) (0,59 ml, 3,4 mmol). Después de 1 h se diluyó se mezcla con agua, se extrajo en EtOAc (3x). Se secaron las fases orgánicas combinadas (Na₂SO₄) y se concentraron hasta **57-H**. **LCMS-ESI⁺** (*m/z*): [M⁺H]⁺ calculado para C₂₉H₂₂F₅N₃O₄: 559,48; encontrado: 560,24.

Paso 8

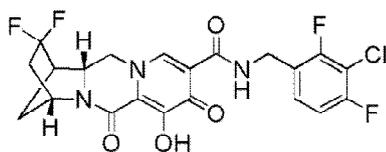
El compuesto **57-H** (150 mg, 0,27 mmol) se disolvió en TFA (2 ml), se agitó a temperatura ambiente durante 10 min, y la solución se concentró. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (Gemini, 15 a 60% ACN/H₂O⁺ 0,1% TFA), para proporcionar el compuesto **57** (85 mg, 67,5%). **LCMS-ESI⁺** (*m/z*): [M⁺H]⁺ calculado para C₂₁H₁₆F₅N₃O₄: 469,36; encontrado: 470,229. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,41 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,12 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 4,79 (s, 1H), 4,48 (m, 3H), 4,10 (m, 2H), 3,02 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 2,33 (m, 1H), 2,22-1,97 (m, 2H), 1,85 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 1,21 (s, 1H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ -69,88, -71,77, -74,09, -88,33 (dd, J = 222,6, 23,8 Hz), -109,15- -109,60 (m), -110,04, -112,44 (t, J = 7,6 Hz).

Ejemplo 58

Preparación del compuesto 58

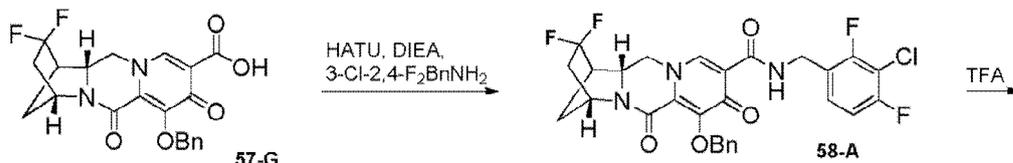
(1R,4R,12aR)-N-(3-cloro-2,4-difluorobenzilo)-2,2-difluoro-7-hidroxi-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahidro-1,4-metanodipirido [1,2-a: 1',2'-d] pirazina-9-carboxamida

5



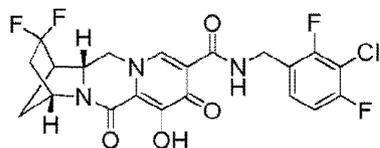
58

10



15

20



58

25

30 Paso 1

Una suspensión del residuo bruto **57-G** (120 mg), 3-cloro-2,4-difluorobencilamina (67 mg, 0,38 mmol) y HATU (175 mg, 0,46 mmol) en diclorometano (3 ml) se agitó a temperatura ambiente como N,N-diisopropiletilamina (DIPEA) (0,38 ml, 0,28 mmol) se añadió. Después de 1 h la mezcla se diluyó con agua, se extrajo en EtOAc se secaron (3x) las fases orgánicas combinadas (Na₂SO₄) y se concentró para dar **58-A**. **LCMS-ESI⁺** (*m/z*): [M⁺H]⁺ calculado para C₂₈H₂₂ClF₄N₃O₄: 575,94; encontrado: 576.394.

35

Paso 2

El compuesto **58-A** (166 mg) se disolvió en TFA (2 ml), se agitó a temperatura ambiente durante 10 min, y la solución se concentró. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (Gemini, 15 a 70% ACN/H₂O + 0,1% TFA), para proporcionar el compuesto **57** (60 mg, 42,8%). **LCMS-ESI⁺** (*m/z*): [M⁺H]⁺ calculado para C₂₁H₁₆ClF₄N₃O₄: 485,82; encontrado: 486.135. **¹H-NMR** (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,77 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,28 (m, 2H), 4,77 (s, 1H), 4,64-4,40 (m, 2H), 4,27 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 3,93 (m, 2H), 2,95 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 2,51 (s, 1H), 2,42-2,17 (m, 1H), 2,14-1,89 (m, 2H), 1,77 (m, 1H). **¹⁹F-NMR** (376 MHz, DMSO-d₆) δ -87,63, -88,23, -108,67, -109,27, -116,42 (t, J = 7,0 Hz), -118,48 (d, J = 7,8 Hz).

45

Ejemplo 5950 Preparación del compuesto **59**

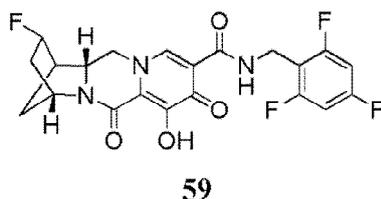
(1R,2R,4R,12aR)-2-fluoro-7-hidroxi-6,8-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobenzilo)-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahidro-1,4-metanodipirido [1,2-a: 1',2'-d] pirazina-9-carboxamida

55

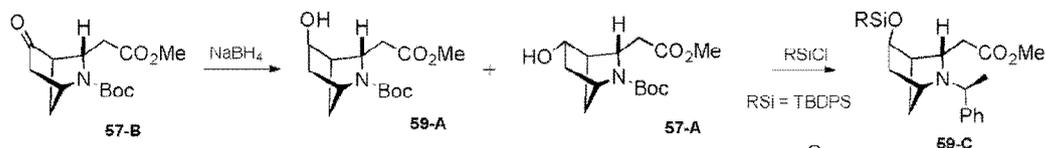
60

65

5

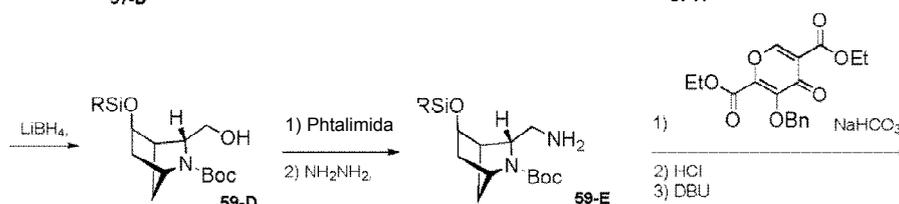


10

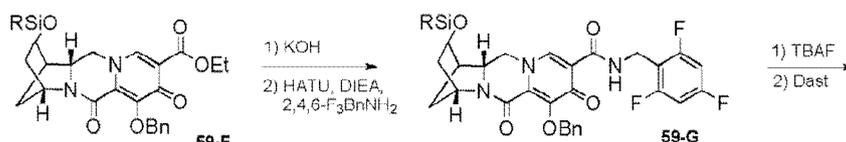


15

20

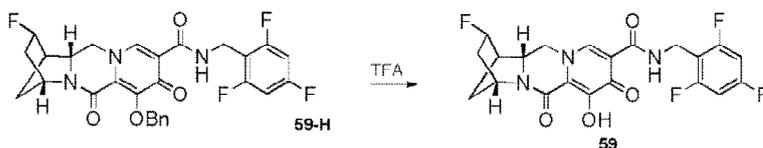


25



30

35

**Paso 1**

Una solución de **57-B** (1,9 g, 7,06 mmol) en metanol (35 ml) se agitó a 0°C como borohidruro de sodio (667 mg, 17,64 mmol) en porciones y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 30 min. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo, se inactivó por adición de agua y se concentró. El residuo se repartió entre agua y EtOAc. La capa acuosa se volvió a extraer con EtOAc y se secaron las capas orgánicas combinadas (Na_2SO_4) y se concentró el residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice (EtOAc al 30-60%/hexanos) para dar **59-A** (1,49 g). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, cloroformo-d) delta 4,57 (s, 1H), 4,52-4,42 (m, 2H), 4,28 (s, 1H), 4,14 (s, 1H), 3,72 (d, J = 2,1 Hz, 3H), 2,74 (s, 1H), 2,08-1,87 (m, 2H), 1,43 (d, J = 23,1 Hz, 10H) y **57-A** (96 mg): $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, cloroformo-d) delta 4,65-4,40 (m, 2H), 4,34-4,02 (m, 1H), 3,73 (d, J = 2,3 Hz, 3H), 2,74 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 2,12-1,55 (m, 3H), 1,52-1,18 (m, 11H).

Paso 2

se añadió a una solución de **59-A** (686 mg, 2,53 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) terc-butilclorodifenilosilano (0,723 ml, 2,78 mmol) e imidazol (516 mg, 7,56 mmol). Después de 18 h, la mezcla se diluyó con agua, se extrajo en EtOAc (2x), y se combinaron las fracciones orgánicas, se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice (EtOAc al 10-20%/hexanos) para dar **59-C**. **LCMS-ESI⁺** (m/z): $[\text{M}^+\text{H}]^+$ calculó para $\text{C}_{29}\text{H}_{39}\text{NO}_5\text{Si}$: 509,71; encontrado: 510.793.

Paso 3

Una solución de **59-C** (1,23 g, 2,41 mmol) en THF (13 ml) se agitó en un baño de hielo a la vez que se añadió 2,0 M LiBH_4 en THF (2,42 mL 4,84 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Después la mezcla de reacción se diluyó con se añadió agua lentamente acetato de etilo, dos fases se separaron y la fracción acuosa separada se extrajo con acetato de etilo. Las dos fracciones orgánicas se lavaron con agua, se

combinaron, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice (EtOAc al 20-40%/hexanos) para dar **59-D**. **LCMS-ESI⁺** (*m/z*): $[\text{M}^+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{39}\text{NO}_4\text{Si}$: 481,7; encontrado: 482.741.

5 Paso 4

Una mezcla de **59-D** (963 mg, 2,0 mmol), ftalimida (482 mg, 3,28 mmol) y trifenilfosfina (1,18 g, 4,49 mmol) en THF (50 ml) se enfrió en un baño de hielo. Se añadió azodicarboxilato de diisopropilo, 95% (0,89 ml, 4,52 mmol). Después, la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 20 h. Después, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió en éter, se enfrió en un baño de hielo y se agitó durante 1,5 h. Después, los sólidos se separaron por filtración y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice (EtOAc al 10-30%/hexanos) para proporcionar el aducto de ftalimida. **LCMS-ESI⁺** (*m/z*): $[\text{M}^+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{36}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_5\text{Si}$: 610,81; encontrado: 611.935.

Una solución del aducto de ftalimida (1,2 g, 1,97 mmol) e hidrato de hidrazina (0,4 ml, 8,03 mmol) en etanol (12 ml) se agitó a 70°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y se añadió éter (10 ml), la mezcla se agitó durante 30 min. El sólido formado se separó por filtración y el filtrado se concentró a vacío hasta sequedad para proporcionar **59-E**. **LCMS-ESI⁺** (*m/z*): $[\text{M}^+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_3\text{Si}$: 480,71; encontrado: 481.356.

20 Paso 5

Una mezcla de **59-E** (770 mg, 1,60 mmol), el compuesto **38-F** (Ejemplo 38) (555 mg, 1,60 mmol) y NaHCO_3 (269 mg, 3,20 mmol) en agua (12 ml) y EtOH (12 ml) se agitó durante 20 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se repartió entre agua y EtOAc. La capa acuosa se volvió a extraer con EtOAc y se secaron las capas orgánicas combinadas (Na_2SO_4) y se concentró.

Se añadió el residuo (1,29 g) se disolvió en CH_2Cl_2 (4 ml) y 4N HCl en dioxano (15,6 ml). Después de 1,5 horas la mezcla se concentró a sequedad, se co-evaporó con tolueno y se secó en vacío. **LCMS-ESI⁺** (*m/z*): $[\text{M}^+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{41}\text{H}_{48}\text{N}_2\text{O}_7\text{Si}$: 708,91; encontrado: 709.782.

El residuo en bruto (1,09 mg) y DBU (1,17 ml, 7,8 mmol) en tolueno (20 ml) se agitó a 110°C. Después de 35 min la mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice (5-15% MeOH/EtOAc) para dar **59-F**. **LCMS-ESI⁺** (*m/z*): $[\text{M}^+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{39}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_6\text{Si}$: 662,85; encontrado: 663.677.

35 Paso 6

Una mezcla de **59-F** (680 mg, 1,03 mmol) en MeOH (10 ml) y THF (10 ml) se agitó a temperatura ambiente como KOH 1 M (5,42 ml) se añadió. Después de 30 min la mezcla de reacción se neutralizó con 1N HCl, se extrajo en EtOAc (2x) y se secaron los extractos orgánicos combinados (Na_2SO_4) y se concentró. **LCMS-ESI⁺** (*m/z*): $[\text{M}^+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{37}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_6\text{Si}$: 634,79; encontrado: 635.466.

Una suspensión del residuo en bruto (650 mg), 2,4,6-trifluorobencilamina (214 mg, 1,33 mmol) y HATU (623 mg, 1,64 mmol) en diclorometano (6 ml) se agitó a temperatura ambiente como N, se añadió N-diisopropiletilamina (DIPEA) (1,34 ml, 7,68 mmol). Después de 2 h, la mezcla se diluyó con agua, se extrajo en EtOAc (3x) nad las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se concentraron y el residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice (EtOAc al 50-75%/hexanos) para proporcionar **59-G**. **LCMS-ESI⁺** (*m/z*): $[\text{M}^+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{44}\text{H}_{42}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_5\text{Si}$: 777,9; encontrado: 778.566.

50 Paso 7

Una solución de **59-G** (648 mg, 0,83 mmol) en THF (10 ml) se agitó en un baño de hielo como 1,0 M de fluoruro de tetrabutilamonio en THF (0,83 ml) se añadió gota a gota y la mezcla resultante se agitó a la habitación temperatura durante 30 min. Adicional de fluoruro de tetrabutilamonio 1,0 M en THF (0,1 ml) se añadió gota a gota. Después de 30 minutos, la mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, se secó (Na_2SO_4), se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice (5% MeOH/EtOAc). Una solución del residuo (290 mg, 0,54 mmol) en diclorometano (3 ml) se enfrió a -78°C como trifluoruro de dietilaminoazufre (0,09 ml, 0,65 mmol) se añadió gota a gota y la reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2,5 marido. La reacción se enfrió en un baño de hielo, se inactivó con NaHCO_3 saturado, dos fases se separaron y la fracción acuosa separada se extrajo con CH_2Cl_2 . Las dos fracciones orgánicas se combinaron, se secaron (Na_2SO_4) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice (1% MeOH/EtOAc) para dar **59-H**. **LCMS-ESI⁺** (*m/z*): $[\text{M}^+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{23}\text{F}_4\text{N}_3\text{O}_4$: 541,49; encontrado: 542.320.

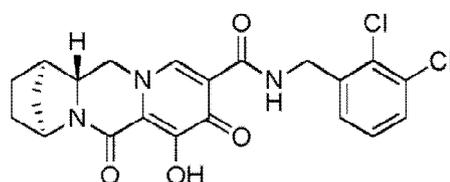
65 Paso 8

El compuesto **59-H** (103 mg, 0,19 mmol) se disolvió en TFA (1,4 ml) a temperatura ambiente durante 15 min, y la solución se concentró. El residuo se suspendió en DMF, se filtró, y el producto precipitado se lavó con agua, se secó bajo vacío para proporcionar el compuesto **59**. **LCMS-ESI⁺** (*m/z*): [M⁺H]⁺ calculado para C₂₁H₁₇F₄N₃O₄: 451,37, encontrado: 452.226. **¹H-NMR** (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,53 (s, 1H), 10,35 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,18 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 5,15-4,88 (m, 1H), 4,73 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 4,49 (m, 3H), 4,04 (t, J = 12,4 Hz, 1H), 3,65 (dd, J = 12,4, 3,7 Hz, 1H), 2,95-2,76 (m, 1H), 2,26 a 2,3 (m, 1H), 1,96-1,64 (m, 3H). **¹⁹F-NMR** (376 MHz, DMSO-d₆) δ -73.93, -74.74 (d, J = 28,8 Hz), -109,31 (m), -112,51 (m), -165,65 (m).

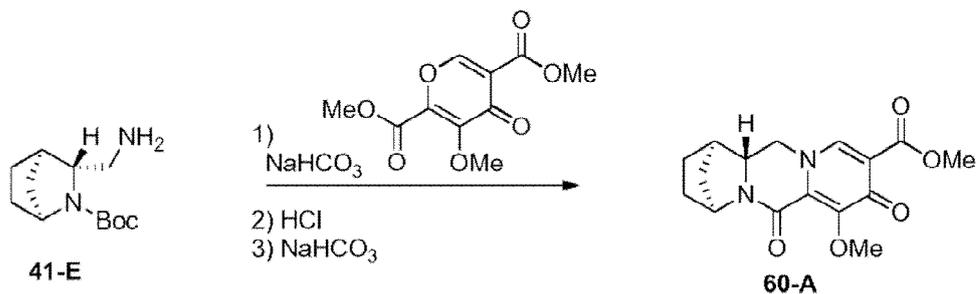
10 Ejemplo 60

Preparación del compuesto **60**

(1R,4S,12aR)-N-(2,3-diclorobenzilo)-7-hidroxi-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahidro-1,4-methanodipirido[1,2-1',2'-d]pirazina-9-carboxamida

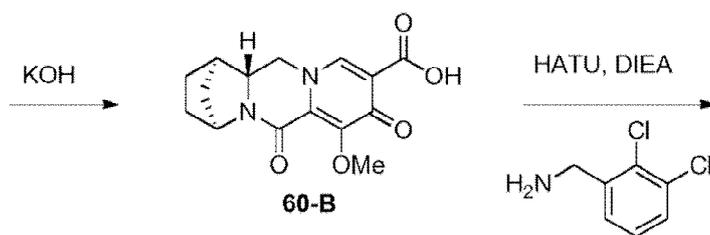


60

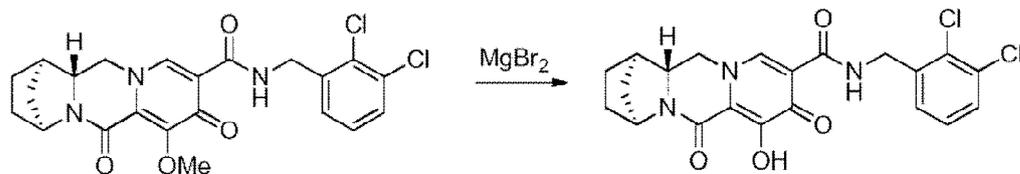


41-E

60-A



60-B



60-C

60

Paso 1

A una solución de dimetil 3-metoxi-4-oxo-4H-pirano-2,5-dicarboxilato (5,5 g, 23 mmol) en MeOH (100 ml) se añadió **41-E** (Ejemplo 41) (5 g, 22 mmol) y bicarbonato sódico (3,6 g, 43 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. (En dioxano, 55 ml, 221 mmol) se añadió 4M HCl y la solución se calentó a 50°C durante 2 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a vacío. El aceite resultante se disolvió en bicarbonato de sodio y se lavó con EtOAc. Las capas acuosas se extrajeron con CH₂Cl₂ (4x). Las extracciones de CH₂Cl₂ combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentró para proporcionar **60-A**. **LCMS-ESI⁺** (*m/z*): [M⁺H]⁺ calculado para C₁₆H₁₉N₂O₅: 319,13; encontrado: 319,20.

Paso 2

A una suspensión de **60-A** (3,7 g, 11,6 mmol) en MeOH (12 ml) y THF (23 ml) se añadió KOH acuoso (2 M, 15,7 ml, 31,4 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Los volátiles se eliminaron a vacío, y la capa acuosa resultante se acidificó con 1N HCl. El sólido blanco resultante se filtró, se lavó con agua y se secó a vacío para proporcionar **60-B**. **¹H-NMR** (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 8,36 (s, 1H), 5,01 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 4,12 (s, 4H), 3,90 (t, J = 12,2 Hz, 1H), 3,78 (dd, J = 12,1, 3,1 Hz, 1H), 2,69 (s, 1H), 1,95-1,71 (m, 4H), 1,70-1,54 (m, 2H). **LCMS-ESI⁺** (*m/z*): [M⁺H]⁺ calculado para C₁₅H₁₇N₂O₅: 305,11; encontrado: 305,15.

Paso 3

A una solución de **60-B** (0,10 g, 0,33 mmol) en CH₂Cl₂ (3,5 ml) se añadió (2,3-diclorofenil) metanamina (0,12 g, 0,70 mmol), HATU (0,25 g, 0,66 mmol), y N,N-diisopropiletilamina (DIPEA) (0,29 ml, 1,64 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente hasta que se estimó completa por LC/MS. La mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂ y se lavó con 1N HCl. La capa acuosa se extrajo de nuevo con CH₂Cl₂, y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. El material en bruto se disolvió en DMF caliente y se dejó para precipitar al enfriar. La filtración proporcionó **60-C**. **LCMS-ESI⁺** (*m/z*): [M⁺H]⁺ calculado para C₂₂H₂₂Cl₂N₃O₄: 462,10; encontrado: 462,14.

Paso 4

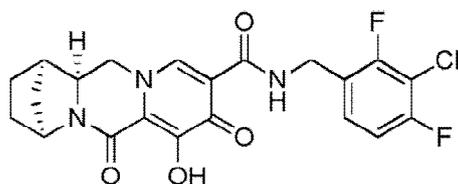
A una suspensión de **60-C** (0,11 g, 0,24 mmol), en acetonitrilo (4,5 ml), se añadió bromuro de magnesio (0,089 g, 0,48 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 45°C durante 2,5 h y después se enfrió a temperatura ambiente. La suspensión se diluyó con CH₂Cl₂ y se lavó con 1N HCl y salmuera. Las capas acuosas se volvieron a extraer con CH₂Cl₂ (2x) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a vacío. El sólido bruto se trituró con metanol y se filtró para proporcionar **60**. **¹H-NMR** (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,72 (s, 1H), 10,50 (t, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,55 (dd, 1H), 7,40-7,24 (m, 2H), 4,67 (s, 1H), 4,61 (d, 2H), 4,45 (dd, 1H), 3,95 (t, 1H), 3,84-3,73 (m, 1H), 1,86-1,67 (m, 3H), 1,66-1,40 (m, 4H). **LCMS-ESI⁺** (*m/z*): [M⁺H]⁺ calculado para C₂₁H₂₀Cl₂N₃O₄: 448,08; encontrado: 448,18.

Ejemplo 61

Preparación del compuesto **61**

(1R,4S,12aS)-N-(3-cloro-2,4-difluorobenzilo)-7-hidroxi-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahidro-1,4-metanodipirido [1,2-a: 1',2'-d] pirazina-9-carboxamida

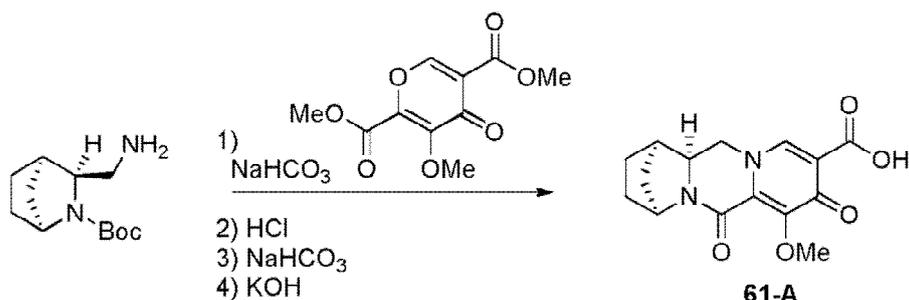
5

**61**

10

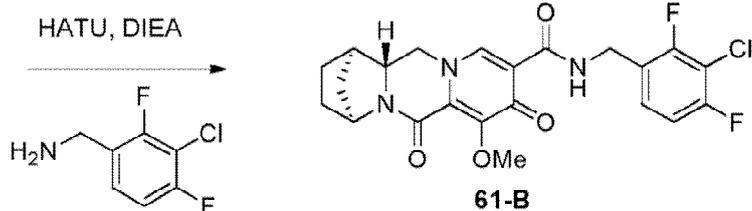
15

20

**61-A**

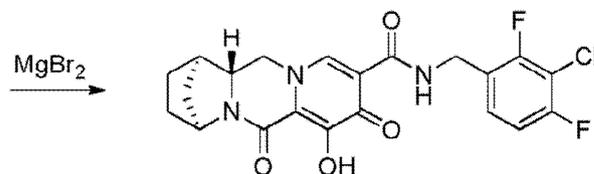
25

30

**61-B**

35

40

**61**

45

61 se preparó análogamente al Ejemplo **60**, sustituyendo (1S, 3S, 4R) terc-butyl-3-(aminometil)-2-azabicyclo [2.2.1] heptano-2-carboxilato de etilo (preparado en el Ejemplo **55**) para **41-E**, y (3-cloro-2,4-difluorofenil) metanamina para metanamina (2,3-diclorofenil). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,85 (s, 1H), 10,45 (t, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,37 (td, 1H), 7,27 (td, 1H), 4,63-4,46 (m, 4H), 4,17 (t, 1H), 4,04 (dt, 1H), 1,76 (d, 1H), 1,73-1,54 (m, 5H). LCMS-ESI^+ (m/z): $[\text{M}^+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{ClF}_2\text{N}_3\text{O}_4$: 450,10; encontrado: 450,15.

50

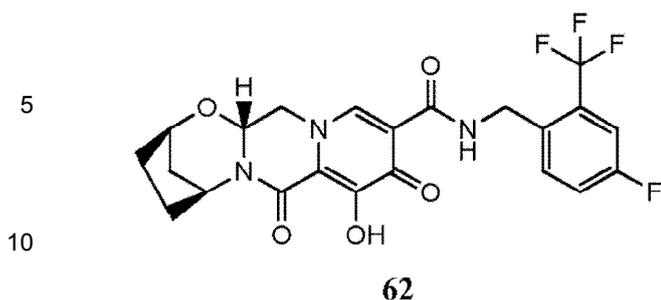
Ejemplo 62Preparación del compuesto **62**

55

'(2R,5S,13aR)-N-(4-fluoro-2-(trifluorometil)benzilo)-8-hidroxi-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido [1',2':4,5] pirazino [2,1-b] [1,3] oxazepina-10-carboxamida

60

65

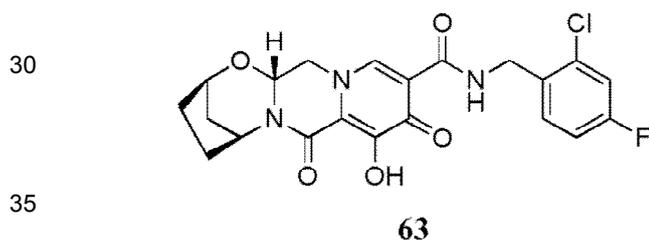


15 El compuesto **62** se preparó de una manera similar al compuesto **42** usando (4-fluoro-2-(trifluorometilo)fenilo) anamine metanamina en lugar de (2,4,6-trifluorofenilofenilo). **¹H-NMR** (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,50 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,57 (dd, 1H), 7,36 (dd, 1H), 7,19 (td, 1H), 5,40-5,28 (m, 2H), 4,79 (t, 2H), 4,69 (s, 1H), 4,25 (dd, 1H), 4,03 (dd, 1H), 2,17-1,98 (m, 4H), 1,96-1,84 (m, 1H), 1,61 (dt, 1H). **LCMS-ESI⁺** (*m/z*): [M⁺H]⁺ calculado para C₂₂H₂₀F₄N₃O₅: 482,13; encontrado: 482.145.

20 Ejemplo 63

Preparación del compuesto **63**

25 (2R,5S,13aR)-N-(2-cloro-4-fluorobenzilo)-8-hidroxi-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido [1',2':4,5] pirazino [2,1-b] [1,3] oxazepina-10-carboxamida

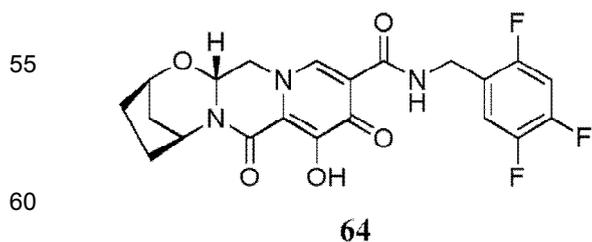


40 El compuesto **63** se preparó de una manera similar al compuesto **42** usando (2-cloro-4-fluorofenil) metanamina en lugar de metanamina (2,4,6-trifluorophenylphenyl). **¹H-NMR** (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,48 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,39 (dd, 1H), 7,12 (dd, 1H), 6,93 (td, 1H), 5,37 (d, 1H), 5,31 (t, 1H), 4,68 (s, 3H), 4,29 (d, 1H), 4,04 (t, 1H), 2,21 a 2,1 (m, 4H), 1,97-1,82 (m, 1H), 1,67-1,56 (m, 1H). **LCMS-ESI⁺** (*m/z*): [M⁺H]⁺ calculado para C₂₁H₂₀ClFN₃O₅: 448,10; encontrado: 448.143.

45 Ejemplo 64

Preparación del compuesto **64**

50 (2R,5S,13aR)-8-hidroxi-7,9-dioxo-N-(2,4,5-trifluorobenzilo)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido [1',2':4,5] pirazino [2,1-b] [1,3] oxazepina-10-carboxamida



65

El compuesto **64** se preparó de una manera similar al compuesto **42** usando metanamina (2,4,5-trifluorofenil) metanamina en lugar de (2,4,6-trifluorofenilofenilo). **¹H-NMR** (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,42 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,19 (ddd, 1H), 6,91 (td, 1H), 5,38 (dd, 1H), 5,31 (t, 1H), 4,69 (s, 1H), 4,61 (d, 2H), 4,29 (dd, 1H), 4,05 (dd, 1H), 2,18 a 2,2 (m, 4H), 1,96-1,84 (m, 1H), 1,66-1,56 (m, 1H). **LCMS-ESI⁺** (*m/z*): [M⁺H]⁺ calculado para C₂₁H₁₉F₃N₃O₅: 450,12; encontrado: 450.119.

Ejemplo 65

Preparación del compuesto **65**

(2R,5S,13aR)-N-(5-cloro-2,4-difluorobenzilo)-8-hidroxi-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido [1',2':4,5] pirazino [2,1-b] [1,3] oxazepina-10-carboxamida



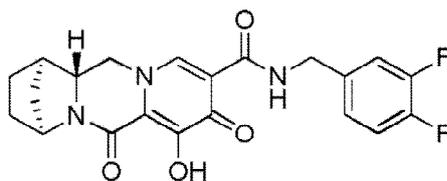
65

El compuesto **65** se preparó de una manera similar al compuesto **42** usando (5-cloro-2,4-difluorofenil) metanamina en lugar de metanamina (2,4,6-trifluorofenilofenilo). **¹H-NMR** (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,47 (t, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,40 (dd, 1H), 6,90 (t, 1H), 5,37 (dd, 1H), 5,31 (t, 1H), 4,69 (s, 1H), 4,62 (d, 2H), 4,28 (d, 1H), 4,04 (dd, 1H), 2,17 a 2,2 (m, 4H), 1,94-1,86 (m, 1H), 1,61 (dt, 1H). **LCMS-ESI⁺** (*m/z*): [M⁺H]⁺ calculado para C₂₁H₁₉ClF₂N₃O₅: 466,09; encontrado: 466.107.

Ejemplo 66

Preparación del compuesto **66**

(1R,4S,12aR)-N-(3,4-difluorobenzilo)-7-hidroxi-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahidro-1,4-methanodipirido [1,2-1',2'-d] pirazina-9-carboxamida



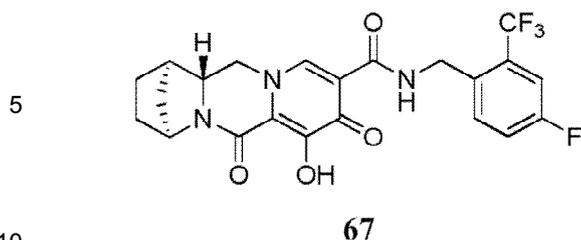
66

El compuesto **66** se preparó de una manera similar al compuesto **60** utilizando (3,4-difluorofenil) metanamina en lugar de metanamina (2,3-diclorofenil). **¹H-NMR** (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,59 (s, 1H), 7,24 a 7,16 (m, 2H), 7,14 a 7,4 (m, 2H), 4,91 (s, 1H), 4,58 (d, 3H), 3,94-3,82 (m, 1H), 3,79 (d, 1H), 1,99-1,81 (m, 4H), 1,76 (d, 1H), 1,70-1,60 (m, 3H). **LCMS-ESI⁺** (*m/z*): [M⁺H]⁺ calculado para C₂₁H₂₀F₂N₃O₄: 416,13; encontrado: 416.415.

Ejemplo 67

Preparación del compuesto **67**

(1R,4S,12aR)-N-(4-fluoro-2-(trifluorometilo)benzilo)-7-hidroxi-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahidro-1,4-methanodipirido [1,2-a: 1',2'-d] pirazina-9-carboxamida

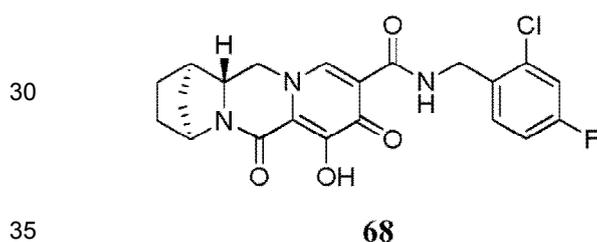


15 El compuesto **67** se preparó de una manera similar al compuesto **60** usando (4-fluoro-2- (trifluorometil) fenil) anamine met en lugar de metanamina (2,3-diclorofenil). **¹H-NMR** (400 MHz, cloroformo-d) δ 11,72 (s, 1H), 10,55 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,36 (dd, 1H), 7,18 (td, 1H), 4,91 (s, 1H), 4,80 (d, 3H), 4,11 (s, 1H), 1,99-1,80 (m, 4H), 1,76 (d, 1H), 1,71-1,47 (m, 3H). **LCMS-ESI⁺** (*m/z*): [*M*⁺*H*]⁺ calculado para C₂₂H₂₀F₄N₃O₄: 466,13; encontrado: 466.297.

20 Ejemplo 68

Preparación del compuesto **68**

25 (1R,4S,12aR)-N-(2-chloro-4-fluorobenzilo)-7-hidroxi-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahidro-1,4-metanodipirido [1,2-a:1',2'-d] pirazina-9-carboxamida

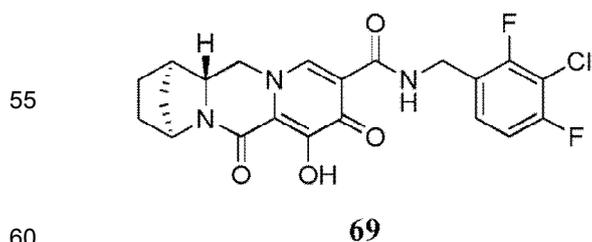


40 El compuesto **68** se preparó de una manera similar al compuesto **60** usando (2-cloro-4-fluorofenil) metanamina en lugar de metanamina (2,3-diclorofenil). **¹H-NMR** (400 MHz, cloroformo-d) δ 11,68 (s, 1H), 10,52 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,44-7,37 (m, 1H), 7,11 (dd, 1H), 6,93 (td, 1H), 4,90 (s, 1H), 4,68 (d, 2H), 4,16 a 4,1 (m, 1H), 3,88-3,70 (m, 2H), 2,00-1,79 (m, 4H), 1,75 (d, 1H), 1,70-1,57 (m, 2H). **LCMS-ESI⁺** (*m/z*): [*M*⁺*H*]⁺ calculado para C₂₁H₂₀ClF₂N₃O₄: 432,10; encontrado: 432.214.

45 Ejemplo 69

Preparación del compuesto **69**

50 (1R,4S,12aR)-N-(3-chloro-2,4-difluorobenzilo)-7-hidroxi-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahidro-1,4-metanodipirido [1,2-a:1',2'-d] pirazina-9-carboxamida



65 El compuesto **69** se preparó de una manera similar al compuesto **60** usando (3-cloro-2,4-difluorofenil)

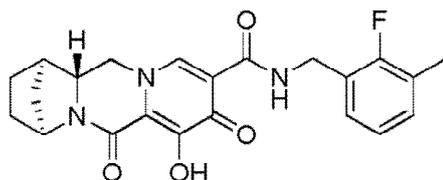
metanamina en lugar de metanamina (2,3-diclorofenil). **¹H-NMR** (400 MHz, cloroformo-d) δ 11,71 (s, 1H), 10,48 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,92 (td, 1H), 4,90 (s, 1H), 4,66 (d, 2H), 4,08 (s, 1H), 3,91-3,69 (m, 2H), 2,01-1,79 (m, 3H), 1,75 (d, 1H), 1,71-1,44 (m, 2H). **LCMS-ESI⁺** (*m/z*): [M⁺H]⁺ calculado para C₂₁H₁₉ClF₂N₃O₄: 450,10; encontrado: 450,27.

5

Ejemplo 70Preparación del compuesto **70**

10 (1R,4S,12aR)-N-(2-fluoro-3-metilobencilo)-7-hidroxi-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahidro-1,4-metanodipirido [1,2-a: 1',2'-d] pirazina-9-carboxamida

15



20

70

25 El compuesto **70** se preparó de una manera similar al compuesto **60** usando metanamina (2-fluoro-3-metilfenil) metanamina en lugar de (2,3-diclorofenil). **¹H-NMR** (400 MHz, cloroformo-d) δ 11,62 (s, 1H), 10,39 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,19 (t, 1H), 7,07 (t, 1H), 6,96 (t, 1H), 4,89 (d, 1H), 4,67 (d, 2H), 4,08 (s, 1H), 3,88-3,67 (m, 2H), 2,26 (d, 3H), 1,97-1,79 (m, 3H), 1,78-1,39 (m, 3H). **LCMS-ESI⁺** (*m/z*): [M⁺H]⁺ calculado para C₂₂H₂₃FN₃O₄: 412,16; encontrado: 412,26.

Ejemplo 71

30

Preparación del compuesto **71**

35 (1R,4S,12aR)-N-(3,6-dicloro-2-fluorobencilo)-7-hidroxi-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahidro-1,4-metanodipirido [1,2-a: 1',2'-d] pirazina-9-carboxamida

40



45

71

45

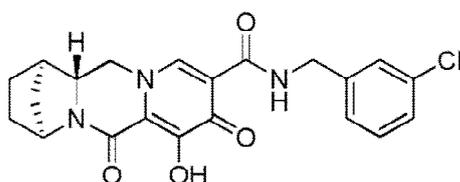
El compuesto **71** se preparó de una manera similar al compuesto **60** utilizando (3,6-dicloro-2-fluorofenil) metanamina en lugar de metanamina (2,3-diclorofenil). **¹H-NMR** (400 MHz, cloroformo-d) δ 11,62 (s, 1H), 10,47 (t, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,13 (dd, 1H), 4,88 (s, 1H), 4,85-4,73 (m, 2H), 4,09 (d, 1H), 3,88-3,68 (m, 2H), 1,99-1,53 (m, 8H). **LCMS-ESI⁺** (*m/z*): [M⁺H]⁺ calculado para C₂₁H₁₉Cl₂FN₃O₄: 466,07; encontrado: 466,257.

50

Ejemplo 72Preparación del compuesto **72**

55 (1R,4S,12aR)-N-(3-chlorobencilo)-7-hidroxi-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahidro-1,4-methanodipirido[1,2-a:1',2'- d] pirazina-9-carboxamida

60



65

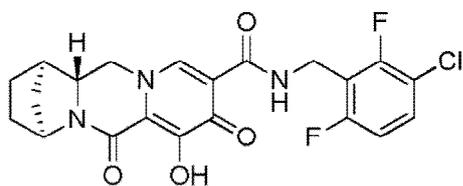
72

El compuesto **72** se preparó de una manera similar al compuesto **60** usando metanamina (3-clorofenil) metanamina en lugar de (2,3-diclorofenil). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,75 (s, 1H), 10,44 (t, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,42-7,22 (m, 4H), 4,68 (s, 1H), 4,54 (d, 2H), 4,48 (dd, 1H), 3,97 (t, 1H), 3,81 (dd, 1H), 2,58 (s, 1H), 1,87-1,69 (m, 3H), 1,68-1,51 (m, 2H), 1,46 (d, 1H). LCMS-ESI⁺ (m/z): [M⁺H]⁺ calculado para C₂₁H₂₁ClN₃O₄: 414,11; encontrado: 414,21.

Ejemplo 73

Preparación del compuesto **73**

(1R,4S,12aR)-N-(3-cloro-2,6-difluorobencilo)-7-hidroxi-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahidro-1,4-metanodipirido [1,2-a: 1',2'-d] pirazina-9-carboxamida



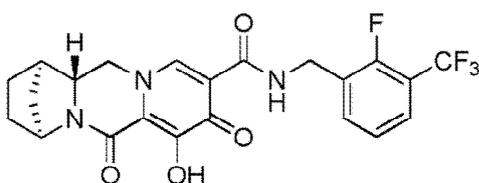
73

El compuesto **73** se preparó de una manera similar al compuesto **60** usando (3-cloro-2,6-difluorofenilo) metanamina en lugar de metanamina (2,3-diclorofenil). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,71 (s, 1H), 10,46 (t, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,60 (td, 1H), 7,19 (td, 1H), 4,67 (s, 1H), 4,62 (d, 2H), 4,44 (dd, 1H), 3,95 (t, 1H), 3,78 (dd, 1H), 2,57 (s, 1H), 1,86-1,68 (m, 3H), 1,67-1,49 (m, 2H), 1,45 (d, 1H). LCMS-ESI⁺ (m/z): [M⁺H]⁺ calculado para C₂₁H₁₉ClF₂N₃O₄: 450,10; encontrado: 450,16.

Ejemplo 74

Preparación del compuesto **74**

(1R,4S,12aR)-N-(2-fluoro-3-(trifluorometilo)bencilo)-7-hidroxi-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahidro-1,4-metanodipirido [1,2-a: 1',2'-d] pirazina-9-carboxamida



74

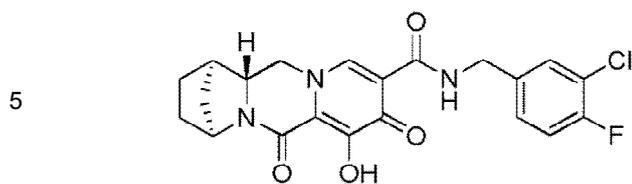
El compuesto **74** se preparó de una manera similar al compuesto **60** usando (2-fluoro-3-(trifluorometil) fenil) anamine met en lugar de metanamina (2,3-diclorofenil). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,76 (s, 1H), 10,48 (t, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,68 (q, 2H), 7,38 (t, 1H), 4,68 (s, 1H), 4,65 (d, 2H), 4,47 (dd, 1H), 3,96 (t, 1H), 3,80 (dd, 1H), 2,57 (s, 1H), 1,88-1,69 (m, 3H), 1,67-1,50 (m, 2H), 1,45 (d, 1H). LCMS-ESI⁺ (m/z): [M⁺H]⁺ calculado para C₂₂H₂₀F₄N₃O₄: 466,13; encontrado: 466,142.

Ejemplo 75

Preparación del compuesto **75**

(1R,4S,12aR)-N-(3-cloro-4-fluorobencilo)-7-hidroxi-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahidro-1,4-metanodipirido [1,2-a: 1',2'-d] pirazina-9-carboxamida

65



75

10

El compuesto **75** se preparó de una manera similar al compuesto **60** usando (3-cloro-4-fluorofenil) metanamina en lugar de metanamina (2,3-diclorofenil). **¹H-NMR** (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,75 (s, 1H), 10,43 (t, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,51 (dd, 1H), 7,42-7,28 (m, 2H), 4,68 (s, 1H), 4,51 (d, 2H), 4,47 (dd, 1H), 3,97 (t, 1H), 3,80 (dd, 1H), 2,58 (s, 1H), 1,86-1,68 (m, 3H), 1,68-1,52 (m, 2H), 1,46 (d, 1H). **LCMS-ESI⁺** (*m/z*): [M⁺H]⁺ calculado para C₂₁H₂₀ClFN₃O₄: 432,10; encontrado: 432.159.

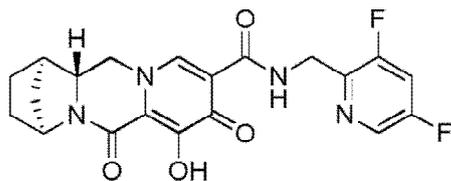
15

Ejemplo 76

20 Preparación del compuesto **76**

(1R,4S,12aR)-N-((3,5-difluoropiridin-2-yl)methyl)-7-hidroxi-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahidro-1,4-metanodipirido [1,2-a: 1',2'-d] pirazina-9-carboxamida

25



76

35

El compuesto **76** se preparó de una manera similar al compuesto **60** utilizando (3,5-difluoro-2-il) metanamina en lugar de metanamina (2,3-diclorofenil). **¹H-NMR** (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,80 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,33 (d, 1H), 7,20 (td, 1H), 4,90 (s, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,28 (d, 1H), 3,92-3,75 (m, 2H), 3,48 (s, 2H), 1,98-1,80 (m, 3H), 1,77 (d, 1H), 1,71-1,58 (m, 2H). **LCMS-ESI⁺** (*m/z*): [M⁺H]⁺ calculado para C₂₀H₁₉F₂N₄O₄: 417,13; encontrado: 417.189.

40

Ejemplo 77

45 Preparación del compuesto **77**

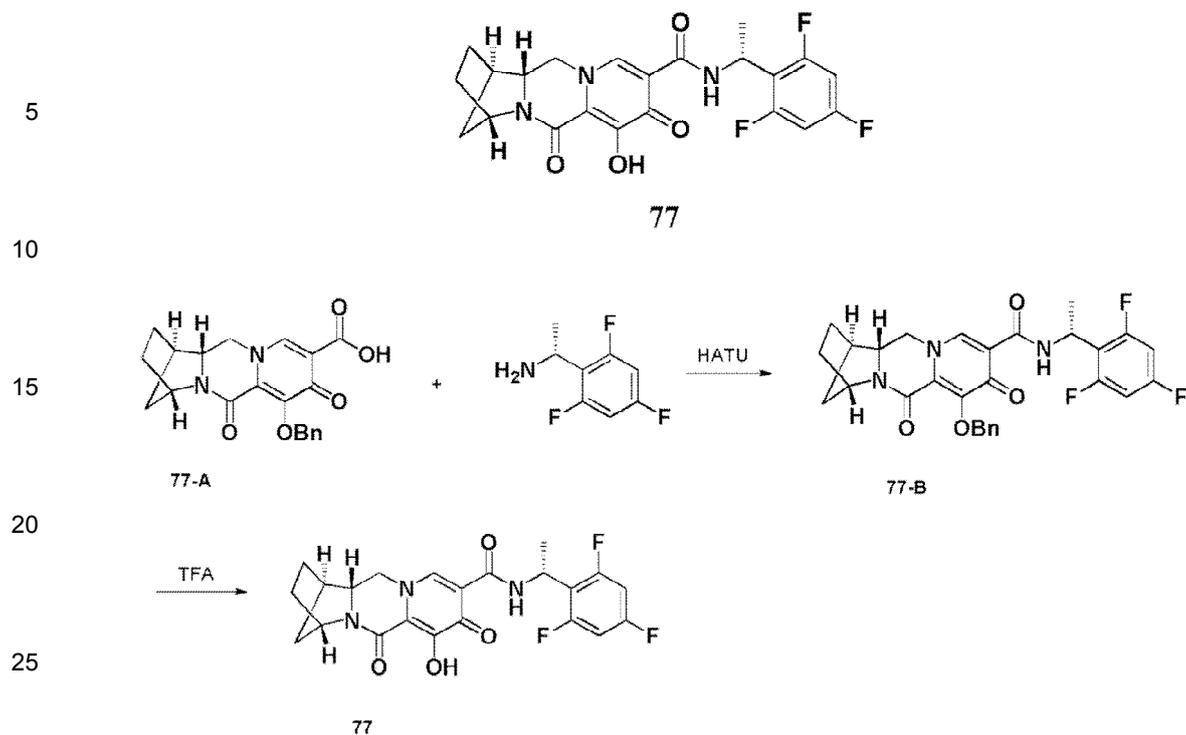
(1R,4S,12aR)-7-hidroxi-6,8-dioxo-N-((R)-1-(2,4,6-trifluorofenilo)etilo)-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahidro-1,4-metanodipirido [1,2-a: 1',2'-d] pirazina-9-carboxamida

50

55

60

65



Paso 1

30 Un matraz de fondo 50 ml redondo se cargó con **77-A** (0,15 g, 0,39 mmol), (R)-1-(2,4,6-trifluorofenil)etanamina (0,14 g, 0,78 mmol), N,N-diisopropiletilamina (DIPEA) (0,25 g, 1,97 mmol) y HATU (0,29 g, 0,79 mmol) en DCM (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró, recomponga disolvió en EtOAc (50 ml), se lavó con NaHCO₃ saturado (2x), NH₄Cl saturado y se secó sobre Na₂SO₄. Después de la concentración, el producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con hexano-EtOAc para obtener **77-B** como un sólido blanco. **LCMS-ESI⁺** (*m/z*): [M⁺H]⁺ encontrado: 538.

Paso 2

40 Un matraz de fondo de 50 ml redondo se cargó con **77-B** (0,20 g, 0,37 mmol) en TFA (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La solución se concentró y el residuo se purificó por cromatografía flash usando EtOAc-20% de MeOH en EtOAc como eluyentes para proporcionar el compuesto **77**. **¹H-NMR** (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,67 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 6,61 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 5,60 (dd, J = 8,1, 6,9 Hz, 1H), 4,85 (s, 1H), 3,82 (t, J = 12,2 Hz, 1H), 3,71 (dd, J = 12,4, 3,4 Hz, 1H), 2,75-2,55 (m, 3H), 1,97-1,57 (m, 9H). **¹⁹F-NMR** (376 MHz, Cloroformo-d) δ -109,65 a -111,29 (m), -111,76 a -113,09 (m). **LCMS-ESI⁺** (*m/z*): [M⁺H]⁺ encontrado: 448.

Ejemplo 78

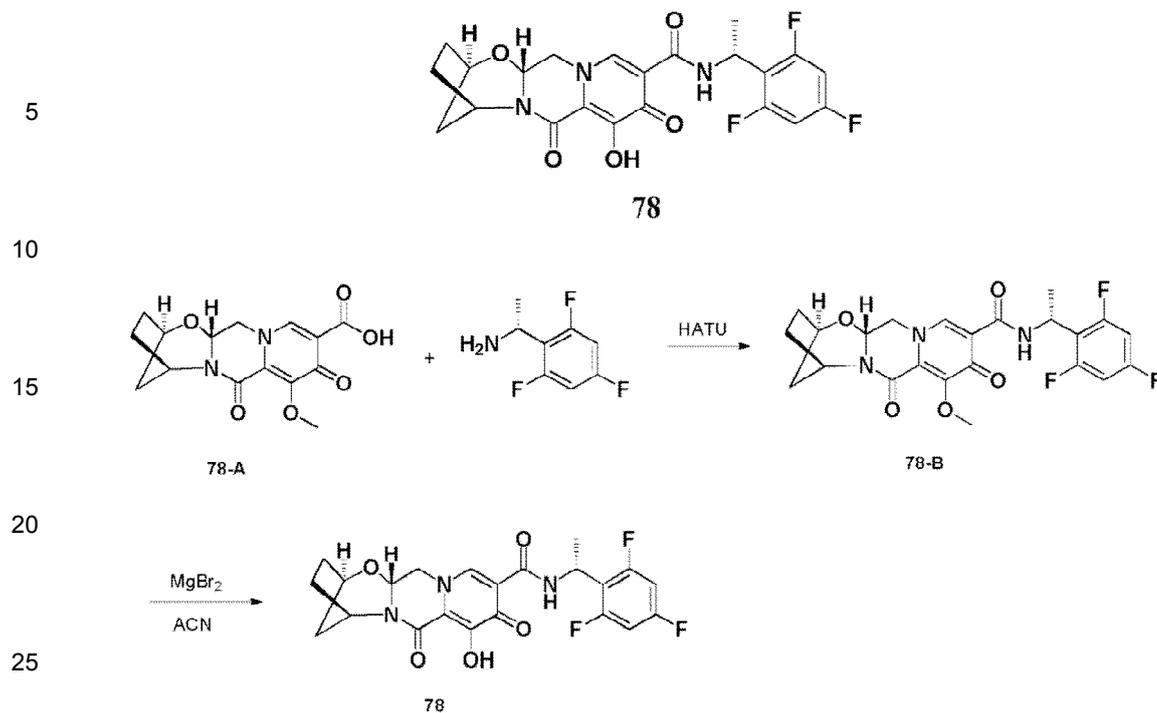
50 Preparación del compuesto **78**

(2R,13aR)-8-hidroxi-7,9-dioxo-N-((R)-1-(2,4,6-trifluorofenilo)etilo)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido [1',2':4,5] pirazino [2,1-b] [1,3] oxazepina-10-carboxamida

55

60

65



Paso 1

30 A 50 ml matraz de fondo redondo se cargó con **78-A** (0,30 g, 0,94 mmol), (R)-1-(2,4,6-trifluorofenil)etanamina (0,39 g, 1,87 mmol), N,N-diisopropiletilamina (DIPEA) (0,61 g, 4,87 mmol) y HATU (0,71 g, 1,87 mmol) en DCM (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró, redisolvió en EtOAc (50 ml), se lavó con NaHCO₃ saturado (2x), NH₄Cl saturado y se secó sobre Na₂SO₄. Después de la concentración, el producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con hexano-EtOAc para obtener **78-B** como un sólido blanco. **LCMS-ESI⁺** (*m/z*): [M⁺H]⁺; encontrado: 478.

Paso 2

40 A 50 ml matraz de fondo redondo se cargó con **78-B** (0,4 g, 0,84 mmol) y bromuro de magnesio (0,4 g, 2,2 mmol) en acetonitrilo (5 ml). La mezcla de reacción se calentó a 50°C. Después de 10 minutos, la mezcla de reacción se enfrió a 0°C y ácido clorhídrico 1 N (4 ml) se añadió en. Se añadió más agua (~ 5 ml) y el sólido se filtró y se lavó con agua y se secó para dar proporciónar el compuesto **78**. **¹H-NMR** (400 MHz, cloroformo-d) δ 12,30 (s, 1H), 10,59 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 6,60 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 5,59 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 5,37 (dd, J = 9,4, 4,1 Hz, 1H), 5,31 a 5,9 (m, 1H), 4,64 (t, J = 3,0 Hz, 1H), 4,20 (dd, J = 12,9, 4,1 Hz, 2H), 3,96 (dd, J = 12,8, 9,4 Hz, 2H), 2,21-1,85 (m, 4H), 1,71-1,43 (m, 3H). **¹⁹F-NMR** (376 MHz, cloroformo-d) δ -110,37 (tt, J = 8,7, 6,1 Hz), -112,19 (t, J = 7,2 Hz). **LCMS-ESI⁺** (*m/z*): [M⁺H]⁺ encontrado: 464.

Ejemplo 79

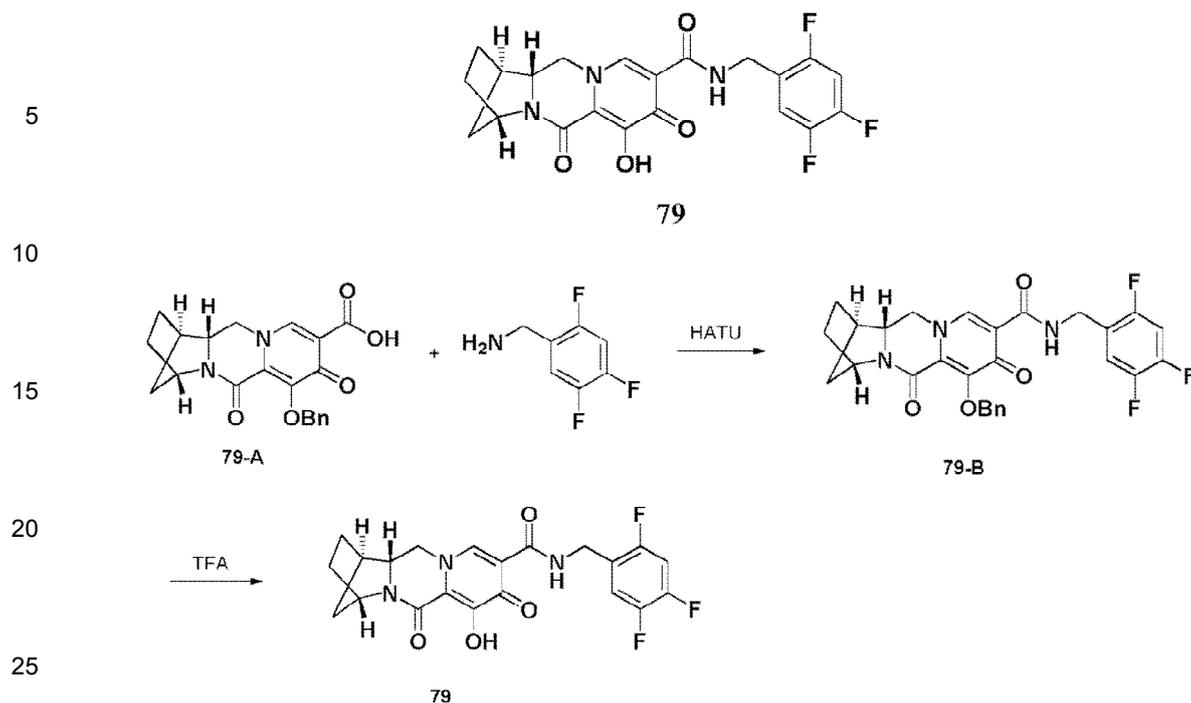
Preparación del compuesto 79

(1R,4S,12aR)-7-hidroxi-6,8-dioxo-N-(2,4,5-trifluorobenzilo)-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahidro-1,4-metanodipirido[1,2-1',2'-d]pirazina-9-carboxamida a:

55

60

65



Paso 1

30

A 50 ml matraz de fondo redondo se cargó con **79-A** (0,12 g, 0,32 mmol), (2,4,5-trifluorofenilo)metanamina (0,10 g, 0,63 mmol), N,N-diisopropiletilamina (DIPEA) (0,20 g, 1,58 mmol) y HATU (0,24 g, 0,63 mmol) en DCM (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró, recomponga disolvió en EtOAc (50 ml), se lavó con NaHCO₃ saturado (2x), NH₄Cl saturado y se secó sobre Na₂SO₄.

35

Después de la concentración, el producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con hexano-EtOAc para obtener **79-B** como un sólido blanco. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M⁺H]⁺; encontrado: 524.

Paso 2

40

Un matraz de fondo de 50 ml redondo se cargó con **79-B** (0,15 g, 0,29 mmol) en TFA (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La solución se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida usando EtOAc-20% de MeOH en EtOAc como eluyentes para proporcionar el compuesto **79**. ¹H-NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 11,70 (s, 1H), 10,65-10,18 (m, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,26 (m, 1H), 6,90 (td, J = 9,7, 6,4 Hz, 1H), 4,89 (s, 1H), 4,60 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,09 (dd, J = 11,4, 2,6 Hz, 1H), 3,96-3,66 (m, 2H), 2,68 (s, 1H), 2,15-1,43 (m, 6H). ¹⁹F-NMR (376 MHz, cloroformo-d) δ 120,53-120,85 (m), -134,68 a -136,79 (m), -142,26 a -144,11 (m). LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M⁺H]⁺ encontrado: 434.

45

Ejemplo 80

50 Preparación del compuesto **80**

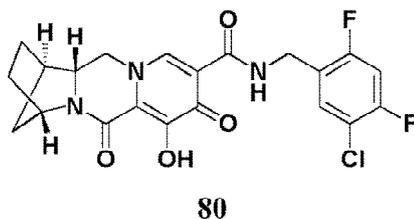
(1R,4S,12aR)-N-(5-cloro-2,4-difluorobenzilo)-7-hidroxi-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahidro-1,4-metanodipirido [1,2-a: 1',2'-d] pirazina-9-carboxamida

55

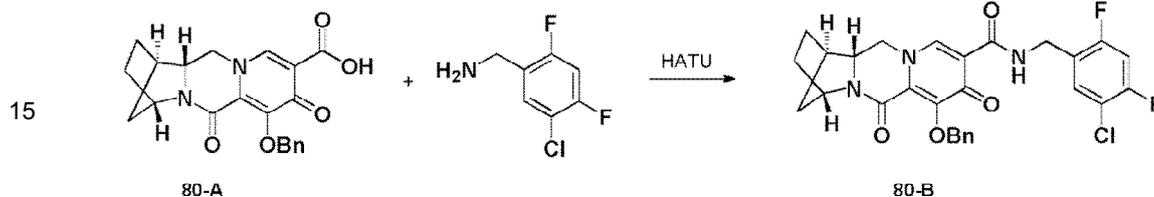
60

65

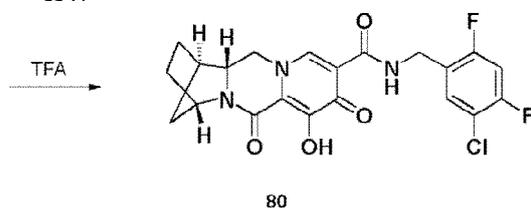
5



10



20



25

Paso 1

30

Un matraz de fondo 50 ml redondo se cargó con **80-A** (0,12 g, 0,32 mmol), (5-cloro-2,4-difluorofenilo) metanamina (0,11 g, 0,63 mmol), N,N- diisopropiletilamina (DIPEA) (0,20 g, 1,58 mmol) y HATU (0,24 g, 0,63 mmol) en DCM (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró, se volvió a disolver en EtOAc (50 ml), se lavó con NaHCO_3 saturado (2x), NH_4Cl saturado y se secó sobre Na_2SO_4 . Después de la concentración, el producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con hexano-EtOAc para obtener 80-B como un sólido blanco. **LCMS-ESI⁺** (*m/z*): $[\text{M}^+\text{H}]^+$; encontrado: 541.

35

Paso 2

40

Un matraz de fondo 50 ml redondo se cargó con 80-B (0,14 g, 0,26 mmol) en TFA (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La solución se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida usando EtOAc-20% de MeOH en EtOAc como eluyentes para proporcionar el compuesto **80**. **¹H-NMR** (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 10,46 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,40 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,89 (t, *J* = 9,1 Hz, 1H), 4,90 (s, 1H), 4,78-4,48 (m, 2H), 4,08 (Dd, *J* = 11,3,2,5 Hz, 1H), 3,95-3,63 (m, 2H), 2,68 (s, 1H), 2,22-1,51 (m, 7H). **¹⁹F-NMR** (376 MHz, cloroformo-*d*) δ -113.37 (q, *J* = 8,1 Hz), -116.37 (q, *J* = 8,0 Hz). **LCMS-ESI⁺** (*m/z*): $[\text{M}^+\text{H}]^+$ encontrado: 451.

45

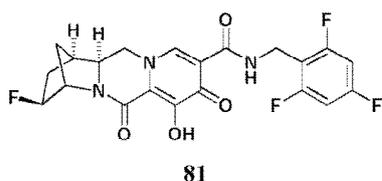
Ejemplo 81

50

Preparación del compuesto **81**

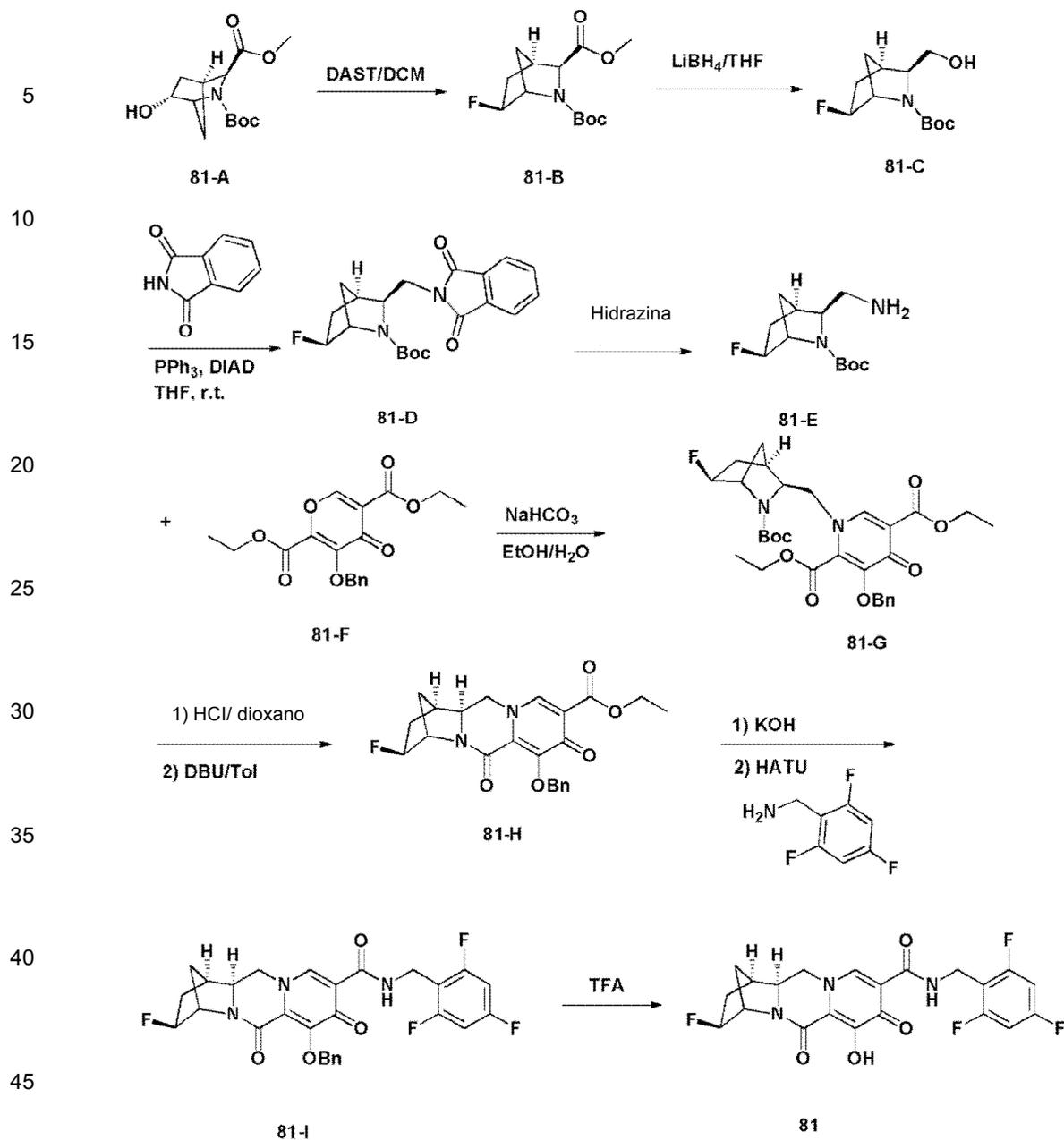
(1R,3S,4S,12aS)-3-fluoro-7-hidroxi-6,8-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobenzilo)-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahidro-1,4-metanodipirido [1,2-a: 1',2'-d] pirazina-9-carboxamida

55



60

65

50 Paso 1

Un matraz de fondo de 100 ml redondo se cargó con **81-A** (1,0 g, 3,7 mmol) en DCM (10 ml). La mezcla de reacción se enfrió a 0°C. Trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST) (0,58 ml, 4,1 mmol) se añadió lentamente. Luego la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla se enfrió de nuevo a 0°C. Se añadió solución saturada de NaHCO₃ (5 ml) gota a gota para extinguir la reacción. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml), se lava con sat. NaHCO₃, salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄. Después de la concentración, el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida usando hexanos-EtOAc como eluyentes dando **81-B**. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ encontrado: 274.

60 Paso 2

A-100 ml matraz de fondo redondo se cargó con **81-B** (0,8 g, 3,0 mmol) en THF (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a -78°C. 2,0 M LiBH₄ en THF (3,2 ml, 6,4 mmol) se añadió lentamente. Luego se calentó la mezcla de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml) y se trató lentamente con agua (evolución H₂). Después de las dos fases se separaron, la fracción

acuosa se extrajo con EtOAc y se combinaron las dos fracciones orgánicas, se lavaron con agua, y se secó sobre Na₂SO₄. Después de la concentración, el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida usando hexanos-EtOAc como eluyentes dando **81-C**. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M⁺H]⁺ encontrado: 246.

5 Paso 3

Un matraz de fondo 100 ml redondo se cargó con **81-C** (0,57 g, 2,3 mmol), trifenilfosfina (1,3 g, 5,1 mmol) y ftalimida (0,55 g, 3,7 mmol) en THF (15 ml). A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a 0°C con agitación. Azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD) (1,0 ml, 5,1 mmol) se añadió lentamente a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de la concentración, el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida usando hexanos-EtOAc como eluyentes dando **81-D**. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M⁺H]⁺ encontrado: 375.

15 Paso 4

A una solución de **81-D** (0,8 g, 2,1 mmol) en EtOH (40 ml) se añadió monohidrato de hidrazina (0,6 ml). La mezcla de reacción se calentó a 70°C con agitación durante 3 horas. Después de la filtración para eliminar el sólido, el filtrado se concentró para dar **81-E**. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M⁺H]⁺ encontrado: 245.

20 Paso 5

Un matraz de fondo 100 ml redondo se cargó con **81-E** (0,49 g, 2,0 mmol) y **81-F** (0,7 g, 2,0 mmol) en etanol (7 ml). Se añadió bicarbonato de sodio (0,34 g, 4,0 mmol) en agua (7 ml) a la mezcla de reacción. A continuación, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó con agua (x 2). Las fracciones acuosas se extrajeron con EtOAc (1 x), y se combinaron las fracciones orgánicas, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El producto en bruto **81-G** se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M⁺H]⁺ encontrado: 573.

30 Paso 6

Un matraz de fondo 100 ml redondo se cargó con **81-G** (1,1 g, 1,9 mmol) en 4N HCl/dioxano (11 ml). A continuación, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la concentración, se obtuvo 1,0 g intermedio. El intermedio y DBU (1,3 g, 8,8 mmol) se disolvieron en tolueno (10 ml). La mezcla de reacción se calentó a 110°C con agitación durante 1 hora. Después de la concentración, el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida usando hexanos-EtOAc como eluyentes dando **81-H**. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M⁺H]⁺ encontrado: 413.

35 Paso 7

Un matraz de fondo 100 ml redondo se cargó con **81-H** (0,56 g, 1,4 mmol) en THF (5 ml) y se añadió MeOH (5 ml) 1 N KOH (4 ml) a la mezcla de reacción. A continuación, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se acidificó mediante la adición de 1 N HCl (4 ml). Después de la concentración, el residuo se co-evaporó con tolueno (x 3). La mitad de la de ácido bruto, 2,4,6-trifluobenciloamina (0,2 g, 1,3 mmol), N,N-diisopropiletilamina (DIPEA) (0,41 g, 3,1 mmol) y HATU (0,48 g, 1,25 mmol) se disolvió en DMF (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó con NaHCO₃ saturado (2x), NH₄Cl saturado (2x) y se secó sobre Na₂SO₄. Después de la concentración, el producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con hexano-EtOAc para dar **81-I**. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M⁺H]⁺ encontrado: 542.

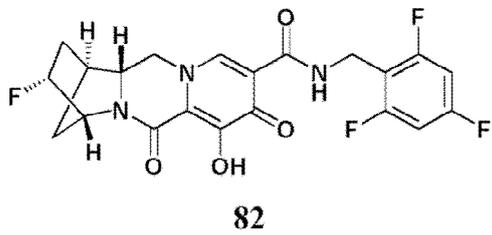
50 Paso 8

Un matraz de fondo 100 ml redondo se cargó con **81-I** (0,31 g, 0,58 mmol) en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de la concentración, el producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con EtOAc-MeOH para proporcionar el compuesto **81**. ¹H-NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,29 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 6,65 (dd, J = 8,7, 7,5 Hz, 2H), 5,05-4,75 (m, 2H), 4,65 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,11 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 3,83 (t, J = 12,3 Hz, 1H), 3,56 (dd, J = 12,3, 3,3 Hz, 1H), 2,77 (s, 1H), 2,25-1,97 (m, 2H), 1,95 (d, J = 11,0 Hz, 2H), 1,77 (d, J = 11,2 Hz, 1H). ¹⁹F-NMR (376 MHz, cloroformo-d) δ -108,98 (t, J = 8,2 Hz), -112,03 (t, J = 7,2 Hz), -168,00. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): Encontrado: 452.

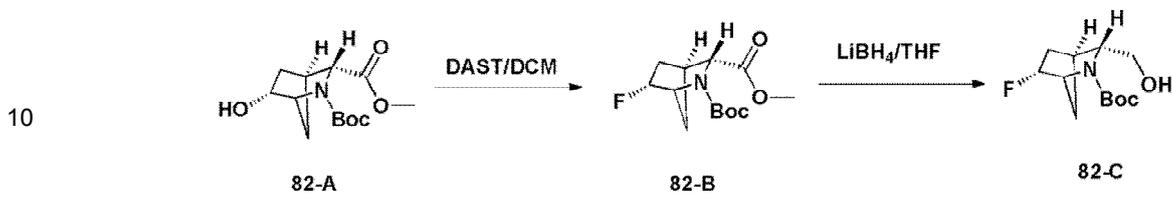
60 Ejemplo 82

Preparación del compuesto **82**

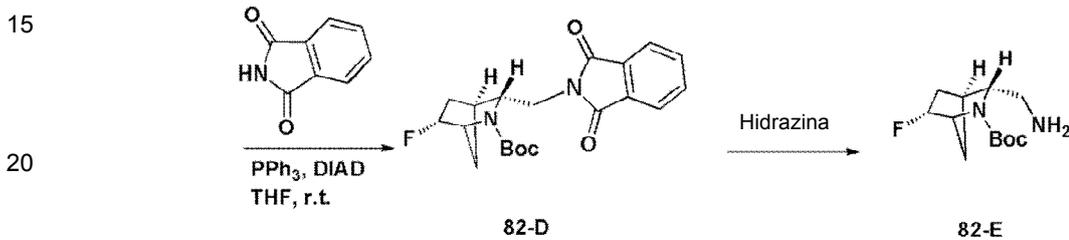
(1S,3R,4R,12aR)-3-fluoro-7-hidroxi-6,8-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobenzilo)-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahidro-1,4-metanodipirido [1,2-a:1',2'-d] pirazina-9-carboxamida



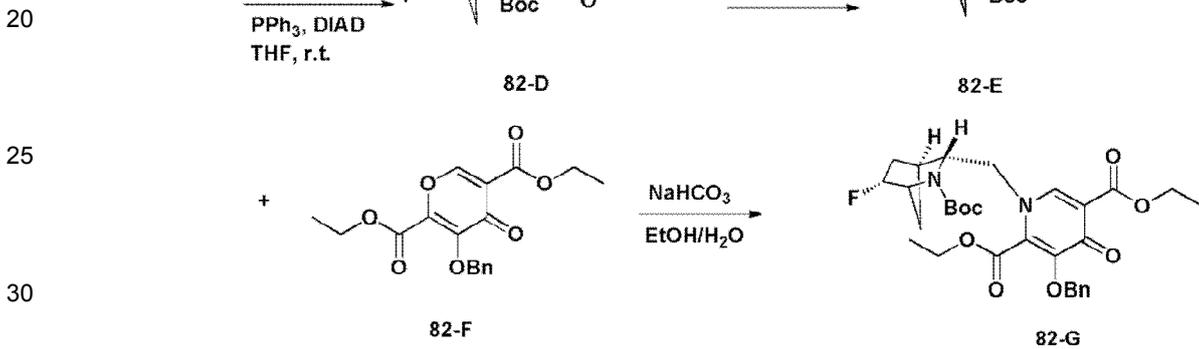
5



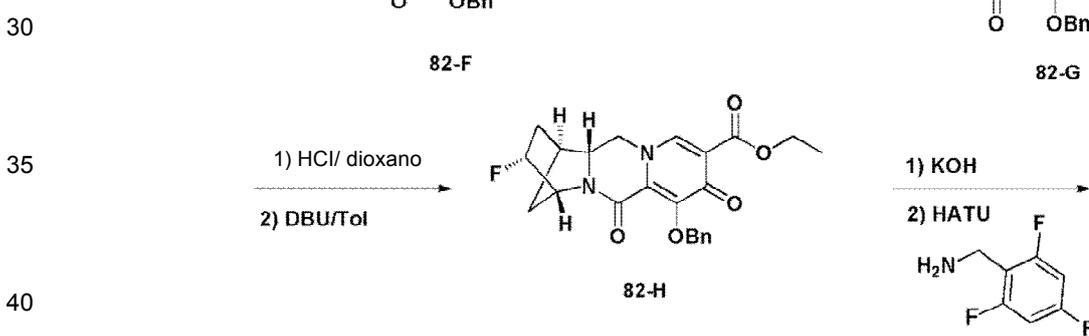
10



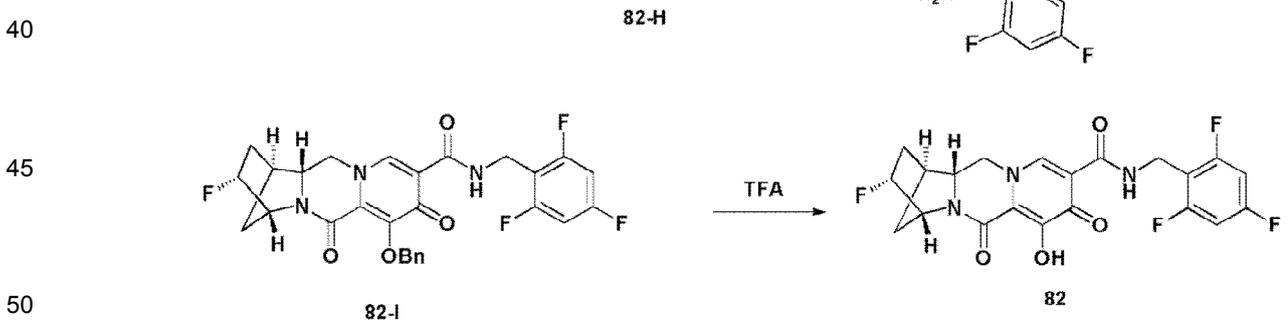
15



25



35



45

50

Paso 1

55 Un matraz de fondo 100 ml redondo se cargó con 82-A (0,6 g, 2,1 mmol) en DCM (6 ml). La mezcla de

reacción se enfrió a 0°C. DAST (0,35 ml, 3,0 mmol) se añadió lentamente. Luego la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla se enfrió de nuevo a 0°C. Saturada de NaHCO₃ (5 ml) se añadió gota a gota para extinguir la reacción. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml), se lava con sat. NaHCO₃, salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄. Después de la concentración, el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida usando hexanos-EtOAc como eluyentes dando **82-B**. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M⁺H]⁺ encontrado: 274.

Paso 2

Un matraz de fondo 100 ml redondo se cargó con **82-B** (0,4 g, 1,5 mmol) en THF (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a -78°C. 2,0 M LiBH₄ en THF (1,6 ml, 3,2 mmol) se añadió lentamente. Luego la mezcla de reacción se calentó y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml) y agua se añadió lentamente (evolución H₂). Después de las dos fases se separaron, la fracción acuosa se extrajo con EtOAc y se combinaron las dos fracciones orgánicas, se lava con agua y se secó sobre Na₂SO₄. Después de la concentración, el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida usando hexanos-EtOAc como eluyentes para dar **82-C**. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M⁺H]⁺ encontrado: 246.

Paso 3

Un matraz de fondo 100 ml redondo se cargó con **82-C** (0,25 g, 1,0 mmol), trifenilfosfina (0,59 g, 2,2 mmol) y ftalimida (0,24 g, 1,6 mmol) en THF (10 ml). A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a 0°C con agitación. DIAD (0,44 ml, 2,2 mmol) se añadió lentamente a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de la concentración, el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida usando hexanos-EtOAc como eluyentes dando **82-D**. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M⁺H]⁺ encontrado: 375.

Paso 4

A una solución de **82-D** (0,35 g, 0,9 mmol) en EtOH (20 ml) se añadió monohidrato de hidrazina (0,3 ml). La mezcla de reacción se calentó a 70°C con agitación durante 3 horas. Después de la filtración para eliminar el sólido, el filtrado se concentró para dar **82-E**. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M⁺H]⁺ encontrado: 245.

Paso 5

Un matraz de fondo 100 ml redondo se cargó con **82-E** (0,21 g, 0,87 mmol) y **82-F** (0,3 g, 0,87 mmol) en etanol (7 ml). Se añadió bicarbonato de sodio (0,15 g, 1,7 mmol) en agua (7 ml) a la mezcla de reacción. A continuación, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó con agua (x 2). Las fracciones acuosas se extrajeron con EtOAc, y se combinaron las fracciones orgánicas, se secan (Na₂SO₄) y se concentraron. El producto en bruto **82-G** se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M⁺H]⁺ encontrado: 573.

Paso 6

Un matraz de fondo de 100 ml redondo se cargó con **82-G** (0,49 g, 0,86 mmol) en 4 N HCl/dioxano (5 ml). A continuación, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la concentración, se obtuvo 0,4 g intermedio. El intermedio y DBU (0,6 g, 4,0 mmol) se disolvieron en tolueno (10 ml). La mezcla de reacción se calentó a 110°C con agitación durante 1 hora. Después de la concentración, el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida usando hexanos-EtOAc como eluyentes dando **82-H**. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M⁺H]⁺ encontrado: 413.

Paso 7

Un matraz de fondo 100 ml redondo se cargó con **82-H** (0,2 g, 0,49 mmol) en THF (5 ml) y MeOH (5 ml). Se añadió 1 N de KOH (1,5 ml) a la mezcla de reacción. A continuación, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se acidificó mediante la adición de 1 N HCl (1,5 ml). Después de la concentración, el residuo se co-evaporó con tolueno (x 3). El ácido en bruto, 2,4,6-trifluorobenciloamina (0,15 g, 0,95 mmol), N,N-diisopropiletilamina (DIPEA) (0,31 g, 2,4 mmol) y HATU (0,36 g, 0,95 mmol) se disolvieron en DCM (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó con NaHCO₃ saturado (2x), NH₄Cl saturado (2x) y se secó sobre Na₂SO₄. Después de la concentración, el producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con hexano-EtOAc para dar **82-I**. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M⁺H]⁺ encontrado: 542.

Paso 8

Un matraz de fondo 50 ml redondo se cargó con **82-I** (0,22 g, 0,41 mmol) en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de la concentración, el producto bruto se

purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con EtOAc-MeOH para proporcionar el compuesto **82**. **¹H-NMR** (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,25 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 6,65 (s, 2H), 5,15-4,77 (m, 2H), 4,65 (s, 2H), 4,32-3,41 (m, 2H), 2,78 (s, 1H), 1,86 (dd, J = 144,8, 72,3 Hz, 6H). **¹⁹F-NMR** (376 MHz, cloroformo-d) δ -108,98 (t, J = 8,2 Hz), -112,03 (t, J = 7,2 Hz), -168,00. CLEM-ESI⁺ (*m/z*): Encontrado: 452.

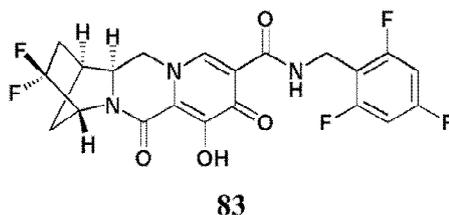
5

Ejemplo 83

Preparación del compuesto **83**

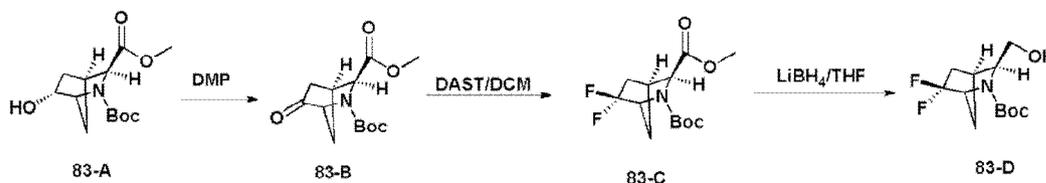
10 (1S,4R,12aS)-3,3-difluoro-7-hidroxi-6,8-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobenzilo)-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahidro-1,4-metanodipirido [1,2-a:1',2'-d] pirazina-9-carboxamida

15



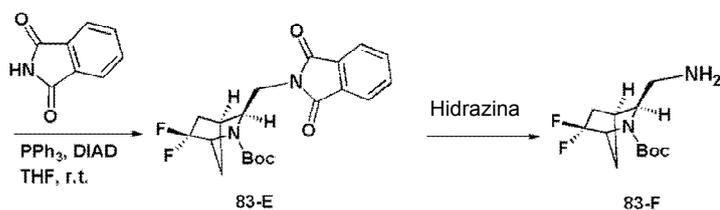
20

25



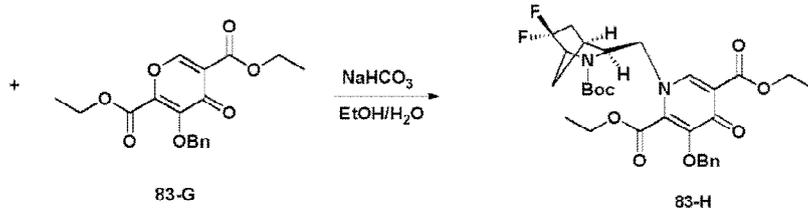
30

35



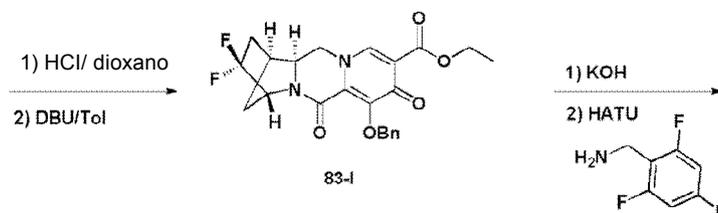
40

45

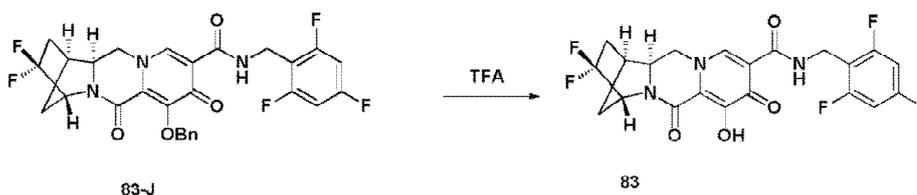


50

55



60



65

Paso 1

Un matraz de fondo 100 ml redondo se cargó con **83-A** (1,0 g, 3,7 mmol) en DCM (20 ml). La mezcla de reacción se enfrió a 0°C. Dess-Martin (1,8 g, 4,2 mmol) se añadió lentamente. Luego la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de la concentración, el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida usando hexanos-EtOAc como eluyentes dando **83-B. LCMS-ESI⁺** (*m/z*): [M⁺H]⁺ encontrado: 270.

Paso 2

A-100 ml matraz de fondo redondo se cargó con **83-B** (0,85 g, 3,2 mmol) en DCM (15 ml). La mezcla de reacción se enfrió a 0°C. DAST (1,5 ml, 11,3 mmol) se añadió lentamente. Luego la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se enfrió de nuevo a 0°C. Se añadió solución saturada de NaHCO₃ (5 ml) gota a gota para extinguir la reacción. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml), se lava con sat. NaHCO₃, salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄. Después de la concentración, el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida usando hexanos-EtOAc como eluyentes dando **83-C. LCMS-ESI⁺** (*m/z*): [M⁺H]⁺ encontrado: 292.

Paso 3

A-100 ml matraz de fondo redondo se cargó con **83-C** (0,44 g, 1,5 mmol) en THF (6 ml). La mezcla de reacción se agitó a -78°C. 2,0 M LiBH₄ en THF (1,6 ml, 3,2 mmol) se añadió lentamente. Luego la mezcla de reacción se calentó y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml) y agua se añadió lentamente (evolución H₂). Después de las dos fases se separaron, la fracción acuosa se extrajo con EtOAc y se combinaron las dos fracciones orgánicas, se lavaron con agua, y se secó sobre Na₂SO₄. Después de la concentración, el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida usando hexanos-EtOAc como eluyentes dando **83-D. LCMS-ESI⁺** (*m/z*): [M⁺H]⁺ encontrado: 264.

Paso 4

Un matraz de fondo 100 ml redondose cargó con **83-D** (0,17 g, 0,65 mmol), trifenilfosfina (0,37 g, 1,4 mmol) y ftalimida (0,15 g, 1,0 mmol) en THF (10 ml). A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a 0°C con agitación. DIAD (0,28 ml, 1,4 mmol) se añadió lentamente a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de la concentración, el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida usando hexanos-EtOAc como eluyentes dando **83-E. LCMS-ESI⁺** (*m/z*): [M⁺H]⁺ encontrado: 393.

Paso 5

A una solución de **83-E** (0,25 g, 0,64 mmol) EtOH (20 ml) se añadió monohidrato de hidrazina (0,3 ml). La mezcla de reacción se calentó a 70°C con agitación durante 3 horas. Después de la filtración para eliminar el sólido, el filtrado se concentró para dar **83-F. LCMS-ESI⁺** (*m/z*): [M⁺H]⁺ encontrado: 263.

Paso 6

A-100 ml matraz de fondo redondo se cargó con **83-F** (0,18 g, 0,69 mmol) y **83-G** (0,324g, 0,69 mmol) en etanol (7 ml). Se añadió bicarbonato de sodio (0,12 g, 1,4 mmol) en agua (7 ml) a la mezcla de reacción. A continuación, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó con agua. Las fracciones acuosas se extrajeron con EtOAc, y se combinaron las fracciones orgánicas, se secan (Na₂SO₄) y se concentraron. El producto en bruto **83-H** se usó para el siguiente paso sin purificación adicional. **LCMS-ESI⁺** (*m/z*): [M⁺H]⁺ encontrado: 591.

Paso 7

Un matraz de fondo 100 ml redondose cargó con **83-H** (0,4 g, 0,68 mmol) en 4 N HCl/dioxano (3,8 ml). A continuación, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la concentración, se obtuvo 0,35 g intermedio. El intermedio y DBU (0,51 g, 3,3 mmol) se disolvieron en tolueno (10 ml). La mezcla de reacción se calentó a 110°C con agitación durante 1 hora. Después de la concentración, el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida usando hexanos-EtOAc como eluyentes dando **83-I. LCMS-ESI⁺** (*m/z*): [M⁺H]⁺ encontrado: 431.

Paso 8

Un matraz de fondo de 100 ml redondo se cargó con **83-I** (0,2 g, 0,47 mmol) en THF (5 ml) y MeOH (5 ml). Se añadió 1 N de KOH (1,4 ml) a la mezcla de reacción. A continuación, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se acidificó mediante la adición de 1 N HCl (1,4 ml). Después de la concentración, el residuo se co-evaporó con tolueno (x 3). El ácido en bruto, 2,4,6-trifluobenciloamine

(0,14 g, 0,91 mmol), N,N-diisopropiletilamina (DIPEA) (0,29 g, 2,2 mmol) y HATU (0,35 g, 0,91 mmol) se disolvieron en DCM (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó con NaHCO₃ saturado (2x), NH₄Cl saturado (2x) y se secó sobre Na₂SO₄. Después de la concentración, el producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con hexano-EtOAc para dar **83-J**. **LCMS-ESI⁺** (*m/z*): [M⁺H]⁺ encontrado: 560.

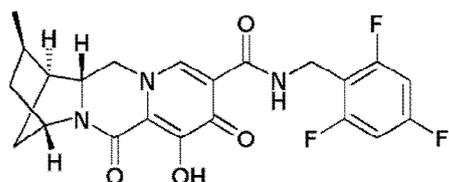
Paso 9

Un rbf de 50 ml se cargó con **83-J** (0,18 g, 0,32 mmol) en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de la concentración, el producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con EtOAc-MeOH para proporcionar el compuesto **83** como un sólido blanco. **¹H-NMR** (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 10,29 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 6,65 (dd, J = 8,7, 7,5 Hz, 2H), 4,83 (s, 1H), 4,72-4,58 (m, 2H), 4,36-4,10 (m, 2H), 4,05 (t, J = 11,5 Hz, 1H), 2,97 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 2,49-2,08 (m, 3H), 2,12-1,94 (m, 2H). **¹⁹F-NMR** (376 MHz, cloroformo-*d*) δ -92,32 (ddd, J = 225,6, 22,5, 9,1 Hz), -107,64 a -109,54 (m), -112,05 (t, J = 7,0 Hz), -114,67 (d, J = 226,7 Hz). **LCMS-ESI⁺** (*m/z*): Encontrado: 470.

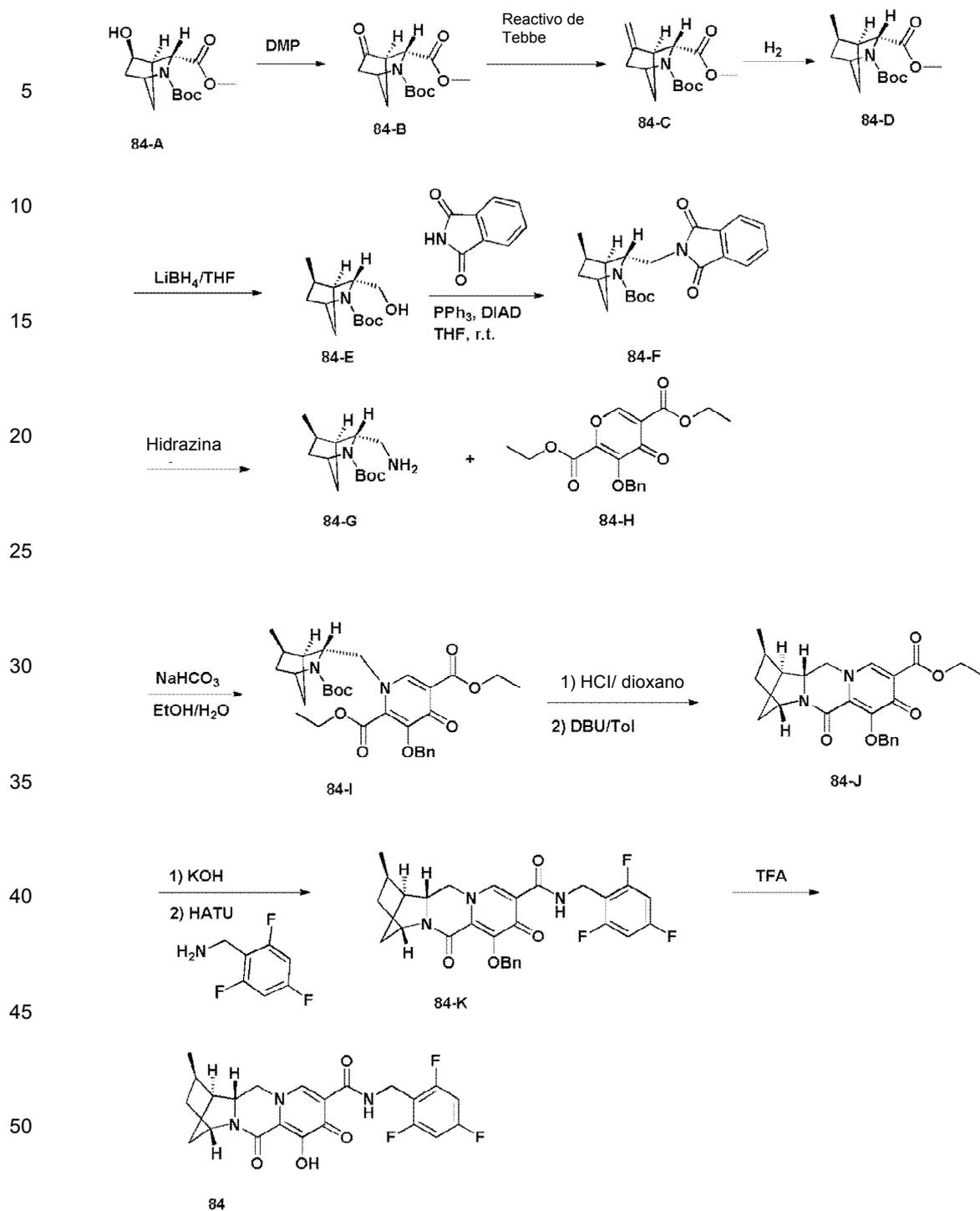
Ejemplo 84

Preparación del compuesto **84**

(1S,2R,4S,12aR)-7-hidroxi-2-metilo-6,8-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobenzilo)-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahidro-1,4-metanodipirido [1,2-a: 1',2'-d] pirazina-9-carboxamida



84



Paso 1

60 Un matraz de fondo de 100 ml redondo se cargó con **84-A** (1,6 g, 5,9 mmol) en DCM (20 ml). La mezcla de reacción se enfrió a 0°C. Dess-Martin (4,9 g, 11,7 mmol) se añadió lentamente. Luego la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de la concentración, el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida usando hexanos-EtOAc como eluyentes dando **84-B**. LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M⁺H]⁺ encontrado: 270.

Paso 2

65

Un matraz de fondo de 100 ml redondo se cargó con **84-B** (1,3 g, 4,8 mmol) en THF (30 ml). La mezcla de reacción se enfrió a 0°C. reactivo de Tebbe (0,5 M en tolueno, 19,4 ml, 9,7 mmol) se añadió lentamente. Luego la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se enfrió de nuevo a 0°C. NaHCO₃ saturado (5 ml) se añadió gota a gota para extinguir la reacción. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante otros 15 minutos y se filtró a través de celite. La torta de filtrado se lavó con DCM (2x). Los filtrados combinados se concentraron al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida usando hexanos-EtOAc como eluyentes dando **84-C. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M⁺H]⁺ encontrado: 268.**

Paso 3

A una solución (purgado con N₂) de **84-C** (0,9 g, 3,4 mmol) en EtOH (20 ml) se añadió Pd/C (0,18 g). La mezcla se agitó bajo H₂ durante 3 horas. La mezcla se filtró a través de celite y el filtrado se concentró para dar **84-D. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M⁺H]⁺ encontrado: 270.**

Paso 4

Un matraz de fondo de 100 ml redondo se cargó con **84-D** (0,9 g, 3,3 mmol) en THF (6 ml). La mezcla de reacción se agitó a -78°C. 2,0 M LiBH₄ en THF (13,2 ml, 26,4 mmol) se añadió lentamente. Luego la mezcla de reacción se calentó y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml) y agua se añadió lentamente (evolución H₂). Después de las dos fases se separaron, la fracción acuosa se extrajo con EtOAc y se combinaron las dos fracciones orgánicas, se lavaron con agua, y se secó sobre Na₂SO₄. Después de la concentración, el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida usando hexanos-EtOAc como eluyentes dando **84-E. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M⁺H]⁺ encontrado: 242.**

Paso 5

Un matraz de fondo 100 ml redondose cargó con **84-E** (0,4 g, 1,66 mmol), trifenilfosfina (0,96 g, 3,6 mmol) y ftalimida (0,39 g, 2,7 mmol) en THF (15 ml). A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a 0°C con agitación. DIAD (0,7 ml, 3,6 mmol) se añadió lentamente a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de la concentración, el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida usando hexanos-EtOAc como eluyentes dando **84-F. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M⁺H]⁺ encontrado: 371.**

Paso 6

A una solución de **84-F** (0,55 g, 1,5 mmol) en EtOH (20 ml) se añadió monohidrato de hidrazina (0,3 ml). La mezcla de reacción se calentó a 70°C con agitación durante 3 horas. Después de la filtración para eliminar el sólido, el filtrado se concentró para dar **84-G. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M⁺H]⁺ encontrado: 241.**

Paso 7

Un matraz de fondo 100 ml redondo se cargó con **84-G** (0,35 g, 1,4 mmol) y **84-H** (0,5 g, 1,4 mmol) en etanol (10 ml). Se añadió bicarbonato de sodio (0,24 g, 2,8 mmol) en agua (10 ml) a la mezcla de reacción. A continuación, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó con agua (x 2). Las fracciones acuosas se extrajeron con EtOAc, y se combinaron las fracciones orgánicas, se secan (Na₂SO₄) y se concentraron. El producto en bruto **84-I** se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional. **LCMS-ESI⁺ (m/z): [M⁺H]⁺ encontrado: 583.**

Paso 8

Un rbf de 100 ml se cargó con **84-I** (0,84 g, 1,4 mmol) en 4 N HCl/dioxano (8,2 ml). A continuación, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la concentración, se obtuvo 0,74 g intermedio. El intermedio y DBU (1,1 g, 7,2 mmol) se disolvieron en tolueno (10 ml). La mezcla de reacción se calentó a 110°C con agitación durante 1 hora. Después de la concentración, el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida usando hexanos-EtOAc como eluyentes dando **84-J. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M⁺H]⁺ encontrado: 409.**

Paso 9

Un matraz de fondo 100 ml redondo se cargó con **84-J** (0,4 g, 0,98 mmol) en THF (5 ml) y MeOH (5 ml). Se añadió 1 N de KOH (3,0 ml) a la mezcla de reacción. A continuación, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se acidificó mediante la adición de 1 N HCl (3,0 ml). Después de la concentración, el residuo se co-evaporó con tolueno (x 3). El ácido en bruto, 2,4,6-trifluorobenciloamina (0,32 g, 1,96 mmol), N,N-diisopropiletilamina (DIPEA) (0,63 g, 4,9 mmol) y HATU (0,74 g, 1,9 mmol) se disolvieron en DCM (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó con NaHCO₃ saturado (2x), NH₄Cl saturado (2x) y se secó sobre Na₂SO₄. Después de la concentración, el producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con hexano-EtOAc para dar **84-K.**

LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ encontrado: 538.

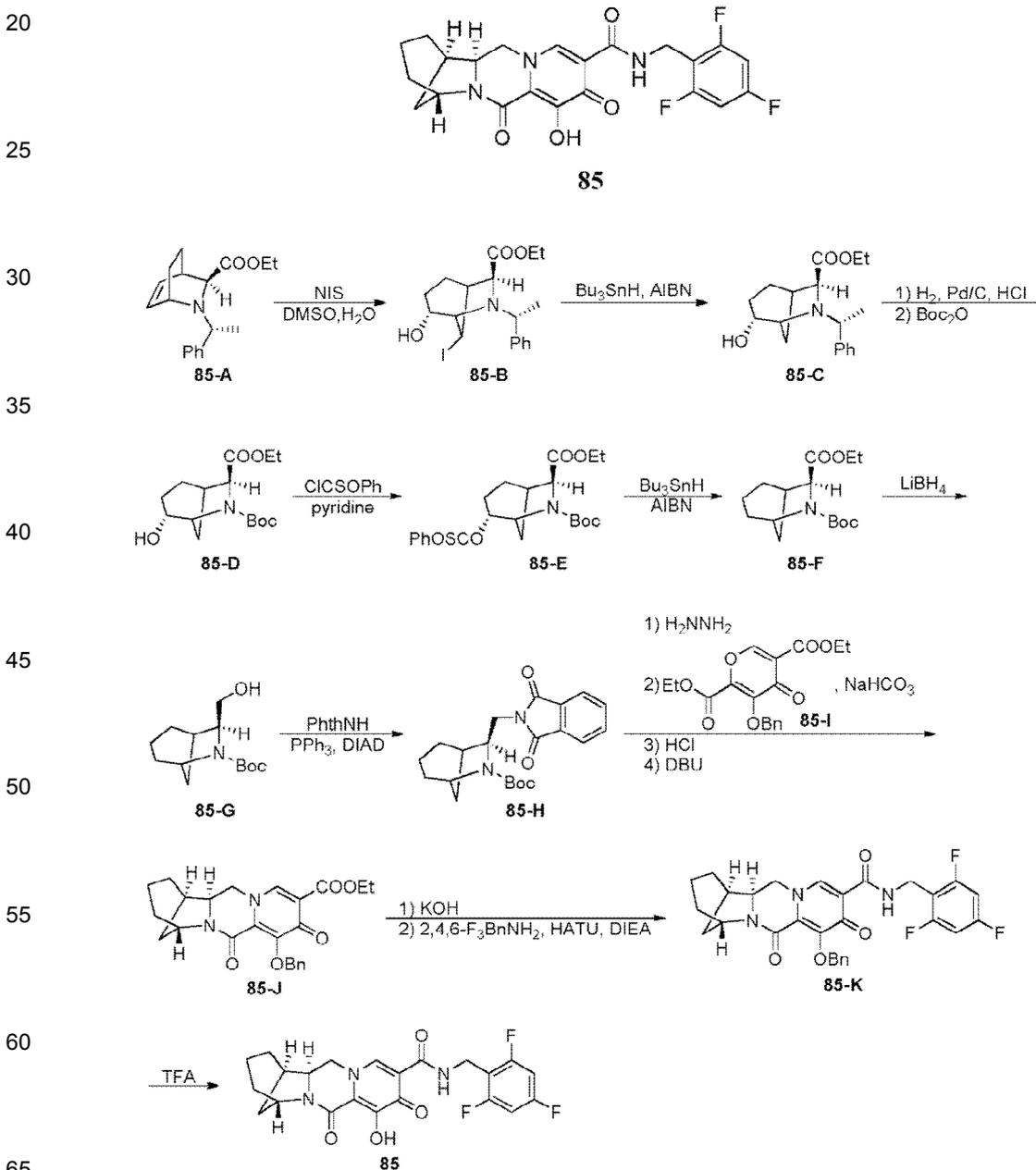
Paso 10

5 A 50 ml matraz de fondo redondo se cargó con **84-K** (0,5 g, 0,93 mmol) en TFA (6 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de la concentración, el producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con EtOAc-MeOH para proporcionar el compuesto **84**. **¹H-NMR** (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 10,37 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 6,65 (t, *J* = 8,1 Hz, 2H), 4,80 (s, 1H), 4,77-4,52 (m, 3H), 4,08 (d, *J* = 13,1 Hz, 1H), 3,88 (d, *J* = 12,3 Hz, 1H), 2,47 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 2,35 (s, 1H), 2,16 (ddd, *J* = 14,3, 11,2, 3,6 Hz, 1H), 1,93-1,57 (m, 3H), 1,29 a 1,19 (m, 1H), 1,17 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H). **¹⁹F-NMR** (376 MHz, cloroformo-*d*) δ -109,24, -111,98. **LCMS-ESI⁺** (*m/z*): Encontrado: 448.

Ejemplo 85

15 Preparación del compuesto **85**

(6*a*S, 7*R*, 11*S*) -1-hidroxi-2,13-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil) 6,6*a*, 7,8,9,10,11,13-octahidro-2*H* 7,11-metanopirido [1',2':4,5] pirazino [1,2-*a*] azepina-3-carboxamida



Paso 1

Una solución de **85-A** (1,100 mg, 3,855 mmol) en DMSO (6 ml) y agua (0,75 ml) se agitó a temperatura ambiente a la vez se añadió N-yodosucinmida (885 mg, 3,934 mmol). Después de 2 h, se añadió adicional N-yodosucinmida (88 mg, 0,391 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La mezcla de reacción de color marrón oscuro se diluyó con EtOAc, y se lavó con una mezcla de 10% aq. solución de Na₂S₂O₃ y aq. solución de NaHCO₃ (~ 1: mezcla 4) y luego con agua (con un poco de salmuera). Después de las fracciones acuosas se extrajeron con EtOAc, las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron (Na₂SO₄) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida usando hexanos-EtOAc como eluyentes para obtener **85-B**. **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7,51-7,44 (m, 2H), 7,33-7,17 (m, 3H), 4,22 a 4,5 (m, 2H), 4,02-3,86 (m, 2H), 3,77 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 3,54-3,44 (m, 1H), 3,27 (t, J = 4,5 Hz, 1H), 2,75-2,66 (m, 1H), 2,30 (dddd, J = 14,8, 13,1, 7,2, 5,8 Hz, 1H), 2,14 (dddd, J = 14,8, 13,0, 6,1, 2,1 Hz, 1H), 1,97 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 1,58-1,46 (m, 1H), 1,45-1,34 (m, 4H), 1,24 (t, J = 7,1 Hz, 3H). **LCMS-ESI⁺** (m/z): [M⁺H]⁺ calculado para C₁₈H₂₅INO₃: 430,1; encontrado: 430,0.

Paso 2

Una solución de **85-B** (993 mg, 2,313 mmol), AIBN (305 mg, 1,857 mmol), e hidruro de tributilestaño (1,392 mg, 4,799 mmol) en tolueno (15 ml) se agitó a 100°C. Después de 2 h, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, y se lavó con agua y salmuera. Después de las fracciones acuosas se extrajeron con EtOAc, las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron (Na₂SO₄) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida usando hexanos-EtOAc como eluyentes para obtener **85-C**. **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7,57-7,49 (m, 2H), 7,32-7,23 (m, 2H), 7,23 a 7,15 (m, 1H), 4,24 a 4,2 (m, 2H), 3,97 (q, J = 6,7 Hz, 1H), 3,83 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 3,48 (t, J = 4,6 Hz, 1H), 3,19 a 3,4 (m, 1H), 2,58 (p, J = 4,0 Hz, 1H), 2,30 (dddd, J = 14,7, 13,1, 7,0, 4,5 Hz, 1H), 1,98 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 1,64 (tdd, J = 13,3, 6,2, 2,6 Hz, 1H), 1,49-1,33 (m, 3H), 1,37 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,32-1,26 (m, 1H), 1,23 (t, J = 7,2 Hz, 3H). **LCMS-ESI⁺** (m/z): [M⁺H]⁺ calculado para C₁₈H₂₆NO₃: 304,2; encontrado: 304,1.

Paso 3

Una mezcla de **85-C** (725 mg, 2,39 mmol) y 20% Pd(OH)₂/C(351 mg) en EtOH (25 ml) y HCl N 4 en dioxano (0,9 ml) se agitó bajo H₂ atmósfera. Después de 2 h, la mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró. **LCMS-ESI⁺** (m/z): [M⁺H]⁺ calculado para C₁₀H₁₈NO₃: 200,13; encontrado: 200,1. Después de que el residuo se co-evaporó con tolueno (x 2), el residuo y Boc₂O (720 mg, 3,299 mmol) en THF (15 ml) se agitó a temperatura ambiente como N,N-diisopropiletilamina (DIPEA) (1,2 ml, 6,889 se añadió mmol). Después de 1 h, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (x 2). Después los extractos orgánicos se lavaron con agua, se secaron los extractos combinados (Na₂SO₄) y se concentraron. El residuo se purificó por Flash usando hexanos-EtOAc como eluyentes para obtener **85-D**, que parece ser una mezcla de rotámeros. **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 4,42-3,97 (m, 5H), 2,62 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 2,45-2,26 (m, 1H), 2,25 a 2,15 (m, 1H), 1,80 (td, J = 13,7, 6,7 Hz, 1H), 1,66 (dd, J = 12,3, 6,6 Hz, 2H), 1,55-1,70 (m, 2H), 1,47 (s, 2H), 1,42 (s, 7H), 1,28 (dt, J = 9,5, 7,1 Hz, 3H). **LCMS-ESI⁺** (m/z): [M⁺H]⁺ calculado para C₁₅H₂₆NO₅: 300,2; encontrado: 299,7.

Paso 4

A una solución de **85-D** (568 mg, 1,897 mmol) y piridina (0,25 ml, 3,091 mmol) en THF (5 ml) se añadió fenil clorotioformiato (0,3 ml, 2,169 mmol) a 0°C, que produjo material insoluble rápidamente. Después de ~ 30 min a 0°C, se añadieron piridina adicional (0,3 ml, 3,709 mmol) y clorotioformiato de fenilo (0,3 ml, 2,169 mmol). Después de 1,5 horas a 0°C y 1 h a temperatura ambiente, la mezcla se concentró, y el residuo se disolvió en EtOAc y agua. Después de la separación de dos capas, la fracción orgánica se lavó con HCl -0,1 N, NaHCO₃ acuoso, y salmuera saturada. Después de las fracciones acuosas se extrajeron con EtOAc, las fracciones orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida usando EtOAc/hexanos como eluyentes dando **85-E**. **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7,47-7,37 (m, 2H), 7,30 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 7,11 (dd, J = 8,0, 4,0 Hz, 2H), 5,54 (dt, J = 9,0, 4,9 Hz, 1H), 4,50 (dt, J = 9,8, 5,3 Hz, 1H), 4,35 (dd, J = 21,4, 5,0 Hz, 1H), 4,30 a 4,14 (m, 2H), 2,71 (s, 1H), 2,54 (s, 1H), 2,14-2,00 (m, 1H), 1,82 (m, 3H), 1,54 (m, 1H), 1,48 (s, 4,5H), 1,45 (s, 4,5H), 1,30 (dt, J = 9,4, 7,1 Hz, 3H). **LCMS-ESI⁺** (m/z): [M⁺H]⁺ calculado para C₂₂H₃ONO₆S: 436,2; encontrado: 435,8.

Paso 5

Una mezcla de **85-E** (602 mg, 1,382 mmol), AIBN (182 mg, 1,108 mmol), e hidruro de tributilestaño (608 mg, 2,096 mmol) en tolueno (8 ml) se agitó a 100°C. Después de 1 h, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió en EtOAc antes de lavar con agua y salmuera. Después de las fracciones acuosas se extrajeron con EtOAc, se secaron las fracciones orgánicas combinadas (Na₂SO₄) y se concentraron. El residuo se purificó con cromatografía flash utilizando EtOAc/hexanos como eluyentes para dar **85-F**, que parece ser una mezcla de rotámeros. **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 4,37-4,06 (m, 4H), 2,69-2,53 (m, 1H), 2,11 (m, 1H), 1,97 (m, 0,65H), 1,93-1,80 (m, 1,35 H), 1,54 (s, 5H), 1,46 (s, 3,15H), 1,42 (s, 5,85H), 1,27 (m, 3H). **LCMS-ESI⁺** (m/z): [M-C₄H₈⁺ H]⁺

calculado para $C_{11}H_{18}NO_4$: 228,1; encontrado: 227,9.

Paso 6

5 **85-F** (420 mg) se volvió a purificar y purificado **85-F** en THF (3 ml) se agitó a 0°C a la vez que se añadió 2,0 M $LiBH_4$ en THF (1,5 ml). Después de 5 min, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 h y se añadió 2,0 M adicional $LiBH_4$ en THF (1,5 ml) a temperatura ambiente. Después de 23 h a temperatura ambiente, adicional M $LiBH_4$ 2.0 en THF (3 ml) se añadió y la mezcla resultante se agitó durante ~72 h. Después la mezcla de reacción se agitó a 0°C ya que el agua era añadido lentamente y se diluye adicionalmente con agua, el producto se extrajo con $EtOAc$ (x 2). Los extractos se lavaron con agua, se combinaron, se secaron (Na_2SO_4) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida usando hexano- $EtOAc$ como eluyentes para dar **85-G**. **¹H-NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,12 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 3,99 (dd, J = 12,0, 7,9 Hz, 1H), 3,85 (dd, J = 8,0, 4,7 Hz, 1H), 3,73 (dd, J = 11,9, 1,4 Hz, 1H), 2,28 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 1,90-1,73 (m, 2H), 1,68-1,45 (m, 6H), 1,47 (s, 9H), 1,43-1,33 (m, 1H). **LCMS-ESI⁺** (m/z): $[M-C_4H_8^+H]^+$ calculado para $C_9H_{16}NO_3$: 186,1; encontrado: 186,0.

Paso 7

20 Una solución de **85-G** (198 mg, 0,820 mmol), ftalimida (200 mg, 1,359 mmol), y PPH_3 (488 mg, 1,861 mmol) en THF (10 ml) se agitó a 0°C baño como DIAD se añadió (0,36 ml, 1,828 mmol). Después de 30 min a 0°C, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía flash utilizando hexano- $EtOAc$ como eluyentes a **85-H**, que parece ser una mezcla de rotámeros. **¹H-NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,82 (dd, J = 5,4, 3,1 Hz, 2H), 7,69 (dd, J = 5,4, 3,1 Hz, 2H), 4,46 (s, 1H), 4,19 (m, 2H), 3,95 (s, 1H), 2,31 a 2,14 (m, 1H), 2,05 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 1,84 (m, 2H), 1,79-1,70 (m, 1H), 1,66 (m, 1H), 1,61-1,30 (m, 12H). **LCMS-ESI⁺** (m/z): $[M^+H]^+$ calculado para $C_{21}H_{27}N_2O_4$: 371,2; encontrado: 370,8.

Paso 8

30 A una solución de **85-H** (270 mg, 0,729 mmol) en $EtOH$ (12 ml) se añadió hidrato de hidrazina (0,145 ml, 3,083 mmol) a temperatura ambiente y la solución resultante se agitó a 70°C. Después de 1,5 h, la mezcla se enfrió a 0°C y se diluyó con éter (30 ml) antes de agitar durante 1 h a 0°C. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se disolvió en CH_2Cl_2 y se filtró para eliminar algún material insoluble. El filtrado resultante se concentró. El residuo, en combinación con **85-I** (257 mg, 0,742 mmol), y $NaHCO_3$ (131 mg, 1,559 mmol) en agua (3 ml) y $EtOH$ (3 ml) se agitó a temperatura ambiente. Después de 1 h, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con $EtOAc$ (x 2). Después de que los extractos se lavaron con agua, los extractos orgánicos se combinaron, se secaron (Na_2SO_4) y se concentró. A una solución del residuo en CH_2Cl_2 (2 ml) se añadió 4N HCl en dioxano (6 ml). Después de 1,5 h a temperatura ambiente, la solución se concentró y se co-evaporó con tolueno. Una mezcla del residuo y DBU (0,6 ml, 4,012 mmol) en tolueno (5 ml) se agitó a 100°C baño. Después de 1 h, se añadió DBU adicional (0,3 ml, 2,006 mmol) y la mezcla se agitó otra 1 hora a 100°C. Después la mezcla se concentró, el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida usando $EtOAc$ -20% de $MeOH/EtOAc$ como eluyentes para dar **85-J**. **¹H-NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,08 (s, 1H), 7,71-7,62 (m, 2H), 7,36-7,29 (m, 2H), 7,29 a 7,23 (m, 1H), 5,44 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 5,10 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 4,44-4,28 (m, 3H), 4,23 (t, J = 13,0 Hz, 1H), 3,99 (ddt, J = 10,2, 6,3, 3,6 Hz, 2H), 2,44-2,36 (m, 1H), 2,29 (dt, J = 11,6, 5,3 Hz, 1H), 1,84 (dt, J = 10,8, 5,3 Hz, 2H), 1,77-1,61 (m, 3H), 1,57 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 1,48 (ddd, J = 20,9, 12,3, 5,5 Hz, 1H), 1,38 (t, J = 7,1 Hz, 3H). **LCMS-ESI⁺** (m/z): $[M^+H]^+$ calculado para $C_{24}H_{27}N_2O_5$: 423,2; encontrado: 423,3.

Paso 9

50 Una mezcla de **85-J** (214 mg, 0,507 mmol) en THF (4 ml) y $MeOH$ (4 ml) se agitó a temperatura ambiente en que se añadió 1 N KOH (1,1 ml). Después de 30 min, la mezcla de reacción se concentró hasta aproximadamente 1 ml, se acidificó con 1N HCl (~1,2 ml), y se diluyó con salmuera antes de la extracción con CH_2Cl_2 (20 ml x 2). Los extractos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron para obtener el ácido crudo. **LCMS-ESI⁺** (m/z): $[M^+H]^+$ calculado para $C_{22}H_{23}N_2O_5$: 395,2; encontrado: 395,3.

55 Una mezcla del ácido en bruto (199 mg, 0,505 mmol), 2,4,6-trifluorobencil amina (130 mg, 0,807 mmol), y $HATU$ (304 mg, 0,800 mmol) en CH_2Cl_2 (6 ml) se agitó a temperatura ambiente como N,N -diisopropiletilamina ($DIPEA$) (0,62 ml, 3,559 mmol) se añadió. Después de 30 min, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió en $EtOAc$, se lavó con NH_4Cl acuoso saturado (x 2), $NaHCO_3$ acuoso saturado (x 2) y salmuera. Después de las fracciones acuosas se extrajeron con $EtOAc$, dos fracciones orgánicas se combinaron, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El residuo se purificó por flash usando $EtOAc$ - $MeOH$ al 20%/EA como eluyentes para obtener **85-K**. **¹H-NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,40 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,68-7,54 (m, 2H), 7,33 (ddd, J = 7,7, 6,3, 1,5 Hz, 2H), 7,30 a 7,26 (m, 1H), 6,74-6,60 (m, 2H), 5,37 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 5,17 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,76-4,57 (m, 2H), 4,46 (dd, J = 6,0, 4,3 Hz, 1H), 4,34 (t, J = 12,4 Hz, 1H), 4,07 (dd, J = 12,4, 3,6 Hz, 1H), 3,91 (dt, J = 12,4, 3,9 Hz, 1H), 2,52-2,44 (m, 1H), 2,32 (dd, J = 11,8, 6,2 Hz, 1H), 1,92 (dt, J = 10,7, 5,4 Hz, 1H), 1,83-1,70 (m, 3H), 1,67 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 1,52 (ddd, J = 25,5, 17,0, 11,8, 5,3 Hz, 2H). **¹⁹F-NMR** (376 MHz, $CDCl_3$) δ -109,15 (Dq, J = 15,0, 7,5, 7,1 Hz, 1F), -111,85 (t, J = 6,8 Hz, 2F). **LCMS-ESI⁺** (m/z): $[M^+H]^+$ calculado para $C_{29}H_{27}F_3N_3O_4$: 538,2; encontrado: 538,3.

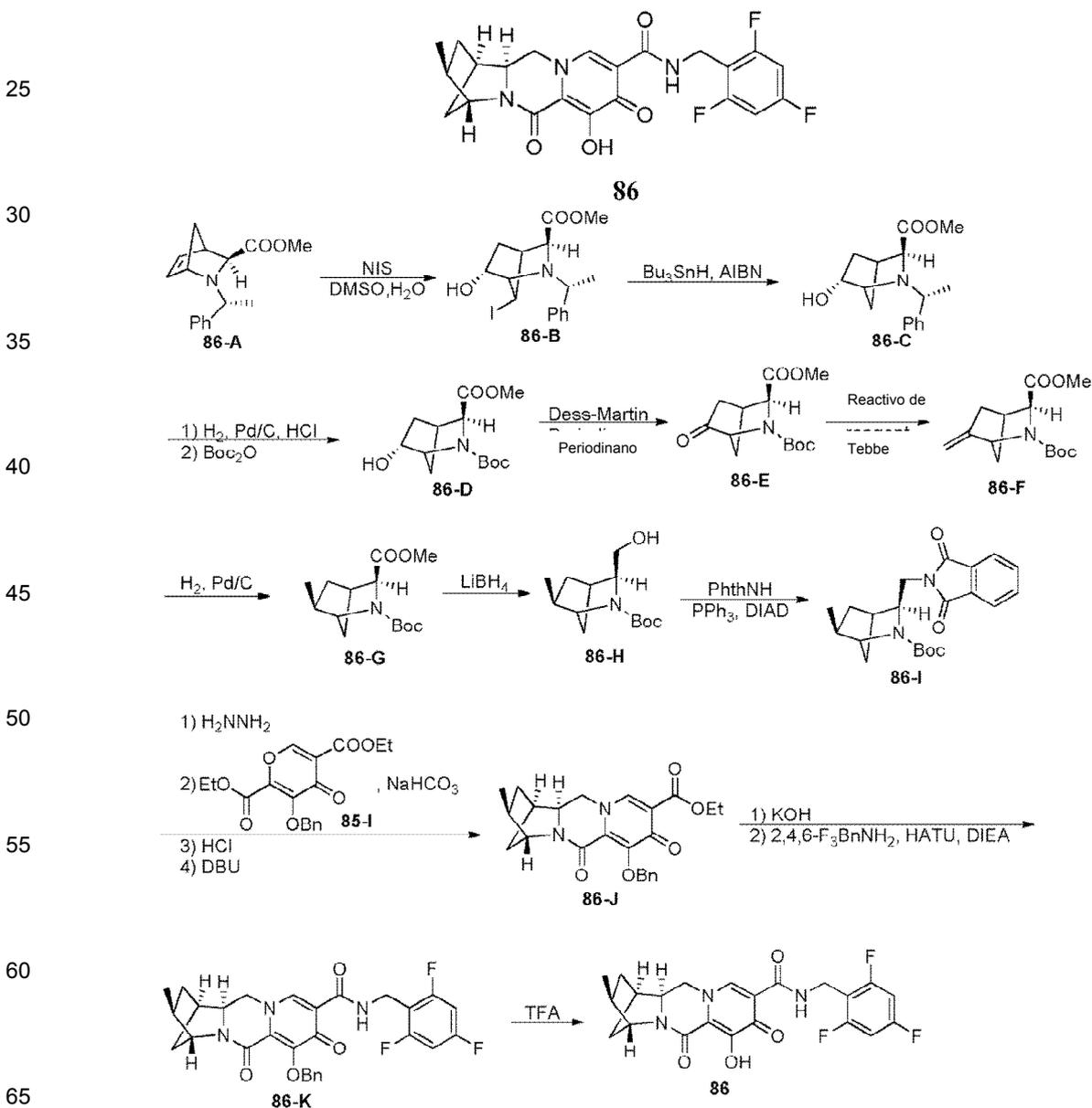
Paso 10

5 **85-K** (187 mg, 0,348 mmol) se disolvió en ácido trifluoroacético (3 ml) a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente. Después de 1 h, la solución se concentró y el residuo se disolvió en CH₂Cl₂. Después de que la solución se lavó con 0,1 N HCl, la fracción acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2x). Las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía flash utilizando CH₂Cl₂-20% de MeOH en CH₂Cl₂ como eluyentes para obtener 150 mg (96%) del compuesto **85**. Compuesto **85** se purificó adicionalmente por recristalización en metanol (10 ml) para dar el compuesto **85**. **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 12,09 (s, 1H), 10,39 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 6,74-6,48 (m, 2H), 4,64 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 4,59 (dd, J = 6,1, 4,4 Hz, 1H), 4,36-4,18 (m, 2H), 4,12 (dt, J = 12,4, 4,1 Hz, 1H), 2,68-2,47 (m, 1H), 2,25 a 2,10 (m, 1H), 2,10-1,98 (m, 1H), 1,98-1,66 (m, 4H), 1,66-1,48 (m, 2H). **¹⁹F-NMR** (376 MHz, CDCl₃) δ -109,23 (Ddd, J = 15,1, 8,6, 6,0 Hz, 1F), -112,02 (t, J = 6,9 Hz, 2F). **LCMS-ESI⁺** (*m/z*): [M⁺H]⁺ calculado para C₂₂H₂₁F₃N₃O₄: 448,2; encontrado: 448,3.

15 Ejemplo 86

Preparación del compuesto **86**

20 (1R,3S,4R,12aS)-7-hidroxi-3-metilo-6,8-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobenzilo)-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahidro-1,4-metanodipirido [1,2-a: 1',2'-d] pirazina-9-carboxamida



Paso 1

Una solución de **86-A** (10,160 g, 39,48 mmol) en DMSO (52 ml) y agua (6,5 ml) se agitó a temperatura ambiente como N-yodosucinmida (8,888 g, 39,50 mmol) se añadió. Después de 30 min, la mezcla de reacción de color marrón oscuro se diluyó con EtOAc, y se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO₃, solución de Na₂S₂O₃ acuoso al 10%, y salmuera. Después de las fracciones acuosas se extrajeron con EtOAc, las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron (Na₂SO₄) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida usando hexanos-EtOAc como eluyentes para obtener **86-B** como un sólido blanco. **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7,33-7,19 (m, 5H), 4,25 a 4,12 (m, 1H), 3,79 (q, J = 1,6 Hz, 1H), 3,72 (q, J = 6,5 Hz, 1H), 3,51 (s, 1H), 3,47 (s, 3H), 3,31 (dd, J = 3,9, 1,6 Hz, 1H), 2,76-2,69 (m, 1H), 2,13 (ddd, J = 14,3, 7,8, 1,7 Hz, 1H), 2,08-1,97 (m, 1H), 1,91 (dtd, J = 14,1, 4,0, 1,5 Hz, 1H), 1,42 (d, J = 6,5 Hz, 3H). **LCMS-ESI⁺** (m/z): [M⁺H]⁺ calculado para C₁₆H₂₁INO₃: 402,1; encontrado: 402,0.

Paso 2

Una solución de **86-B** (12,468 g, 31,07 mmol), azobisisobutironitrilo (AIBN) (4,082 g, 24,86 mmol), e hidruro de tributilestano (18,047 g, 62,22 mmol) en tolueno (150 ml) se agitó a 100°C. Después de 30 min, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, y se lavó con agua y salmuera. Después de las fracciones acuosas se extrajeron con EtOAc, las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron (Na₂SO₄) y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash dos veces usando hexanos-EtOAc como eluyente para obtener **86-C**. **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7,39-7,31 (m, 2H), 7,31 a 7,24 (m, 2H), 7,24 a 7,17 (m, 1H), 4,11 (s, 1H), 3,72 (s, 1H), 3,49 (s, 3H), 3,33 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 3,27 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 2,65-2,51 (m, 1H), 1,92 (ddd, J = 13,6, 6,8, 2,4 Hz, 1H), 1,69-1,50 (m, 2H), 1,47 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 1,41 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,21 a 1,7 (m, 1H). **LCMS-ESI⁺** (m/z): [M⁺H]⁺ calculado para C₁₆H₂₂NO₃: 276,2; encontrado: 276,1.

Paso 3

Una mezcla de **86-C** (4,187 g, 15,21 mmol) y 20% Pd (OH) 2/C(1,022 g) en EtOH (100 ml) y HCl N 4 en dioxano (5,7 ml) se agitó bajo H₂ atmósfera. Después de 1,5 h, la mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró. Después de que el residuo se co evaporó con tolueno, el residuo se utilizó para el siguiente paso. **LCMS-ESI⁺** (m/z): [M⁺H]⁺ calculado para C₈H₁₄NO₃: 172,1; encontrado: 172,1.

[0454] Después de que el residuo se co-evaporó con tolueno, el residuo y Boc₂O (5,712 g, 26,17 mmol) en THF (45 ml) se agitó a temperatura ambiente como N,N-diisopropiletilamina (DIPEA) (8 ml, 45,93 mmol) fue añadido. Después de 30 min, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (x 2). Después los extractos orgánicos se lavaron con agua, se secaron los extractos combinados (Na₂SO₄) y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía flash usando hexanos-EtOAc como eluyentes para obtener **86-D**. Espectro de ¹H NMR sugiere una mezcla de rotámeros. **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 4,20 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,19 hasta 4,10 (m, 2H), 4,08 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,74 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 1,97 (ddd, J = 13,6, 6,9, 2,8 Hz, 1H), 1,88-1,78 (m, 1H), 1,79-1,50 (m, 1H), 1,46 (s, 3H), 1,38 (s, 6H), 1,31 (d, J = 13,3 Hz, 1H). **LCMS-ESI⁺** (m/z): [M⁺H]⁺ calculado para C₁₃H₂₂NO₅: 272,2; encontrado: 271,6.

Paso 4

Una solución de **86-D** (1,659 mg, 6,115 mmol) en CH₂Cl₂ (35 ml) se agitó a 0°C baño a la vez que piodinano Dess-Martin (5,183 g, 12,22 mmol) se añadió en porciones. Después de 5 min, la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 2 h, la mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo, se inactivó con agua, y se filtró. El filtrado se lavó con NaHCO₃ saturado, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida usando hexanos-EtOAc como eluyentes para dar **86-E**. Espectro de ¹H NMR sugiere dos rotámeros. **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 4,43 (d, J = 3,8 Hz, 0,5 H), 4,39 (s, 1H), 4,26 (s, 0,5H), 3,75 (s, 3H), 3,10 (s, 1H), 2,24 (d, J = 4,5 Hz, 0,5 H), 2,19 (d, J = 4,4 Hz, 0,5 H), 2,12 (d, J = 4,4 Hz, 0,5 H), 2,07 (d, J = 4,2 Hz, 0,5 H), 2,01 (dd, J = 4,5, 2,2 Hz, 0,5 H), 1,98 (dt, J = 4,3, 1,9 Hz, 0,5 H), 1,80 (s, 0,5H), 1,77 (s, 0,5H), 1,46 (s, 4,5H), 1,40 (d, J = 2,8 Hz, 4,5H). **LCMS-ESI⁺** (m/z): [M-C₄H₈⁺H]⁺ calculado para C₉H₁₂NO₅: 214,1; encontrado: 213,8.

Paso 5

Una solución de **86-E** (528 mg, 1,961 mmol) en THF (12 ml) se agitó a 0°C como una solución 0,5 M de reactivo de Tebbe en tolueno (7,9 ml, 3,95 mmol) gota a gota. Después de la adición, se dejó que la solución de color pardo que se calentara hasta temperatura ambiente lentamente y se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h. La mezcla de reacción se agitó a 0°C baño como la reacción se interrumpió cuidadosamente mediante la adición de solución de NaHCO₃ acuoso saturado. Después de la mezcla se diluyó con CH₂Cl₂ y se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos, la mezcla resultante se filtró a través de un lecho de celite y la torta del filtro se lavó con CH₂Cl₂. Después de las dos fracciones en el filtrado se separaron, la aq. fracción se extrajo con CH₂Cl₂, y se combinaron las fracciones orgánicas, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida usando hexanos-EtOAc como eluyentes para dar **86-F**. Espectro de ¹H NMR sugiere dos rotámeros. **¹H-**

NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5,13 (s, 0,6H), 5,04 (s, 0,4H), 4,82-4,71 (m, 1H), 4,55 (s, 0,6H), 4,43 (s, 0,4H), 4,29 (d, J = 3,7 Hz, 0,4H), 4,24 (d, J = 3,7 Hz, 0,6H), 3,71 (s, 3H), 2,84 (s, 1H), 2,14 (m, 2H), 1,75 (s, 0,6H), 1,74-1,70 (s, 0,4H), 1,55 (m, 1H), 1,45 (s, 3,6H), 1,37 (s, 5,4H). **LCMS-ESI⁺** (*m/z*): [M⁺H]⁺ calculado para C₁₄H₂₂NO₄: 268,2; encontrado: 267,6.

5

Paso 6

Una mezcla de **86-F** (333 mg, 1,246 mmol) y 20% Pd (OH) 2/C(53 mg) en EtOH (5 ml) se agitó bajo atmósfera de H₂. Después de 30 min, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró para dar **86-G**. Espectro de ¹H NMR sugiere dos rotámeros. **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 4,20 (m, 1H), 4,08 (m, 1H), 3,71 (dos s, 3H), 2,68 (m, 1H), 2,06 (m, 1H), 1,80-1,63 (m, 2H), 1,63-1,51 (m, 1H), 1,44 (s, 4H), 1,38 (s, 5H), 1,13 (m, 3H), 0,92 (m, 1H). **LCMS-ESI⁺** (*M/z*): [M⁺H]⁺ calculado para C₁₄H₂₄NO₄: 270,2; encontrado: 269,7.

10

Paso 7

Una solución de **86-G** (336 mg, 1,482 mmol) en THF (5 ml) se agitó a 0°C a la vez que 2,0 M LiBH₄ en THF (1,5 ml) se añadió. Después de 5 min, la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 2 h, adicional M LiBH₄ 2.0 en THF (1,5 ml) se añadió. Después de 21 h a temperatura ambiente, adicional M LiBH₄ 2.0 en THF (3 ml) se añadió. Después de 3 h a temperatura ambiente, la solución se calentó a 35°C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se inactivó cuidadosamente con agua. Después la mezcla se extrajo con EtOAc (x2), las dos fracciones orgánicas se lavaron con agua, se combinaron, se secaron (Na₂SO₄) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida usando hexanos-EtOAc para dar **86-H**. **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 4,95-4,09 (br, 1H), 4,05 (s, 1H), 3,82 (dd, J = 11,5, 7,7 Hz, 1H), 3,76-3,69 (m, 1H), 3,66 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 2,45 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 2,03 (dqdd, J = 11,4, 7,0, 4,5, 2,6 Hz, 1H), 1,77-1,57 (m, 2H), 1,48 (dd, J = 10,1, 1,8 Hz, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,00 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 0,93 (ddd, J = 13,2, 4,7, 2,6 Hz, 1H). **LCMS-ESI⁺** (*m/z*): [M⁺H]⁺ calculado para C₁₃H₂₄NO₃: 242,2; encontrado: 241,7.

15

20

25

Paso 8

Una solución de **86-H** (218 mg, 0,903 mmol), ftalimida (218 mg, 1,482 mmol), y PPh₃ (535 mg, 2,040 mmol) en THF (10 ml) se agitó a 0°C baño como DIAD se añadió (0,40 ml, 2,032 mmol). Después de 10 min a 0°C, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 19 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía flash utilizando hexano-EtOAc como eluyentes para dar **86-I**. **¹H NMR** sugiere dos rotámeros. **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7,82 (dt, J = 7,3, 3,6 Hz, 2H), 7,70 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 4,53-4,26 (m, 1H), 4,26-3,89 (m, 2H), 3,89-3,65 (m, 1H), 2,28 (m, 1H), 2,04 (m, 1H), 1,82-1,65 (m, 2H), 1,66-1,43 (m, 7H), 1,38 (s, 4H), 1,19 a 1,1 (m, 3H). **LCMS-ESI⁺** (*m/z*): [M⁺H]⁺ calculado para C₂₁H₂₇N₂O₄: 371,2; encontrado: 370,8.

30

35

Paso 9

A una solución de **86-I** (319 mg, 0,861 mmol) en EtOH (12 ml) se añadió hidrato de hidrazina (0,17 ml, 3,494 mmol) a temperatura ambiente y la solución resultante se agitó a 70°C baño. Después de 1,5 h, la mezcla se enfrió a 0°C y se diluyó con éter (25 ml) antes de agitar durante 1 h a 0°C. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ y se filtró para eliminar algún material insoluble. El filtrado resultante se concentró para dar la amina bruta. **LCMS-ESI⁺** (*m/z*): [M⁺H]⁺ calculado para C₁₃H₂₅N₂O₂: 241,2; encontrado: 240,9.

40

45

Después de la amina bruta se co-evaporó con tolueno, una mezcla de la amina bruta, **85-I** (300 mg, 0,866 mmol), y NaHCO₃ (150 mg, 1,845 mmol) en agua (3 ml) y EtOH (3 ml) se agitó a la temperatura ambiente. Después de 2 h, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (x 2). Después de que los extractos se lavaron con agua, los extractos orgánicos se combinaron, se secaron (Na₂SO₄) y se concentró. A una solución del residuo en CH₂Cl₂ (2 ml) se añadió 4N HCl en dioxano (6 ml). Después de 1,5 h a temperatura ambiente, la solución se concentró y se co-evaporó con tolueno. Una mezcla del residuo y DBU (0,65 ml, 4,347 mmol) en tolueno (6 ml) se agitó a 100°C. Después de 1 h, se añadió DBU adicional (0,65 ml, 4,347 mmol) y la mezcla se agitó a 100°C. Adicional DBU (0,65 ml, 4,347 mmol) se añadió después de 1 h y la mezcla se agitó durante 2,5 h a 100°C. La mezcla se diluyó con CH₂Cl₂ y se lavó con agua que contiene 3 ml de 1N HCl. La fracción orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida usando EtOAc-20% de MeOH/EtOAc como eluyentes para dar **86-J**. **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 8,09 (s, 1H), 7,70-7,62 (m, 2H), 7,37-7,27 (m, 3H), 5,48 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 5,16 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 4,53 (s, 1H), 4,38 (m, 2H), 4,11 (m, 1H), 3,97 (dd, J = 12,2, 3,0 Hz, 1H), 3,88 (dt, J = 12,2, 3,0 Hz, 1H), 2,63 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 2,28 (qd, J = 7,2, 3,1 Hz, 1H), 2,00-1,88 (m, 1H), 1,80-1,56 (m, 2H), 1,39 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,07 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,04 (dd, J = 5,0, 2,5 Hz, 1H). **LCMS-ESI⁺** (*m/z*): [M⁺H]⁺ calculado para C₂₄H₂₇N₂O₅: 423,2; encontrado: 423,2.

50

55

60

Paso 10

Una mezcla de **86-J** (83 mg, 0,196 mmol) en THF (2 ml) y EtOH (2 ml) se agitó a temperatura ambiente en que se añadió 1 N de KOH (0,4 ml). Después de 30 min, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se lavó con

65

CH₂Cl₂. Después la fracción acuosa se acidificó con 1 N HCl 0,45 ml), el producto se extrajo con CH₂Cl₂ (2x). Los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para obtener el ácido crudo. **LCMS-ESI⁺** (*m/z*): [M⁺H]⁺ calculado para C₂₂H₂₃N₂O₅: 395,2; encontrado: 395,2.

5 Una mezcla del ácido en bruto (69 mg, 0,175 mmol), 2,4,6-trifluorobencil amina (42 mg, 0,261 mmol), y HATU (106 mg, 0,279 mmol) en CH₂Cl₂ (3 ml) se agitó a temperatura ambiente como N,N-diisopropiletilamina (DIPEA) (0,25 ml, 1,435 mmol) se añadió. Después de 30 min, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con NH₄Cl acuoso saturado (x 2), NaHCO₃ acuoso saturado (x 2) y salmuera. Después de la acuosa, fracciones se extrajeron con EtOAc, dos fracciones orgánicas se combinaron, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida usando EtOAc-20% de MeOH/EtOAc como eluyentes para obtener **86-K**. **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 10,40 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,66-7,51 (m, 2H), 7,36-7,29 (m, 2H), 7,29 a 7,23 (m, 1H), 6,71-6,61 (m, 2H), 5,36 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 5,18 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,73-4,58 (m, 2H), 4,53 (s, 1H), 4,22 a 4,11 (m, 1H), 4,03 (dd, J = 12,4, 3,1 Hz, 1H), 3,81 (dt, J = 12,3, 3,1 Hz, 1H), 2,68-2,59 (m, 1H), 2,29 (dddd, J = 11,4, 7,1, 4,7, 2,4 Hz, 1H), 1,94 (ddd, J = 13,5, 11,2, 4,6 Hz, 1H), 1,88-1,67 (m, 2H), 1,06 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1.3 hasta 1.9 (m, 1H). **¹⁹F-NMR** (376 MHz, CDCl₃) δ -109,14 (Ddd, J = 15,2, 8,7, 6,2 Hz, 1F), -111,86 (t, J = 7,0 Hz, 2F). **LCMS-ESI⁺** (*m/z*): [M⁺H]⁺ calculado para C₂₉H₂₇F₃N₃O₄: 538,2; encontrado: 538,1.

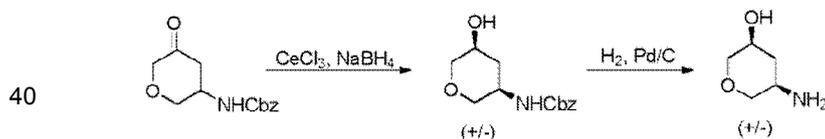
Paso 11

20 **86-K** (61 mg, 0,113 mmol) se disolvió en ácido trifluoroacético (2 ml) y se agitó a temperatura ambiente. Después de 1 h, la solución se concentró y el residuo se disolvió en CH₂Cl₂. Después de que la solución se lavó con HCl 0,1 N, la fracción acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2x). Las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron (Na₂SO₄) y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash utilizando CH₂Cl₂-20% de MeOH en CH₂Cl₂ como eluyentes para obtener el compuesto 86. **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 12,02 (s, 1H), 10,40 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 6,63 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 4,62 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 4,59 (s, 1H), 4,22 (dd, J = 12,2, 3,5 Hz, 1H), 4,13 (t, J = 11,9 Hz, 1H), 4,05 (dt, J = 12,0, 3,1 Hz, 1H), 2,77-2,70 (m, 1H), 2,31 (m, 1H), 2,09-1,93 (m, 1H), 1,93-1,81 (m, 2H), 1,10 (ddd, J = 13,9, 5,0, 2,1 Hz, 1H), 1,02 (d, J = 6,9 Hz, 3H). **¹⁹F-NMR** (376 MHz, CDCl₃) δ -109,22 (ddd, J = 15,1, 8,7, 6,1 Hz, 1F), -112,05 (t, J = 6,9 Hz, 2F). **LCMS-ESI⁺** (*m/z*): [M⁺H]⁺ calculado para C₂₂H₂₁F₃N₃O₄: 448,2; encontrado: 448,3.

Ejemplo 87

Preparación de cis-5-aminotetrahydro-²H-pirano-3-ol

35



Paso 1

45 Una solución de bencilo ((3R, 5S)-5-hidroxitetrahydro-2H-pirano-3-il) carbamato de metilo (740 mg, 3,0 mmol) y cerio (III) cloruro heptahidratado (1,12 g, 3,0 mmol) en 20 ml de metanol se enfrió a 0 °C a continuación se añadieron °C y se añadió borohidruro de sodio (120 mg, 3,2 mmol) en porciones. La mezcla de reacción se dejó en agitación a 0 °C durante 45 minutos y después se inactivó por la adición lenta de 1 ml de acetona seguido de 3 horas de agitación a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se repartió entre agua y diclorometano y la fase acuosa se extrajo en diclorometano seguido de *de*₂-butanol. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtró, se concentró y el residuo se purificó por cromatografía flash (EtOAc al 0-100%/hexanos) para dar el cis-bencilo deseado ((3R, 5S)-5-hidroxitetrahydro- carbamato ²H-pirano-3-ilo). **¹H-NMR** (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,39-7,26 (m, 5H), 6,06 (br s, 1H), 5,07 (s, ²H), 3,86-3,70 (m, ²H), 3,69-3,47 (m, 4H), 2,00-1,89 (m, 1H), 1,76 (d, J = 13,5 Hz, 1H). También se aisló el isómero trans no deseado.

Paso 2

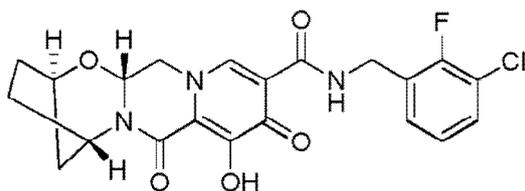
60 A una solución de cis-bencilo ((3R, 5S)-5-hidroxitetrahydro-2H-pirano-3-il) carbamato de metilo (290 mg, 1,16 mmol) en 5 ml de 1:1 DCM: EtOH se añadió 10% en peso Pd/C (255 mg). Esta mezcla se agitó bajo balón de hidrógeno de presión durante 18 horas y paladio retiró por filtración a través de celite con aclarado etanol. Tras la concentración del filtrado, el cis-5-aminotetrahydro-2H-pirano-3-ol ofrecidos y asumidos en el crudo.

Ejemplo 88

65

Preparación del compuesto **88**

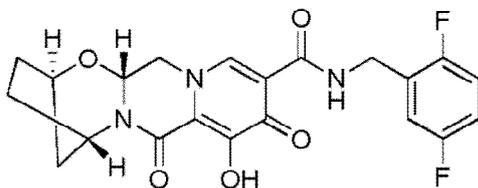
(2R,5S,13aR)-N-(3-cloro-2-fluorobenzilo)-8-hidroxi-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido [1',2':4,5] pirazino [2,1-b] [1,3] oxazepina-10-carboxamida

**88**

El compuesto **88** se preparó de una manera similar al compuesto 15 usando (3-cloro-2-fluorofenil) metanamina en lugar de metanamina (4-fluorofenil). ¹H-NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,43 (br s, 1H), 8,34 (br s, 1H), 7,32-7,24 (m, 2H), 7,02 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 5,36 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,70 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 4,24 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 4,00 (dd, J = 12,7, 9,5 Hz, 1H), 2,18-1,96 (m, 4H), 1,96-1,83 (m, 1H), 1,60 (dt, J = 12,4, 3,1 Hz, 1H). LCMS-ESI⁺ (m/z): [M⁺H]⁺ calculado para C₂₁H₁₉ClFNO₅: 448,11; encontrado: 448,2.

Ejemplo 89Preparación del compuesto **89**

(2R,5S,13aR)-N-(2,5-difluorobenzilo)-8-hidroxi-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido [1',2':4,5] pirazino [2,1-b] [1,3] oxazepina-10-carboxamida

**89**

El compuesto **89** se preparó de una manera similar al compuesto 15 usando metanamina (2,5-difluorofenilo) metanamina en lugar de (4-fluorofenil). ¹H-NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,32 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,31 (br s, 1H), 7,15-6,89 (m, 2H), 6,86 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,40 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 5,24 (s, 1H), 4,67-4,51 (m, 3H), 4,35-4,28 (m, 1H), 3,99-3,90 (m, 1H), 2,16-1,85 (m, 5H), 1,60-1,50 (m, 1H). LCMS-ESI⁺ (m/z): [M⁺H]⁺ calculado para C₂₁H₁₉F₂N₃O₅: 432,14; encontrado: 432,2.

Ejemplo 90Preparación del compuesto **90**

(1R,4S,12aR)-N-(3-cloro-2-fluorobenzilo)-7-hidroxi-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahidro-1,4-metanodipirido [1,2-a:1',2'-d] pirazina-9-carboxamida

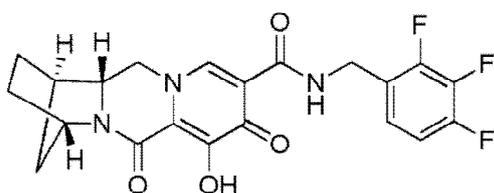
**90**

El compuesto **90** se preparó de una manera similar al compuesto **41** usando (3-cloro-2-fluorofenil) metanamina en lugar de metanamina (2,4,6-trifluorofenilo). **¹H-NMR** (400 MHz, cloroformo-d) δ 9,22 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 7,39-7,28 (m, 2H), 7,06 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 4,89 (s, 1H), 4,70-4,56 (m, 3H), 4,06-3,83 (m, 2H), 3,04-2,88 (m, 1H), 2,77 (s, 1H), 1,97-1,58 (m, 6H). **LCMS-ESI⁺** (m/z): [M⁺H]⁺ calculado para C₂₁H₁₉ClFN₃O₄: 432,11; encontrado: 432,2.

Ejemplo 91

Preparación del compuesto **91**

(1R,4S,12aR)-7-hidroxi-6,8-dioxo-N-(2,3,4-trifluorobenzilo)-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahidro-1,4-metanodipirido [1,2-a: 1',2'-d] pirazina-9-carboxamida



91

El compuesto **91** se preparó de una manera similar al compuesto **41** usando metanamina (2,3,4-trifluorofenilo) metanamina en lugar de (2,4,6-trifluorofenilo). **¹H-NMR** (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,25 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,10 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,89 (s, 1H), 4,63 (s, 2H), 4,22 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 3,93-3,73 (m, 2H), 2,71 (s, 1H), 1,97-1,57 (m, 6H). **LCMS-ESI⁺** (m/z): [M⁺H]⁺ calculado para C₂₁H₁₈F₃N₃O₄: 434,13; encontrado: 434,2.

Ejemplo 92

Preparación del compuesto **92**

(1R,4S,12aR)-N-(4-cloro-2-fluorobenzilo)-7-hidroxi-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahidro-1,4-metanodipirido [1,2-a: 1',2'-d] pirazina-9-carboxamida



92

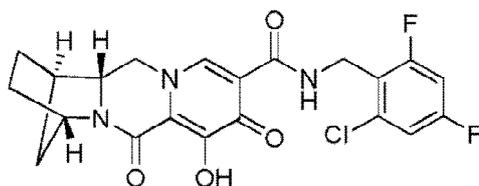
El compuesto **92** se preparó de una manera similar al compuesto **41** usando (4-cloro-2-fluorofenil) metanamina en lugar de metanamina (2,4,6-trifluorofenilo). **¹H-NMR** (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,28 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,11-6,95 (m, 2H), 4,85 (s, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,22 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 3,81 (q, J = 13,9, 13,1 Hz, 2H), 2,68 (s, 1H), 1,99-1,50 (m, 6H). **LCMS-ESI⁺** (m/z): [M⁺H]⁺ calculado para C₂₁H₁₉ClFN₃O₄: 432,11; encontrado: 432,2.

Ejemplo 93

Preparación del compuesto **93**

(1R,4S,12aR)-N-(2-cloro-4,6-difluorobenzilo)-7-hidroxi-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahidro-1,4-metanodipirido [1,2-a: 1',2'-d] pirazina-9-carboxamida

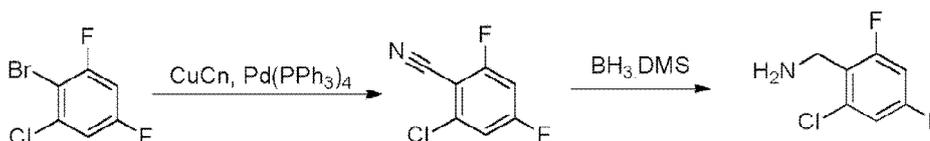
5



10

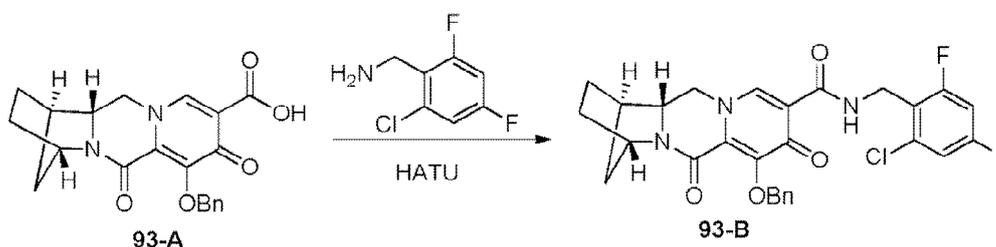
93

15



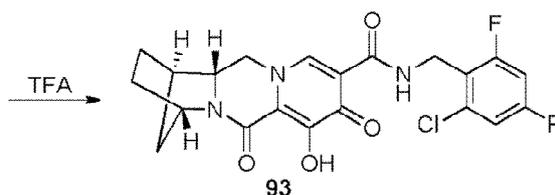
20

25



30

35



40 Paso 1

Un vial de microondas de 5 ml se cargó con 2-bromo-1-cloro-3,5-difluorobenceno (540 mg, 2,4 mmol), cianuro cuproso (436 mg, 4,87 mmol), tetrakis (trifenilfosfina) paladio (63 mg, 0,05 mmol), se selló, y se evacuó/llenó de nitrógeno. A esto se añadieron 5 ml de DMF desgasificado. El recipiente sellado se calentó a 110°C durante 18 horas, se diluyó con acetato de etilo, y se lavó secuencialmente con dos veces 9: 1 NH₄OH: NH₄Cl (acuoso), dos veces 5% LiCl (aq) y salmuera. Después, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró. El residuo bruto se purificó por cromatografía de resolución rápida (100% de hexanos) para proporcionar 2-cloro-4,6-difluorobenzonitrilo. ¹H-NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,13 (dt, J = 8,0, 1,9 Hz, 1H), 6,93 (td, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H).

50 Paso 2

A una solución de 2-cloro-4,6-difluorobenzonitrilo (210 mg, 1,2 mmol) en 2,4 ml de THF se le añadió una solución 2 M de borano-DMS en THF (0,6 ml). Esta mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura de reflujo durante 18 horas resultantes en una pérdida de todo el disolvente. El residuo se re-disolvió en 3 ml de THF, se enfrió a 0°C, una solución 6M de HCl (aq) se añadió con cuidado, y la mezcla volvió a reflujo durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió de nuevo a 0°C y se trató con NaOH 4 M (aq). La fase acuosa se extrajo con DCM, se combinan las fases orgánicas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron. El residuo bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (MeOH al 0-10%/DCM) para proporcionar (2-cloro-4,6-difluorofenilo) metanamina. ¹H-NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 6,95 (dt, J = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 6,76 (td, J = 9,4, 2,5 Hz, 1H), 3,94 (d, J = 1,9 Hz, 2H).

60 Pasos 3 y 4

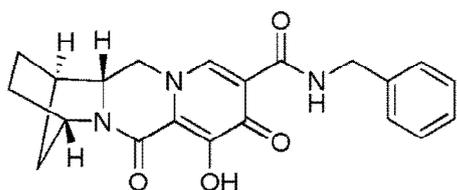
Una solución de 93-A (74 mg, 0,11 mmol), (2-cloro-4,6-difluorofenilo) metanamina (48,5 mg, 0,27 mmol), HATU (100 mg, 0,26 mmol), y N,N -diisopropiletilamina (0,1 ml, 0,57 mmol) en 1 ml de diclorometano se agitó a

temperatura ambiente durante una hora a la que se observó la desaparición completa de punto **93-A** y la formación de **93-B** por LCMS. Se añadió TFA (0,65 M) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora, momento en el cual se añadió 1 ml de DMF. La mezcla de reacción y después se concentró y se purificó por HPLC preparativa (ACN/H₂O⁺ 0,1% TFA) para proporcionar el compuesto 93. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,41 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,41-7,26 (m, 2H), 4,72-4,57 (m, 3H), 4,43 (dd, J = 12,5, 3,6 Hz, 1H), 3,94 (t, J = 12,4 Hz, 2H), 3,77 (dd, J = 12,4, 3,6 Hz, 3H), 1,87-1,67 (m, 3H), 1,67-1,45 (m, 2H), 1,43 (d, J = 10,4 Hz, 1H). LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₁H₁₈ClF₂N₃O₄: 450,10; encontrado: 450,2.

Ejemplo 94

Preparación del compuesto **94**

(1R,4S,12aR)-N-bencilo-7-hidroxi-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahidro-1,4-metanodipirido[1,2-a:1',2'-d]pirazina-9-carboxamida

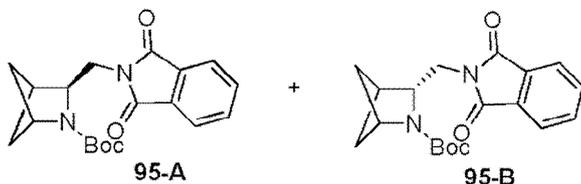
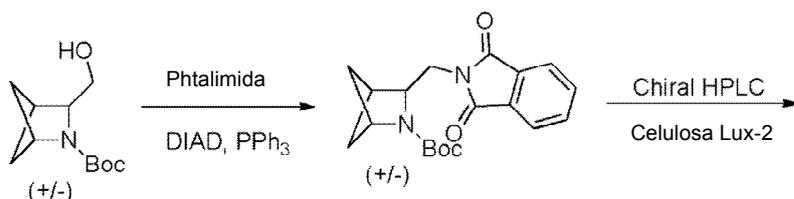


94

El compuesto **94** se preparó de una manera similar al compuesto 41 usando fenilmetanamina en lugar de metanamina (2,4,6-trifluorofenilo). ¹H-NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,37 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,37-7,19 (m, 5H), 4,55 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 4,34 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 4,23 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 4,09 (d, J = 28,2 Hz, 1H), 3,78 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 3,64 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,14 a 3,1 (m, 1H), 1,91-1,49 (m, 4H). LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₁H₂₁N₃O₄: 380,16; encontrado: 380,2.

Ejemplo 95

Preparación de quiral terc-butil 3-((1,3-dioxoisindolin-2-il) metil) -2-azabicyclo [2.1.1] hexano-2-carboxilatos **95-A** y **95-B**



Estereoquímicos absolutos desconocidos

Paso 1

A una solución C0 ° de racémico 3-(hidroximetil)-2-azabicyclo [2.1.1] hexano-2-carboxilato de metilo (285 mg, 1,34 mmol), trifetilfosfina (425 mg, 1,62 mmol), y se añadió ftalimida (240 mg, 1,62 mmol) en 9 ml de THF gota a gota una solución de azodicarboxilato de diisopropilo (0,35 ml, 1,8 mmol) en 1 ml de THF. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente, se agitó durante 90 minutos, se concentró sobre sílice y se purificó por cromatografía de resolución rápida (EtOAc al 0-25%/hexanos) para proporcionar terc-butil-3-((1,3-dioxoisindolin-2-il

) metil) -2-azabicyclo [2.1.1] hexano-2-carboxilato de metilo como una mezcla racémica. **LCMS-ESI⁺** (*m/z*): [M⁺H]⁺ calculado para C₁₉H₂₃N₂O₄: 343,2; encontrado: 342,8.

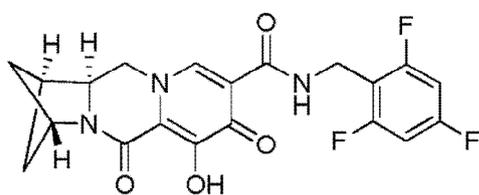
Paso 2

racémico terc-butil 3-((1,3-dioxoisindolin-2-il) metil) -2-azabicyclo [2.1.1] hexano-2-carboxilato de metilo (655 mg, 1,91 mmol) se separó por HPLC quiral en una columna de celulosa-Lux 2 usando un eluyente acetonitrilo para dar quiral **95-A** (pico eluyendo primero) y **95-B** (segundo pico de elución) en forma enriquecida de enantio. Para **95-A**: 144 mg, 98% de ee (ochemistry stere- absoluta desconocida). Para **95-B**: 242 mg, 49% (estereoquímica absoluta desconocida).

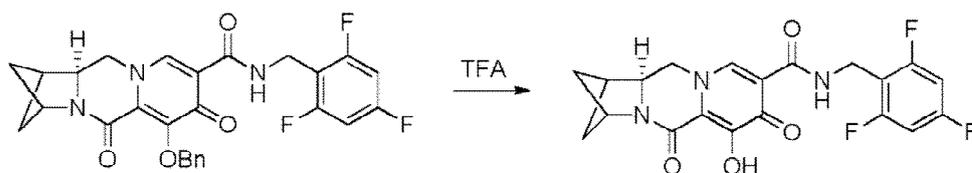
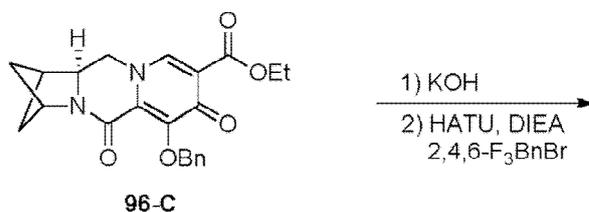
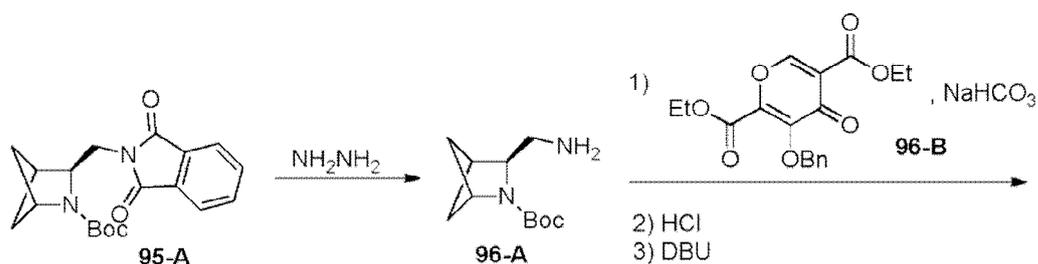
Ejemplo 96

Preparación del compuesto **96**

(1R,3R,11aS)-6-hidroxi-5,7-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobenzilo)-2,3,5,7,11,11a-hexahidro-1H-1,3-metanopirido[1,2-pirrolo [1,2-d] pirazina-8-carboxamida a)



96



96-D

96

(Estereoquímica absoluta desconocida)

Paso 1

A una solución de compuesto intermedio **95-A** (141 mg, 0,41 mmol, 98% ee, estereoquímica absoluta desconocida) en 9 ml de etanol se añadió hidrato de hidrazina (0,5 ml, 10,3 mmol) y se agitó a 70°C durante 18 horas para dar **96-A** de la estereoquímica absoluta desconocida. Los sólidos se retiraron por filtración y el filtrado se concentró y se llevan en como crudo.

Paso 2

Una mezcla de **96-A** (0,41 mmol asumidos), **96-B** (430 mg, 1,25 mmol), y bicarbonato de sodio (69 mg, 0,82 mmol) en 2 ml de agua y 2 ml de etanol se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, después de lo cual la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtró, se concentró. El residuo en bruto (222 mg) se disolvió en 1,5 ml de DCM y HCl N 4 en dioxano (4 ml) se añadió y se agitó durante 90 minutos a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a sequedad y se coevaporó con tolueno. El residuo crudo y DBU (0,3 ml, 2,0 mmol) en 6 ml de metanol se agitó a 50°C durante 90 minutos. Después, la mezcla de reacción se concentró sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía flash (MeOH al 0-10%/DCM) para dar **96-C**. **LCMS-ESI⁺** (*m/z*): [M⁺H]⁺ calculado para C₂₂H₂₂N₂O₅: 395,16; encontrado: 395,2.

Paso 3

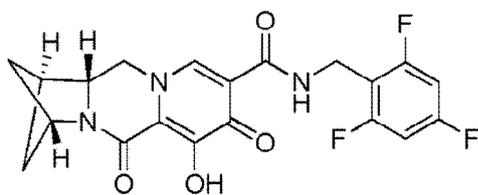
Una mezcla de **96-C** (112 mg, 0,28 mmol), hidróxido de potasio acuoso 1 M (1 ml), 4 ml de metanol, y 4 ml de THF se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, en cuyo momento se diluyó la mezcla de con diclorometano, se acidifica por adición de cloruro de hidrógeno acuoso 1 M, y la fase orgánica se extrajo con diclorometano. Los orgánicos combinados se secaron, se filtraron, y se concentraron a partir de tolueno. Después de secarse a vacío, el residuo se suspendió en 1,5 ml de DCM y trifluorobencilamina (62 mg, 0,38 mmol), HATU (220 mg, 0,58 mmol), y se añadió N,N-diisopropiletilamina (DIPEA) (0,15 ml, 0,86 mmol). Esta mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas para dar **96-D** que se llevó adelante como crudo.

Paso 4

El ácido trifluoroacético (1,7 ml, 22,2 mmol) se añadió a la solución de reacción en bruto que contiene **96-D** del paso previo y la mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 90 minutos. 1 ml de DMF se añadió después, la mezcla de reacción se concentró por to~1 ml, se filtró, y se purificó por HPLC preparativa (ACN/agua⁺ 0,1% TFA) para proporcionar el compuesto 96 (estereoquímica absoluta desconocida). **¹H-NMR** (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,45 a 10,35 (m, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,23 a 7,9 (m, 2H), 4,67 (dd, J = 12,6,4,8 Hz, 2H), 4,53 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 4,20 (dd, J = 11,9, 3,8 Hz, 1H), 4,05-3,95 (m, 1H), 2,96-2,88 (m, 1H), 2,16 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 1,97 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 1,68-1,60 (m, 1H), 1,53-1,45 (m, 1H). **LCMS-ESI⁺** (*m/z*): [M⁺H]⁺ calculado para C₂₀H₁₆F₃N₃O₄: 420,12; encontrado: 420,2.

Ejemplo 97Preparación del compuesto **97**

(1S, 3S, 1 1aR)-6-hidroxi-5,7-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobenzilo)-2,3,5,7,11,11a-hexahidro-1H-1,3-metanopirido[1,2- a]pirrolo [1,2-d] pirazina-8-carboxamida



(Estereoquímica absoluta desconocida)

97

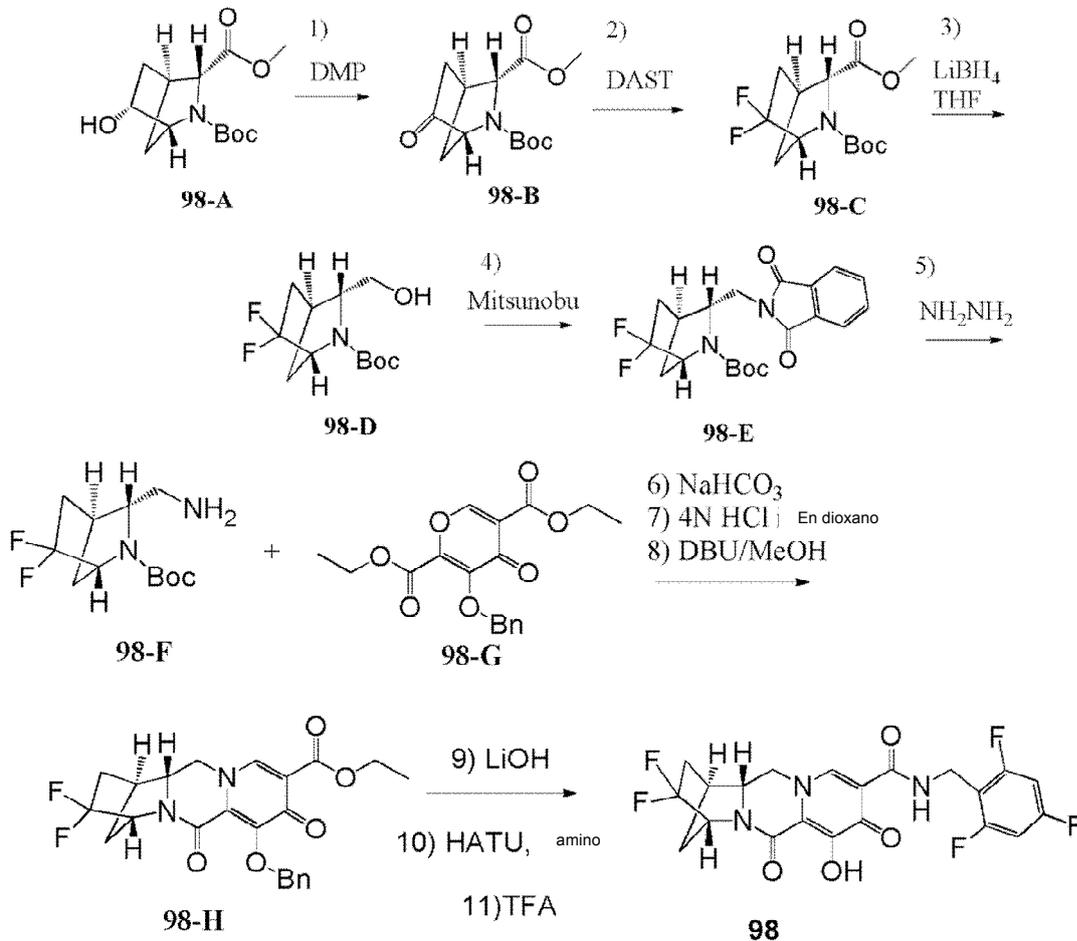
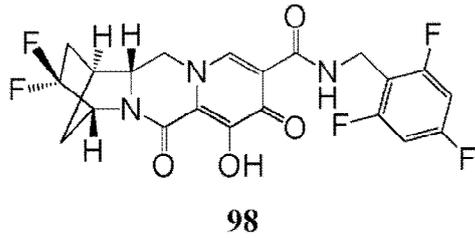
El compuesto **97** (49%, estereoquímica absoluta desconocida) se preparó de una manera similar al compuesto 96 usando el Intermedio **95-B** (49% ee, estereoquímica absoluta desconocida) en lugar de enantioméricamente opuesto intermedio **95-A**. **¹H-NMR** (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,39 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,25 hasta 7,13 (m, 2H), 4,73-4,66 (m, 2H), 4,54 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 4,20 (dd, J = 12,3, 3,9 Hz, 1H), 4,01 (t, J = 12,4 Hz, 1H), 2,93 (dd, J = 6,7, 3,4 Hz, 1H), 2,19 a 2,14 (m, 1H), 1,97 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 1,65 (dd, J = 10,4, 7,9 Hz,

1H), 1,49 (dd, J = 10,5, 7,7 Hz, 1H). **LCMS-ESI⁺** (m/z): [M⁺H]⁺ calculado para C₂₀H₁₆F₃N₃O₄: 420,12; encontrado: 420,2.

Ejemplo 98

Preparación del compuesto **98**

(1S,4R,12aR)-3,3-difluoro-7-hidroxi-6,8-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobenzilo)-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahidro-1,4-metanodipirido [1,2-a: 1',2'-d] pirazina-9-carboxamida



Paso 1

5 **98-A** (0,5 g, 1,87 mmol) se disolvió en DCM (20 ml) y se enfrió a 0°C bajo nitrógeno. Se añadió peryodinano de Dess-Martin Periodontología dinane (1,59 g, 3,74 mmol) lentamente. La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente, se inactivó con Na₂S₂O₃/NaHCO₃ (7: 1) solución saturada acuosa (160 ml) y se agitó vigorosamente hasta que se separaron dos capas. El producto bruto se extrajo dos veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía flash en gel de sílice con 0-20% de MeOH/DCM para dar **98-B**. ¹H-NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 4,34-4,05 (m, 1H), 3,97-3,75 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 2,89 (dd, J = 4,4,2,1 Hz, 1H), 2,30-1,97 (m, 3H), 1,56 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 1,35 (s, 9H). **LCMS-ESI**⁺ (m/z): [M⁺H]⁺ calculado para C₁₃H₁₉NO₅: 269,13; encontrado: 270,78.

Paso 2

15 Una solución de **98-B** (504 mg, 1,87 mmol) en DCM (15 ml) se agitó a 0°C. DAST (1 ml) se añadió gota a gota a la mezcla de reacción. Después de agitación durante la noche a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se enfrió de nuevo a 0°C. Se añadió solución saturada de NaHCO₃ (10 ml) lentamente. La mezcla se extrajo con dos veces con DCM y se secó sobre Na₂SO₄. Después de concentrar, el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida 0-50% de EtOAc/hexanos para dar **98-C**. ¹H-NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 4,45-4,18 (m, 1H), 3,85 (m, 1H), 3,72 (d, J = 1,5 Hz, 3H), 2,72 (ddd, J = 5,1, 3,2, 1,6 Hz, 1H), 2,27-1,52 (m, 4H), 1,41 (d, J = 21,9 Hz, 9H). ¹⁹F-NMR (376 MHz, cloroformo-d) δ -91,72--93,99 (m), -113,65 a -115,98 (m). **LCMS-ESI**⁺ (m/z): [M⁺H]⁺ calculado para C₁₃H₁₉F₂NO₄: 291,13; encontrado: 291,55.

Paso 3

25 **98-C** (476 mg, 1,634mmol) en THF (20 ml) se agitó a 0°C a la vez 2,0 M LiBH₄ en THF (2,4 ml, 4,8 mmol) se añadió. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se inactivó con hielo y se diluyó con EtOAc y NH₄Cl saturado (algunos evolución H₂). Después de las dos fases se separaron, la fracción orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El producto en bruto de **98-D** se utilizó como tal para el paso siguiente. **LCMS-ESI**⁺ (m/z): [M⁺H]⁺ calculado para C₁₂H₁₉F₂NO₃: 263,13; encontrado: 164,10.

Paso 4

35 **98-D** (1,634mmol), ftalimida (0,36 g, 2,4 5 mmol), y PPh₃ (0,855 g, 3,26mmol) en THF (10 ml) se agitó en el baño de 0°C como DIAD (0,642 ml, 3,26 mmol) fue añadido. Después de la adición, la mezcla se agitó a 0°C durante 30 min y luego a temperatura ambiente durante 16 h. Se diluyó con EtOAc, y NH₄Cl saturado. Después de agitar durante 5 min, un sólido se separó por filtración y las dos fases se separaron. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía flash con 0-50% EA/Hex como eluyentes para dar **98-E**. ¹H-NMR sugiere una mezcla de dos rotámeros. ¹H-NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,89-7,80 (m, 2H), 7,78-7,66 (m, 2H), 5,02 (ddt, J = 16,6, 12,5, 6,3 Hz, 1H), 4,24 (d, J = 71,8 Hz, 1H), 4,10-3,92 (m, 1H), 3,83-3,51 (m, 2H), 2,46 (s, 1H), 2,21-1,98 (m, 2H), 1,87-1,62 (m, 2H), 1,31 (d, J = 8,5 Hz, 9H); ¹⁹F-NMR (376 MHz, cloroformo-d) δ -91,22--93,58 (m), -113,20 a -115,45 (m). **LCMS-ESI**⁺ (m/z): [M⁺H]⁺ calculado para C₂₀H₂₂F₂N₂O₄: 392,15; encontrado: 393,3.

Paso 5

45 A una solución de **98-E** (696 mg, 1,774mmol) en EtOH (10 ml) se añadió hidrato de hidrazina (1 ml) a temperatura ambiente y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se diluyó con éter etílico (30 ml) y se agitó a 0°C durante 60 min antes de la filtración. El filtrado se concentró y el residuo se disolvió en CH₂Cl₂ y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía flash en gel de sílice con 0-20% de MeOH (0,2% TEA)/DCM para dar **98-F**. ¹H-NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 4,91 (p, J = 6,2 Hz, 1H), 4,29-3,97 (m, 1H), 3,36-2,93 (m, 2H), 2,49 (qt, J = 8,8, 5,2 Hz, 2H), 2,08 (dddd, J = 25,5, 14,0, 7,1, 4,9 Hz, 1H), 1,89-1,49 (m, 4H), 1,41 y 1,21 (d, J = 6,2 Hz, 9H). ¹⁹F-NMR (376 MHz, cloroformo-d) δ -91,63--93,16 (m), -113,11 a -115,08 (m). **LCMS-ESI**⁺ (m/z): [M⁺H]⁺ calculado para C₁₂H₂₀F₂N₂O₂: 262,15; encontrado: 262,8.

Paso 6, 7 y 8

60 La mezcla de **98-G** (375,8 mg, 1,55 mmol), **98-E** (370 mg, 1,41 mmol), y NaHCO₃ (261 mg, 3,10 mmol) en agua (5 ml) y EtOH (5 ml) se se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se diluyó con salmuera y se extrajo con EtOAc (x 2). Los extractos se combinaron, se secaron (Na₂SO₄), se concentraron, y se secaron a vacío para proporcionar el crudo **A**. **LCMS-ESI**⁺ (m/z): [M⁺H]⁺ 591,59. Se añadió crudo **A** (1,38 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) de 4N HCl en dioxano (5 ml). Después de 2 h a temperatura ambiente, la mezcla se concentró a sequedad. Se co-evaporó con tolueno una vez y se secó a vacío para proporcionar el crudo **B**. **B** (1,38 mmol* 0,442mmol) y DBU (3 ml, 11 mmol) en MeOH anhidro (15 ml) se agitó a 50°C baño de 40 min. La mezcla se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash (80 g de columna) usando 0-20% de MeOH/DCM como eluyentes para dar **98-H**.

LCMS-ESI⁺ (m/z): [M⁺H]⁺ calculado para C₂₃H₂₂F₂N₂O₅: 444,15; encontrado: 445,36 (90%), 431,18 (10%).

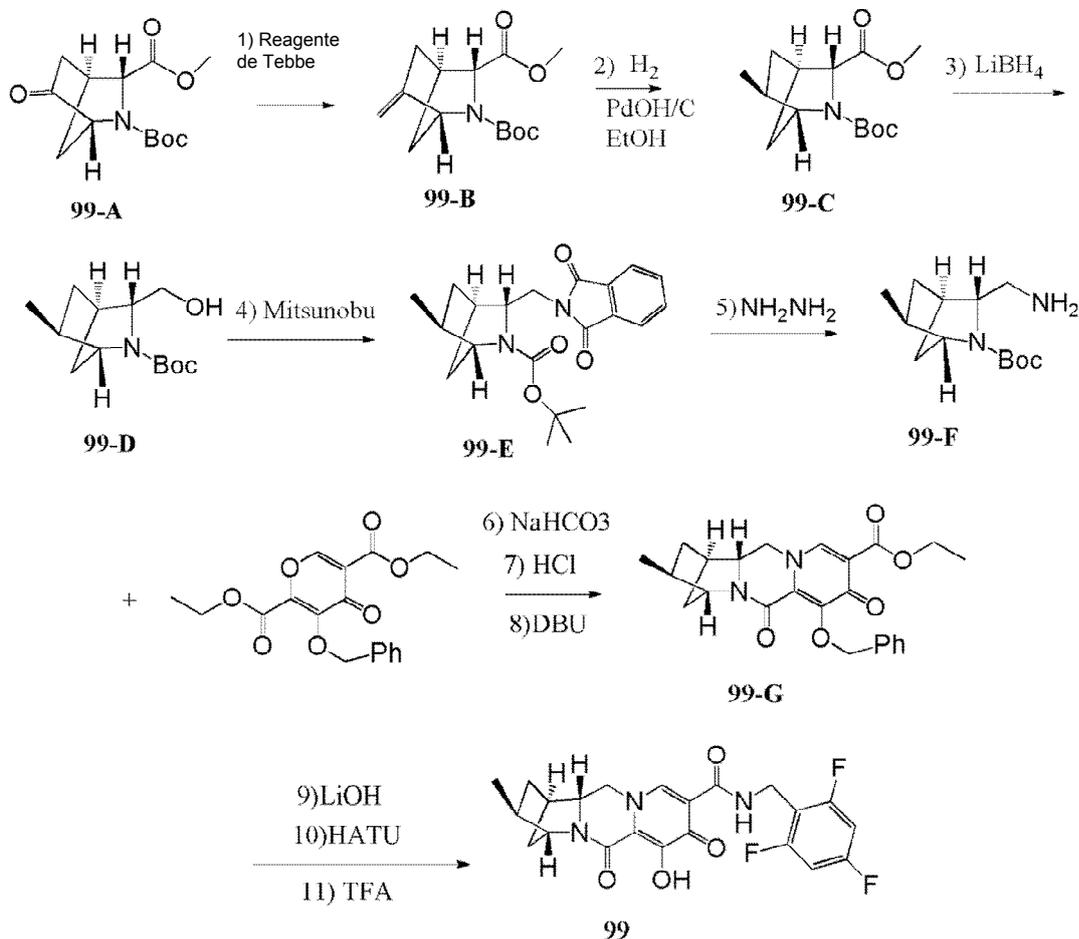
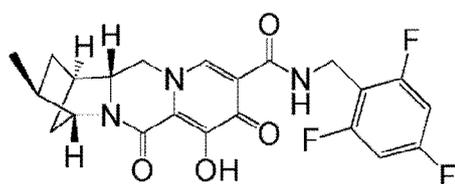
Pasos 9,10 y 11

5 Los pasos restantes se llevaron a cabo usando procedimientos similares al Ejemplo 41 para dar el compuesto deseado **98**. **¹H NMR** (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,29 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 6,65 (dd, J = 8,7, 7,5 Hz, 2H), 4,83 (s, 1H), 4,72-4,58 (m, 2H), 4,36-4,10 (m, 2H), 4,05 (t, J = 11,5 Hz, 1H), 2,97 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 2,49-2,08 (m, 3H), 2,12-1,94 (m, 1H). **¹⁹F-NMR** (376 MHz, cloroformo-d) δ -92,08--93,57 (m, 1F), -108,92 (ddd, J = 15,1, 8,8, 6,3 Hz, 1F), -109,30 a -110,65 (m, 1F), -112,16 (p, J = 7,3 Hz, 2F). **LCMS-ESI⁺ (m/z):** [M⁺H]⁺ calculado para C₂₁H₁₆F₅N₃O₄: 469,11; encontrado: 470,23.

Ejemplo 99

Preparación del compuesto **99**

15 (1R,3S,4R,12aR)-7-hidroxi-3-metilo-6,8-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencilo)-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahidro-1,4-metanodipirido [1,2-a: 1',2'-d] pirazina-9-carboxamida



Paso 1

5 A una solución agitada de **99-A** (1 g, 3,71 mmol) en THF (20 ml) se añadió gota a gota una solución del reactivo de Tebbe (0,5 M en tolueno, 14,85 mL, 7,42 mmol) a 0°C. Después de la adición, se dejó que la solución de color pardo que se calentara hasta temperatura ambiente lentamente y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se interrumpió cuidadosamente mediante la adición de solución saturada de NaHCO₃ a 0°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. La mezcla se filtró a través de celite, y la torta del filtro se lavó con éter y DCM (1:1) dos veces. Después de capas separadas, los orgánicos se combinaron y se concentraron a vacío, y el residuo se purificó por cromatografía en columna en columna de gel de sílice con EtOAc al 0-50%/hexanos para dar **99-B**. **¹H-NMR** (400 MHz, cloroformo-d) δ 5,06 (dt, J = 48,6,2,6 Hz, 1H), 4,73 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 4,42 (d, J = 61,8 Hz, 1H), 3,81 (d, J = 48,2 Hz, 1H), 3,73 (d, J = 1,6 Hz, 3H), 2,74 (dd, J = 9,4, 4,4 Hz, 1H), 2,38 (ddt, J = 13,5, 4,5,2,5 Hz, 1H), 2,18 a 2,6 (m, 1H), 1,99 (dt, J = 10,2,2,4 Hz, 1H), 1,58 (s, 1H), 1,42 (d, J = 25,5 Hz, 9H). **LCMS-ESI⁺** (m/z): [M⁺H]⁺ calculado para C₁₄H₂₁NO₄: 267,15; encontrado: 267,65.

Paso 2

20 Una mezcla de **99-B** (675 mg, 2,506 mmol) y 20% Pd(OH)₂/C(500 mg) en EtOH (50 ml) se agitó bajo atmósfera H₂. La mezcla se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró para dar **99-C**. **¹H-NMR** (400 MHz, cloroformo-d) δ 4,23-3,99 (m, 1H), 3,77-3,64 (m, 4H), 2,55 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 2,14-1,86 (m, 3H), 1,42 (d, J = 24,2 Hz, 9H), 0,96 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 0,85 (ddd, J = 12,5, 4,8,2,4 Hz, 1H). **LCMS-ESI⁺** (m/z): [M⁺H]⁺ calculado para C₁₄H₂₃NO₄: 269,16; encontrado: 269,69.

Paso 3

25 **99-C** (670 mg, 2,488 mmol) en THF (20 ml) se agitó a 0°C a la vez que 2,0 M LiBH₄ en THF (3,7 ml, 7,46 mmol) se añadió. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se inactivó con hielo y se diluyó con EtOAc y NH₄Cl saturado (algunos evolución H₂). Después de dos fases se separaron, la fracción orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El alcohol en bruto **99-D** se utilizó como tal para el paso siguiente. **LCMS-ESI⁺** (m/z): [M⁺H]⁺ calculado para C₁₃H₂₃NO₃: 241,17; encontrado: 241,76.

Pasos 4 y 5

35 Los pasos 4 y 5 se llevaron a cabo usando procedimientos similares a los del Ejemplo 41 para dar **99-F**. **LCMS-ESI⁺** (m/z): [M⁺H]⁺ calculado para C₁₃H₂₄N₂O₂: 240,18; encontrado: 241,2.

Paso 6, 7 y 8

40 Los pasos 6, 7 y 8 se realizaron usando procedimientos similares a los del Ejemplo 41 para dar **99-G**. **LCMS-ESI⁺** (m/z): [M⁺H]⁺ calculado para C₂₄H₂₆N₂O₅: 422,18; encontrado: 423,21.

Paso 9, 10 y 11

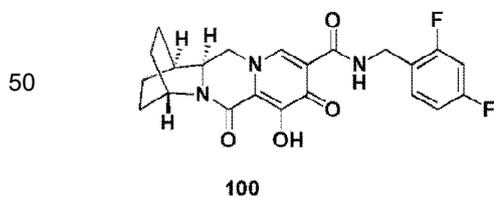
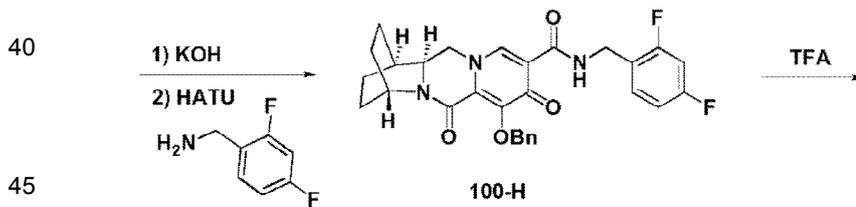
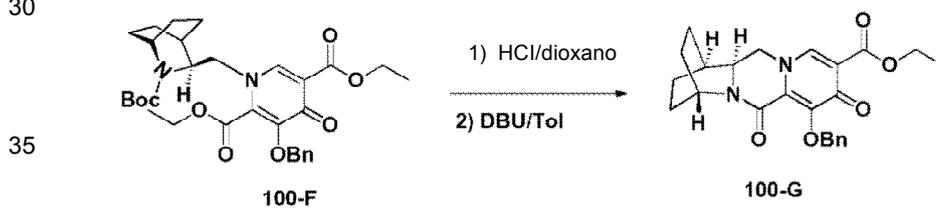
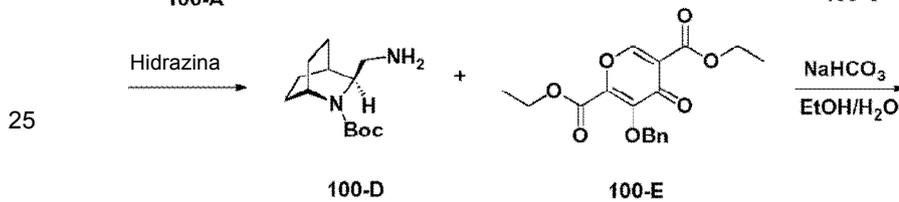
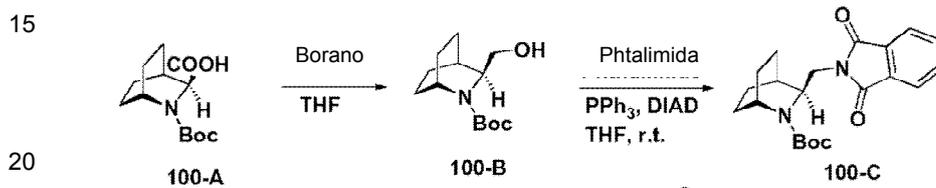
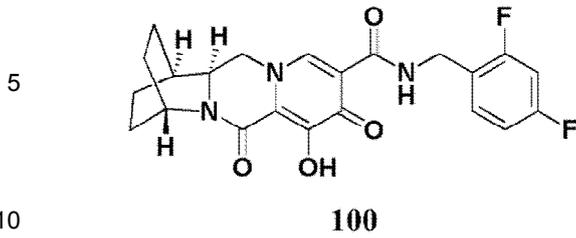
45 Los pasos restantes se llevaron a cabo usando procedimientos similares al Ejemplo 41 para proporcionar el compuesto **99**. **¹H NMR** (400 MHz, cloroformo-d) δ 11,71 (s, 1H), 10,36 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 6,63 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 4,63 (t, J = 5,4 Hz, 3H), 4,12 (dd, J = 12,3, 3,5 Hz, 1H), 3,83 (t, J = 12,3 Hz, 1H), 3,67 (dd, J = 12,3, 3,4 Hz, 1H), 2,64-2,52 (m, 1H), 2,30 (ddq, J = 10,5, 7,2, 3,6 Hz, 1H), 2,13 (td, J = 12,1, 4,4 Hz, 1H), 1,82-1,63 (m, 2H), 1,24 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 1,04 (d, J = 6,9 Hz, 4H), 0,90-0,79 (m, 1H). **¹⁹F-NMR** (376 MHz, cloroformo-d) δ -109,20 (ddd, J = 15,0, 8,8, 6,2 Hz), -112,03 (t, J = 7,0 Hz). **LCMS-ESI⁺** (m/z): [M⁺H]⁺ calculado para C₂₂H₂₀F₃N₃O₄: 447,14; encontrado: 448,32.

Ejemplo 100**Preparación del Compuesto 100**

(1R,4R,12aS)-N-(2,4-difluorobenzilo)-7-hidroxi-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahidro-1,4-etanodipirido[1,2-a:1',2'-d]pirazina-9-carboxamida

60

65



Paso 1

60 Un R_BF de 100 ml se cargó con **100-A** (2,0 g, 7,8 mmol) en THF (20 ml). La mezcla de reacción se enfrió a 0°C. Sulfuro de dimetilo borano (2 N en THF, 17,6 ml) se añadió lentamente. Luego la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió de nuevo a 0°C. Se añadió metanol (8 ml) gota a gota para extinguir la reacción. Después de la concentración, el residuo se purificó por Combi Flash (columna de 40 g, cartucho usado) usando hexanos-EA como eluyentes dando **100-B**. LCMS-ESI⁺ (mlz): [M⁺H]⁺ encontrado: 242.

65

Paso 2

Un rbf de 100 ml se cargó con **100-B** (1,8 g, 7,4 mmol), trifenilfosfina (4,3 g, 16,2 mmol) y ftalimida (1,8 g, 12,2 mmol) en THF (30 ml). A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a 0°C con agitación. DIAD (3,2 ml, 16,2 mmol) se añadió lentamente a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de la concentración, el residuo se purificó por Combi Flash (columna de 80 g, cartucho usado) usando hexanos-EA como eluyentes dando **100-C**. **LCMS-ESI⁺** (m/z): [M⁺H]⁺ encontrado: 371.

Paso 3

A una solución de **100-C** (2,5 g, 6,8 mmol) en EtOH (50 ml) se añadió monohidrato de hidrazina (1,7 ml). La mezcla de reacción se calentó a 70°C con agitación durante 3 horas. Después de la filtración para eliminar el sólido, el filtrado se concentró para dar **100-D**. **LCMS-ESI⁺** (m/z): [M⁺H]⁺ encontrado: 241.

Paso 4

Un rbf de 100 ml se cargó con **100-D** (1,6 g, 6,7 mmol) y **100-E** (2,3 g, 6,7 mmol) en etanol (30 ml). Se añadió bicarbonato de sodio (1,2 g, 1,4 mmol) en agua (30 ml) a la mezcla de reacción. A continuación, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con EA (200 ml) y se lavó con agua (2 x). Las fracciones acuosas se extrajeron con EA (1 x), y se combinaron las fracciones orgánicas, se secan (Na₂SO₄) y se concentraron. El crudo **100-F** se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional. **LCMS-ESI⁺** (m/z): [M⁺H]⁺ encontrado: 569.

Paso 5

Un rbf de 100 ml se cargó con **100-F** (3,7 g, 6,5 mmol) en 4N HCl/dioxano (38 ml). A continuación, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la concentración, se obtuvo 3,2 g intermedio. El intermedio y DBU (5,1 g, 33,8 mmol) se disolvieron en tolueno (100 ml). La mezcla de reacción se calentó a 110°C con agitación durante 1 hora. Después de la concentración, el residuo se purificó por Combi Flash (columna de 80 g, cartucho usado) utilizando hexanos-EA como eluyentes dando **100-G**. **LCMS-ESI⁺** (m/z): [M⁺H]⁺ encontrado: 423.

Paso 6

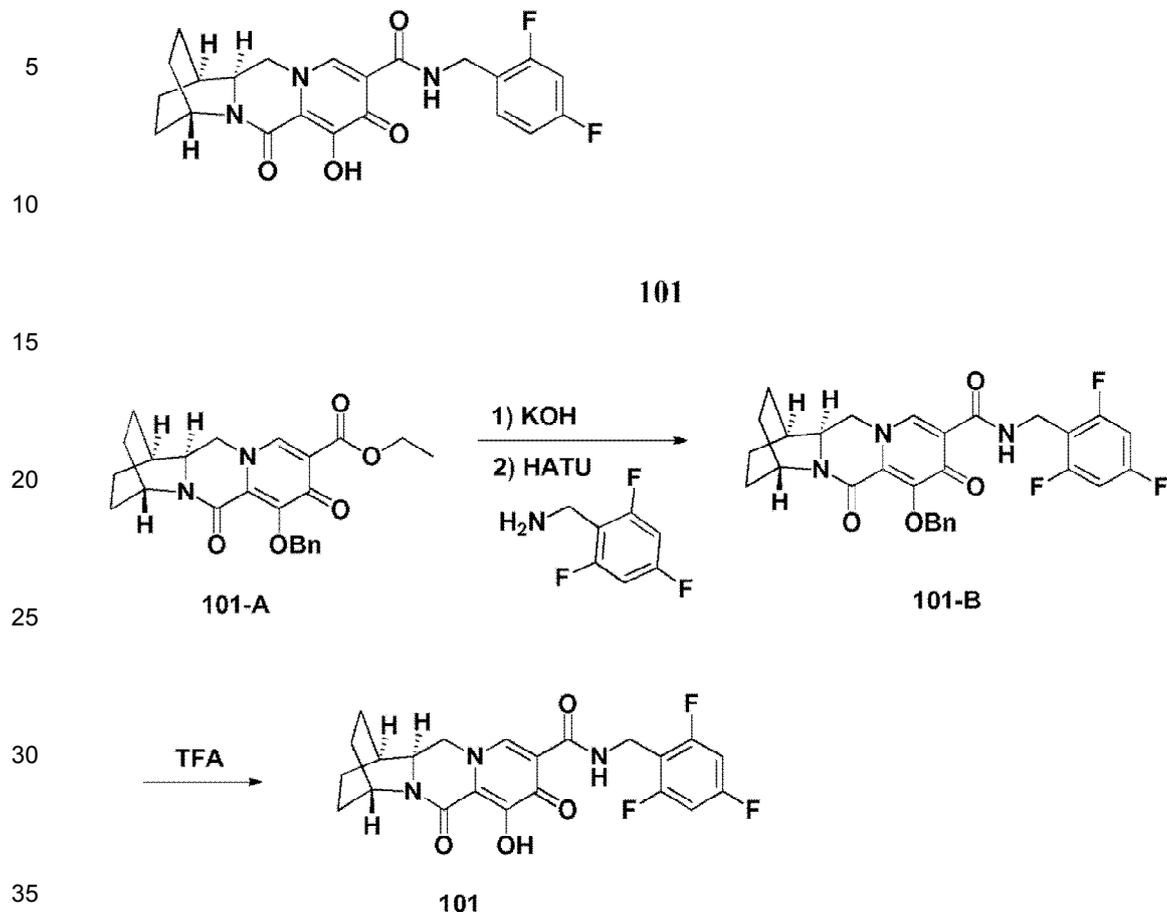
Un rbf de 100 ml se cargó con **100-G** (2,0 g, 4,7 mmol) en THF (20 ml) y MeOH (20 ml). Se añadió 1 N de KOH (18,9 ml) a la mezcla de reacción. A continuación, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se acidificó mediante la adición de 1 N HCl (18,9 ml). Después de la concentración, el residuo se co-evaporó con tolueno (x 3). El ácido en bruto (0,28 g, 0,72 mmol), 2,4-difluobenciloamino (0,2 g, 1,44 mmol), N,N-diisopropiletilamina (DIPEA) (0,47 g, 3,6 mmol) y HATU (0,55 g, 1,44 mmol) se disolvieron en DCM (20 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se diluyó con EA (100 ml) y se lavó con NaHCO₃ saturado (2x), NH₄Cl saturado (2x) y se secó sobre Na₂SO₄. Después de la concentración, el producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con hexano-EtOAc para dar **100-H**. **LCMS-ESI⁺** (m/z): [M⁺H]⁺ encontrado: 520.

Paso 7

Un rbf de 50 ml se cargó con **100-H** (0,36 g, 0,69 mmol) en TFA (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de la concentración, el producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con EtOAc-MeOH para proporcionar el compuesto **100**. **¹H-NMR** (400 MHz, cloroformo-d) δ 12,25 (m, 1H), 10,47 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,58-7,29 (m, 1H), 6,98-6,50 (m, 2H), 4,62 (dd, J = 14,8, 4,9 Hz, 3H), 4,22 (t, J = 12,2 Hz, 1H), 4,14 a 4,7 (m, 1H), 3,96 (dd, J = 12,2, 3,1 Hz, 1H), 2,26-1,44 (m, 9H). **¹⁹F-NMR** (376 MHz, cloroformo-d) δ -112,38 (t, J = 7,7 Hz), -114,78 (q, J = 8,5 Hz). **LCMS-ESI⁺** (m/z): Encontrado: 430.

Ejemplo 101Preparación del Compuesto **101**

(1R,4R,12aS)-7-hidroxi-6,8-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencilo)-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahidro-1,4-ethanodipirido[1,2-1',2'-d] pirazina-9-carboxamida a:



Paso 1

40 Un rbf de 100 ml se cargó con **101-A** (0,3 g, 0,72 mmol) en THF (2 ml) y MeOH (2 ml). Se añadió 1 N KOH (2,1 ml) a la mezcla de reacción. A continuación, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se acidificó mediante la adición de 1 N HCl (2,1 ml). Después de la concentración, el residuo se co-evaporó con tolueno (x 3). El ácido en bruto (0,72 mmol), 2,4,6-trifluorobenciloamine (0,23 g, 1,44 mmol), N,N-diisopropiletilamina (DIPEA) (0,47 g, 3,6 mmol) y HATU (0,55 g, 1,44 mmol) se disolvieron en DCM (20 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se diluyó con EA (100 ml) y se lavó con NaHCO₃ saturado (2x), NH₄Cl saturado (2x) y se secó sobre Na₂SO₄. Después de la concentración, el producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con hexano-EtOAc para dar **101-B**. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M⁺H]⁺ encontrado: 538.

Paso 2

50 Un R_BF de 50 ml se cargó con **101-B** (0,36 g, 0,67 mmol) en TFA (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de la concentración, el producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con EtOAc-MeOH para proporcionar el compuesto **101**. ¹H-NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 12,11 (s, 1H), 10,40 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 6,91-6,39 (m, 2H), 4,62 (ddd, J = 25,0, 6,5,2,8 Hz, 3H), 4,21 (t, J = 12,2 Hz, 1H), 4,09 (dd, J = 12,5, 3,0 Hz, 1H), 3,93 (dd, J = 12,2, 3,1 Hz, 1H), 2,35-1,39 (m, 9H). ¹⁹F NMR (376 MHz, cloroformo-d) δ -112,38 (t, J = 7,7 Hz), -114,78 (q, J = 8,5 Hz). LCMS-ESI⁺ (m/z): Encontrado: 448.

Ejemplo 102

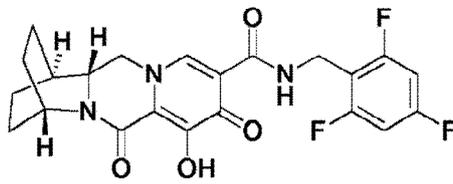
Preparación del Compuesto 102

65 (1S,4S,12aR)-7-hidroxi-6,8-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobenzilo)-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahidro-1,4-ethanodipirido[1,2-1',2'-d] pirazina-9-carboxamida a:

5

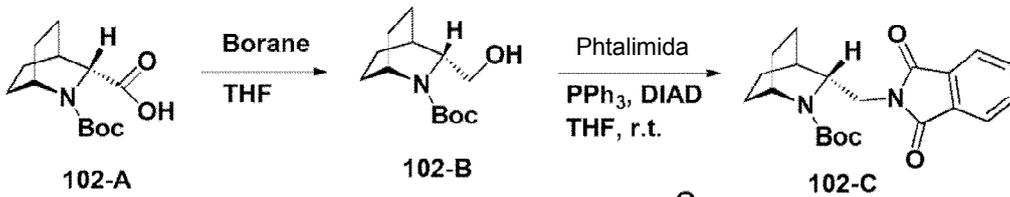
10

15



102

20

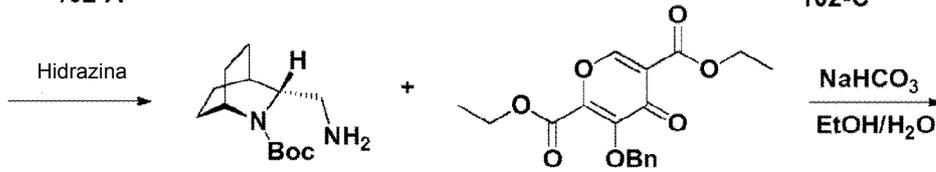


102-A

102-B

102-C

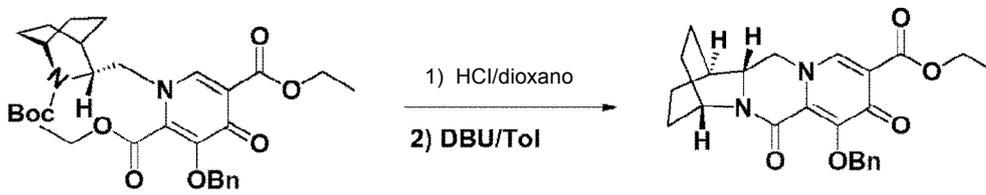
25



102-D

102-E

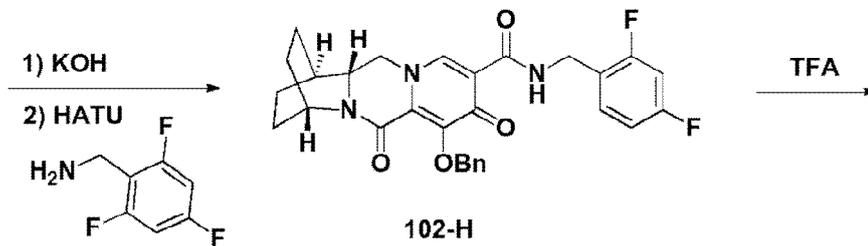
35



102-F

102-G

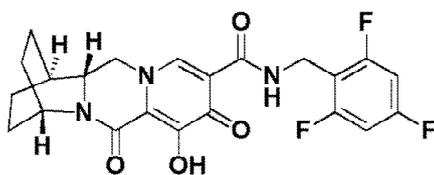
45



102-H

55

60



102

65

Paso 1

Un RBF de 100 ml se cargó con **102-A** (2,0 g, 7,8 mmol) en THF (20 ml). La mezcla de reacción se enfrió a 0°C. Sulfuro de dimetilo borano (2 N en THF, 17,6 ml) se añadió lentamente. A continuación la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió de nuevo a 0 ° C. Se añadió metanol (8 ml) gota a gota para extinguir la reacción. Después de la concentración, el residuo se purificó por Combi Flash (40 columna g, cartucho usado) usando hexanos - EA como eluyentes para proporcionar **102-B. LCMS-ESI⁺** (m/z): [M+H]⁺ encontrado: 242.

Paso 2

Un rbf de 100 ml se cargó con **102-B** (1,8 g, 7,4 mmol), trifenilfosfina (4,3 g, 16,2 mmol) y ftalimida (1,8 g, 12,2 mmol) en THF (30 ml). A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a 0°C con agitación. DIAD (3,2 ml, 16,2 mmol) se añadió lentamente a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de la concentración, el residuo se purificó por Combi Flash (columna de 80 g, cartucho usado) usando hexanos - EA como eluyentes proporcionando **102-C. LCMS-ESI⁺** (m/z): [M+H]⁺ encontrado: 371.

Paso 3

A una solución de **102-C** (2,5 g, 6,8 mmol) en EtOH (50 ml) se añadió monohidrato de hidrazina (1,7 ml). La mezcla de reacción se calentó a 70 ° C con agitación durante 3 horas. Después de la filtración para eliminar el sólido, el filtrado se concentró para dar **102-D. LCMS-ESI⁺** (m/z): [M+H]⁺ encontrado: 241.

Paso 4

Un rbf de 100 ml se cargó con **102-D** (1,6 g, 6,7 mmol) y **102-E** (2,3 g, 6,7 mmol) en etanol (30 ml). Se añadió bicarbonato de sodio (1,2 g, 1,4 mmol) en agua (30 ml) a la mezcla de reacción. A continuación, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con EA (200 ml) y se lavó con agua (x2). Las fracciones acuosas se extrajeron con EA (1x), y se combinaron las fracciones orgánicas, se secan (Na₂SO₄) y se concentraron. El crudo **102-F** se utilizó para la siguiente etapa sin purificación adicional. **LCMS-ESI⁺** (m / z): [M+H]⁺ encontrado: 569.

Paso 5

Un RBF de 100 ml se cargó con **102-F** (3,7 g, 6,5 mmol) en HCl 4 N / dioxano (38 ml). A continuación, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la concentración, se obtuvo 3,2 g intermedio. El intermedio y DBU (5,1 g, 33,8 mmol) se disolvieron en tolueno (100 ml). La mezcla de reacción se calentó a 110°C con agitación durante 1 hora. Después de la concentración, el residuo se purificó por Combi Flash (columna de 80 g, cartucho usado) utilizando hexanos - EA como eluyentes dando **102-G. LCMS-ESI⁺** (m / z): [M + H]⁺ encontrado: 423.

Paso 6

Un RBF de 100 ml se cargó con **102-G** (0,3 g, 0,72 mmol) en THF (2 ml) y MeOH (2 ml). Se añadió 1 N de KOH (2,1 ml) a la mezcla de reacción. A continuación, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se acidificó mediante la adición de 1 N HCl (2,1 ml). Después de la concentración, el residuo se co-evaporó con tolueno (3x). El ácido en bruto (0,72 mmol), 2, 4, 6-trifluorobencilamina (0,23 g, 1,44 mmol), N, N-diisopropiletilamina (DIPEA) (0,47 g, 3,6 mmol) y HATU (0,55 g, 1,44 mmol) se disolvieron en DCM (20 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se diluyó con EA (100 ml) y se lavó con NaHCO₃ saturado (2x), NH₄Cl saturado (2x) y se secó sobre Na₂SO₄. Después de la concentración, el producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con hexano-EtOAc para dar **102-H. LCMS-ESI⁺** (m / z): [M + H]⁺ encontrado: 538.

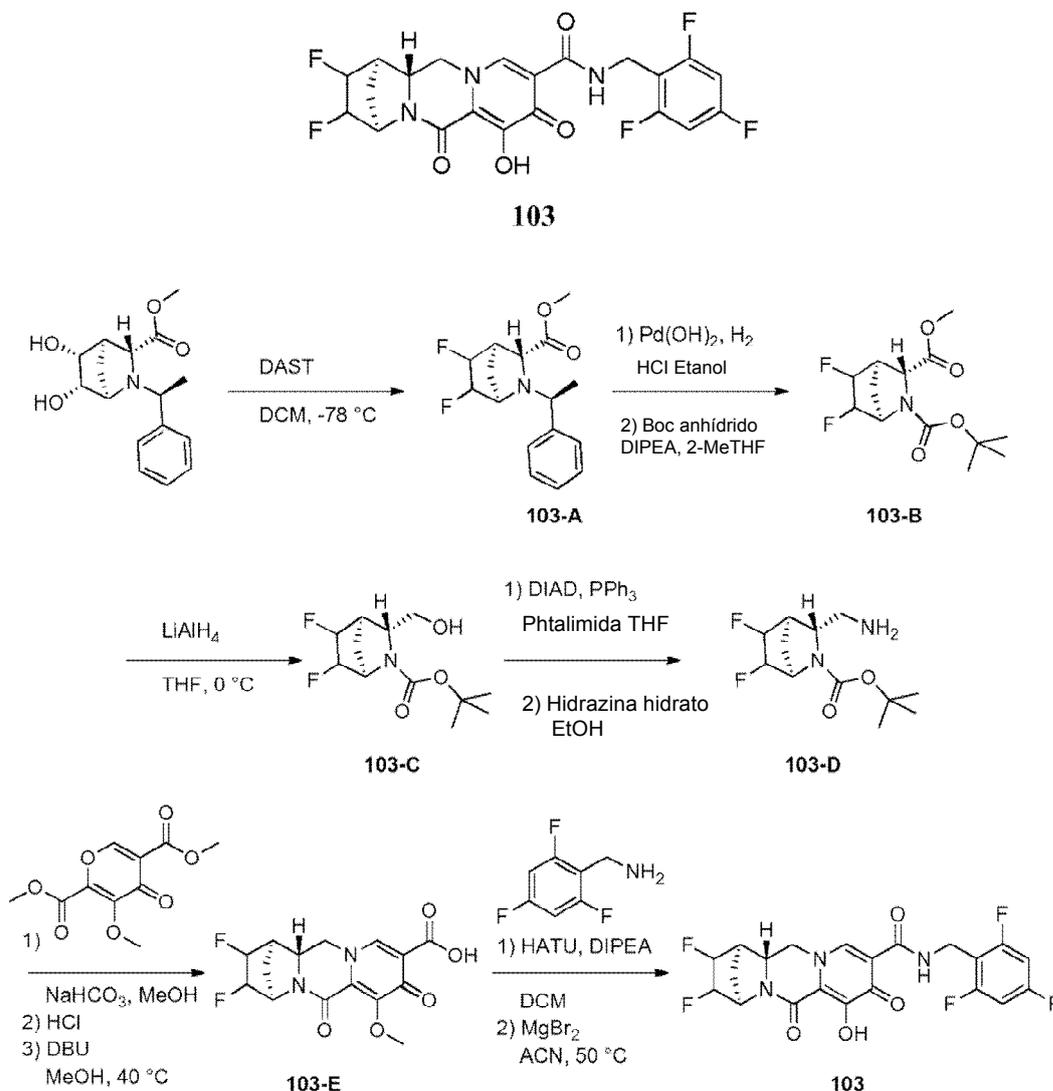
Paso 7

Un RBF de 50 ml se cargó con **102-H** (0,36 g, 0,67 mmol) en TFA (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de la concentración, el producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con EtOAc-MeOH para proporcionar el compuesto **102. ¹H-NMR** (400 MHz, cloroformo-d) δ 12,13 (s, 1H), 10,40 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 6,64 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 4,89-4,41 (m, 3H), 4,22 (t, J = 12,2 Hz, 1H), 4,09 (dd, J = 12,3 , 3,1 Hz, 1H), 3,95 (dd, J = 12,1, 4,1 Hz, 1H), 2,45-1,60 (m, 9H). **¹⁹F-RMN** (376 MHz, cloroformo-d) δ - 109,26 (ddd, J = 15,1, 8,8, 6,3 Hz), -111,99 (t, J = 6,9 Hz). **LCMS-ESI⁺** (m / z): Encontrado: 448.

Ejemplo 103

Preparación del Compuesto **103**

(1R,4R,12aR)-2,3-difluoro-7-hydroxy-6,8-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobenzyl)-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahidro-1,4-methanodipirido [1,2-a: 1', 2'-d] pirazina-9-carboxamida

Paso 1

Una solución de (1R, 3R, 4R, 5R, 6S) metil 5,6-dihidroxi-2-((S)-1-feniletil)-2-azabicyclo [2.2.1] heptano-3-coche - carboxilato (2,0 g, 6,9 mmol) en DCM (27 ml) se enfrió a **-78 ° C** en un baño de hielo seco/acetona. A esta solución se añadió DAST (2,18 ml, 16,48 mmol) mediante una punta de plástico de la pipeta. La solución se agitó a **-78 °C** durante 30 minutos después de lo cual se retiró del baño, se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente, y se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La reacción se inactivó mediante la adición lenta de la mezcla de reacción a una solución en agitación de bicarbonato sódico saturado (150 ml) a través de punta de plástico de la pipeta. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo de nuevo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (7-28% de acetato de etilo / hexano) para proporcionar **103-A**. **¹H-NMR** (400 MHz, cloroformo-d) delta 7,43-7,16 (m, 5H), 5,01-4,60 (m, 2H), 3,85 (q, J = 7,1, 6,6 Hz, 1H), 3,55 (s, 2H), 3,53-3,42 (m, 2H), 2,76 (dq, J = 5,1, 2,0 Hz, 1H), 2,19 a 2,7 (m, 1H), 2,03-1,88 (m, 1H), 1,39 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

Pasos 2 y 3

A una solución de **103-A** (0,96 g, 3,24 mmol) en etanol (36,01 ml) y 1,25 M HCl-etanol (4,09 ml) se añadió 20% PdOH / C (1,14 g, 1,62 mmol) la suspensión fue se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 22 horas. Después de filtrar a través de Celite, la sustancia se lavó con EtOH, el filtrado se concentró al vacío a sequedad para dar el producto desprotegido bruto que se supone que es 3.24 mmol para el siguiente paso. **LCMS-ESI⁺** (m/z): [M+H]⁺ + calculado para C₈H₁₂F₂NO₂: 192,08; encontrado: 192.110.

para el residuo en bruto (0,62 g, 3,24 mmol) y dicarbonato de di-terc-butilo (1,06 g, 4,86 mmol) en 2-Methyltetrahy- drofuran (32,43 ml) se añadió N, N-diisopropiletilamina (0,56 ml, 0 mol). Al finalizar, la mezcla de reacción se diluyó con agua, se extrajo en EtOAc (2 x) y las fracciones orgánicas se lavaron con agua, se combinaron, se secaron (Na₂SO₄) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice (EtOAc 0-55% / hexanos) para proporcionar **103-B**. **¹H-NMR** (400 MHz, cloroformo-d) delta 5.12 a 5.1 (m, 1H), 4,92 (s, 1H), 4,49 (s, 1H), 4,14 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,91 (s, 1H), 2,24-1,98 (m, 2H), 1,47 (s, 5H), 1,38 (s, 5H). **LCMS-ESI⁺** (m/z): [M+H]⁺ + calculado para C₁₃H₂₀F₂NO₄: 292,13; encontrado: 291.75.

Paso 4

Una solución de **103-B** (0,68 g, 2,33 mmol) en THF (15 ml) se agitó en un baño de hielo como 1,0 M LiBH₄ en THF (4,65 ml) se añadió y la mezcla resultante se agitó a 0°C durante 30 minutos momento en el que se muestra completa por TLC. La mezcla de reacción se trató cuidadosamente con agua (0,3 ml), después con NaOH (~ 15%, 3,5 M, 0,3 ml), y finalmente con agua adicional (0,9 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos, y el ppt que se formó se filtró, se lavó con éter dietílico y el sobrenadante se concentró para dar **103-C**. **¹H-NMR** (400 MHz, cloruro roform-d) delta 4,83 (s, 1H), 4,56 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 4,37 (s, 1H), 3,78-3,47 (m, 3H), 2,76 (s, 1H), 2,36-2,18 (m, 1H), 2,17-1,98 (m, 1H), 1,55 (s, 1H), 1,48 (s, 9H).

Pasos 5 y 6

Una mezcla de 103-C (0,59 g, 2,25 mmol), ftalimida (0,53 g, 3,6 mmol) y trifeniolfosfina (1,3 g, 4,95 mmol) en THF (11 ml) se enfrió en un baño de hielo. Se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (0,97 ml, 4,95 mmol). La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 14 h y después se concentró a vacío. El residuo se disolvió en éter, se agitó durante 1 h, después los sólidos se separaron por filtración y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice (EtOAc al 31/10/91% / hexanos) para dar el compuesto amino protegido (que hemos supuesto 2,25 mmol de producto). **LCMS-ESI⁺** (m / z): [M + H]⁺ + calculado para C₂₀H₂₃F₂N₂O₄: 393,15; encontrado: 392,77.

Una solución del compuesto amino protegido (0,88 g, 2,25 mmol) e hidrato de hidrazina (0,46 ml, 9,52 mmol) en etanol (22 ml) se agitó a 60 ° C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo, éter (10 ml) se añadió y la mezcla se agitó durante 30 min. El sólido formado se separó por filtración y el filtrado se concentró al vacío a sequedad para dar **103-D**. **¹H-NMR** (400 MHz, cloroformo-d) delta 5,17-4,61 (m, 2H), 4,37 (s, 1H), 3,80 (s, 1H), 3,11-2,77 (m, 1H), 2,01 (s, 2H), 1,87 (s, 1H), 1,83 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,30 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 1,27 (d, J = 6,3 Hz, 3H) . **LCMS-ESI⁺** (m / z): [M+H]⁺ calculado para C₁₂H₂₀F₂N₂O₂: 263,15; encontrado: 262,86.

Pasos 7, 8 y 9

El compuesto 103 se preparó de una manera similar al compuesto **60** usando **103-D** en lugar de **41-E** y el uso de (2,4,6-trifluorofenilo) metanamina en lugar de metanamina (2,3-diclorofenil). Un único diastereómero dio como resultado. La estereoquímica de los átomos de flúor es desconocida. **¹H-NMR** (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,08 (s, 1H), 6,46-6,27 (m, 2H), 4,95 (d, J = 53,5 Hz, 1H), 4,65 (d, J = 54,9 Hz, 1H), 4,45 (s, 1H), 4,33 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,84 (t, J = 3,6 Hz, 2H), 2,75 (s, 1H), 2,28 (p, J = 1,9 Hz, 2H), 2,20 (s, 1H), 1,91 (dd, J = 33,3, 15,2 Hz, 1H), 0,95 (s, 1H). **LCMS-ESI⁺** (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₁H₁₇F₅N₃O₄: 470,11; encontrado: .470.13.

ENSAYO ANTIVIRAL

Ejemplo 104

Ensayos antivirales en células MT4

Para el ensayo antiviral utilizando células MT4, 0,4 µl de 189x concentración de ensayo de compuesto diluido en DMSO 3 veces en serie se añadió a 40 ml de medio de crecimiento celular (RPMI 1640, 10% FBS, 1% penicilina/estreptomycin, 1 % L- glutamina, 1% HEPES) en cada pocillo de placas de ensayo de 384 pocillos (10 concentraciones) en cuiduplicato.

Alícuotas de 1 ml de 2x 10⁶ células MT4 son pre-infectadas durante 1 y 3 horas respectivamente a 37°C con 25 µl (MT4) o de medio de cultivo celular (maqueta infectada) o una nueva dilución 1:250 de una cantidad ABI de VIH-IIIb concentrada (0,004 m.o.i. de células MT4). Las células infectadas y no infectadas se diluyen en medio de

ES 2 753 548 T3

crecimiento celular y 35 µL de 2000 (para MT4) las células se añaden a cada pocillo de las placas de ensayo.

5 Las placas de ensayo se incubaron a continuación en una incubadora a 37°C. Después de 5 días de incubación, 25 µl de Reactivo CellTiter-Glo™ 2X concentrado (catálogo # G7573, Promega Biosciences, Inc., Madison, WI) se añadió a cada pocillo de la placa de ensayo. La lisis celular se llevó a cabo mediante la incubación a temperatura ambiente durante 2-3 minutos, y luego se leyó la quimioluminiscencia utilizando el lector Envision (PerkinElmer).

10 Los compuestos descritos demuestran actividad antiviral en este ensayo como se muestra en la Tabla 1 a continuación. Por consiguiente, los compuestos pueden ser útiles como compuestos para uso en métodos de tratamiento de la proliferación del virus del VIH, el tratamiento del SIDA, o en retrasar la aparición de los síntomas del SIDA o ARC.

Tabla 1

15

Número de compuesto	nM en MT-4	
	EC ₅₀	CC ₅₀
1	2,6	5819
2	2,2	3111
3	2,0	38446
4	14,8	45769
5	8,1	10452
6	5,3	53192
7	3,5	15610
8	2,5	13948
9	5,1	13451
10	6,1	3670
11	4,9	10274
12	5,9	3337
13	46,0	12666
14	65,5	4939
15	2,2	16268
16	1,5	13633
17	5,9	6613
18	4,1	10263
19	2,8	38690
20	3,3	27990
21	38,3	13010
22	64,3	4433
23	2,3	13444
24	6,1	12074
25	26,2	5233
26	10,3	8836
27	4,4	8751
28	15,6	18687
29	13,9	9446
30	4,0	6828
31	9,0	4525
32	14,0	4684
33	43,5	3971
34	422,1	3585
35	157,0	15546
36	7,6	11424
37	10,2	19486
38	1,7	10223
39	3,6	12174
40	2,4	9560

ES 2 753 548 T3

41	2,1	15675
42	2,5	3544
43	6,9	10321
44	2,3	9869
45	2,4	15765
46	2,6	19295
47	1,9	11301
48	2,7	13967
49	33,3	52219
50/51 (racemic mixture)	1,9	37173
52	15,0	12943
53	14,3	3347
54	15,6	3236
55	1,5	11100
56	3,1	17238
57	2,3	11751
58	1,5	7694
59	3,1	22200
60	2,1	3308
61	1,8	25881
62	9,2	3492
63	2,5	3164
64	3,5	3332
65	2,4	2508
66	9,4	11848
67	10,7	2981
68	2,7	4175
69	1,9	4767
70	5,1	8413
71	2,6	4660
72	4,3	6255
73	1,8	9194
74	29,3	4340
75	2,8	5292
76	17,8	34581
77	5,6	10145
78	5,6	3198
79	3,4	12092
80	4,6	5045
81	1,9	12298
82	2,9	30434
83	1,9	27501
84	2,9	9727
85	2,0	10378
86	2,3	22405
88	2,9	3230
89	8,4	4629
90	5,7	8086
91	5,0	7183
92	18,6	4553
93	2,2	6158
94	11,5	51173
96	2,6	26586
97	2,1	17341

98	2,4	17947
99	2,0	8475
100	2,2	11580
101	2,1	11585
102	2,3	12042
103	10,3	35127

Ejemplo 105**5 Ensayo activación de PXR humano**

10 Ensayo de genes de informe de luciferasa. Una línea de células tumorales transformadas de manera estable (DPX2) se sembró en placas de microtitulación de 96 pocillos. Células DPX2 albergan el gen humano PXR (NR1I2) y un gen indicador de luciferasa unido a dos promotores identificados en gen CYP3A4 humano, a saber XREM y PXRE. Las células se trataron con seis concentraciones de cada compuesto (0.15~ 50 µM) y se incubaron durante 24 horas. Se determinó el número de células viables y se evaluó la actividad del gen indicador. Control positivo: Rifampicina a 6 concentraciones (0.1~ 20 µM). % E_{max} con relación a la inducción máxima por 10 o 20 µM RIF se calculó para los compuestos de ensayo de acuerdo con la siguiente ecuación que ajusta para el fondo DMSO: % E_{max} = (inducción de plegado - 1)/(inducción máxima de plegado por RIF - 1) x 100%.

15

Tabla 2

Número de compuesto	%E _{Max} a 15 µM
2	4.5
3	7.5
4	3
5	32
6	0
7	6
8	7
9	7
10	19
15	20
16	17
17	7
18	4
19	2
20	2
23	45
28	6
29	3
32	14
33	17
36	3
37	2
38	7
39	6
40	0
41	11,5
42	21
43	18
44	4
45	19
46	34
47	11
48	5
54	2

55	24
56	3
57	3
58	1
59	4
60	3
61	1
63	13
64	8
66	0
67	0
68	6
69	5
70	10
71	3
72	4
73	7
75	0
77	11
79	0
80	2
81	1
82	1
83	1
84	21
85	77
86	30
88	27
89	5
90	11
91	3
92	3
93	9
96	11
97	9
98	0
99	17
100	45
102	123
103	0

Ejemplo 106**Ensayo de inhibición de OCT2**

5 La inhibición dependiente de la dosis de la absorción mediada por OCT2 de un sustrato modelo de ¹⁴C-tetraetilamonio (TEA) por los compuestos de ensayo se estudiaron en el tipo salvaje y las células MDCKII OCT2-transfectadas en 7 concentraciones de 0,014 μ M a 10 μ M.

10 Las células MDCKII se mantuvieron en medio esencial mínimo (MEM) con suero fetal 10% Pen / Strep, 1% de bovino, y 0,25 mg/ml de higromicina B en una incubadora a 37°C, 90% de humedad y 5% de CO₂. 24 horas antes del ensayo, se añadieron medios que contenían butirato de sodio 5 mM a células MDCKII en matraces, y las células fueron cultivadas a 80-90% de confluencia. En el día del ensayo, las células se tripsinizaron y se resuspendieron en solución de Tampón Krebs-Henseleit (KHB), pH 7,4 a 5 x 10⁶ millones de células/ml. Las células se preincubaron durante 15 min en placa de ensayo antes de la adición del compuesto de ensayo o sustrato.

15 Los compuestos de ensayo se diluyeron en serie en DMSO y después se añadieron (2 ml) en 0,4 ml de

5 tampón KHB que contenía células de tipo salvaje o OCT2-transfectadas y se incubaron durante 10 minutos. El ensayo se inició con la adición de 0,1 ml de 100 μM de ^{14}C -TEA en tampón KHB (concentración final 20 μM) después de la mezcla. La concentración de TEA se basa en K_m . Después de 10 minutos de incubación, la mezcla de ensayo se interrumpió con la adición de 0,5 ml de tampón 1X PBS frío. Las muestras se centrifugaron a 1000 rpm durante 5 min y se retiraron los sobrenadantes. Las etapas de lavado se repitieron cuatro veces con PBS enfriado. Por último, los sedimentos celulares se lisaron con 0,2N NaOH y se dejaron reposar a temperatura ambiente durante al menos 30 minutos para asegurar una lisis completa. Las muestras se contaron en un contador de centelleo líquido y recuentos dpm fueron utilizados para realizar los siguientes cálculos. El % de inhibición se calculó de la siguiente manera: % de inhibición = $[1 - \{[\text{OCT2}]_i - [\text{WT}]_{ni}\} / \{[\text{OCT2}]_{ni} - [\text{WT}]_{ni}\}] * 100$, donde, $[\text{OCT2}]_i$ representa el recuento dpm en la presencia del compuesto de ensayo para cualquiera de las células OCT2, $[\text{OCT2}]_{ni}$ representa el número de dpm en ausencia de compuesto de ensayo para las células OCT2 y $[\text{WT}]_{ni}$ representa el número de dpm en ausencia de compuesto de ensayo para las células de tipo salvaje, respectivamente.

Tabla 3

Número de compuesto	IC_{50} (nM)
2	240
3	250
5	2230
11	10000
13	610
36	10000
39	358
40	204
41	2823
42	487
45	137
47	6200
48	4909
55	476
63	42
64	94
77	3830
82	10000
83	10000
96	1357
98	3726
99	1506
100	450

15 Los datos de las Tablas 1, 2 y 3 representan un promedio en el tiempo de cada uno de los ensayos para cada compuesto. Para ciertos compuestos, múltiples ensayos se han llevado a cabo durante la vida del proyecto. Por lo tanto, los datos presentados en las Tablas 1, 2 y 3 incluyen los datos informados en los documentos de prioridad, así como los datos de los ensayos se ejecutan en el período intermedio.

20 Ejemplo 107

25 Análisis farmacocinético tras la administración oral o intravenosa a perros beagle

El análisis farmacocinético se realizó en diversos compuestos de ensayo después de la administración intravenosa u oral a perros beagle.

30 Para el análisis farmacocinético de los compuestos administrados por vía intravenosa, los compuestos de ensayo se formularon en 5% de etanol, 55% de PEG 300, y 40% de agua a 0,1 mg/mL para la infusión IV. Para el análisis farmacocinético de los compuestos administrados por vía oral, los compuestos de ensayo se formularon como una suspensión acuosa en 0,1% de Tween 20, 0,5% de HPMC LV100 en agua Di a 1 mg/kg.

35 Cada grupo de dosis consistió en 3 perros beagle, machos, de pura raza no nativos. En la dosificación, los animales pesaban entre 10 a 13 kg. Los animales se mantuvieron en ayunas durante la noche antes de la administración de la dosis y hasta 4 horas después de la dosificación. Para los estudios de administración intravenosa, el artículo de prueba se administró a los animales por infusión intravenosa durante 30 min. La velocidad

de infusión se ajustó de acuerdo con el peso corporal de cada animal para administrar una dosis de 0,5 mg/kg. Para los estudios de administración oral, el artículo de prueba se administró de acuerdo con el peso corporal de cada animal para administrar una dosis de 1 mg/kg.

5 Para el análisis farmacocinético de los compuestos administrados por vía intravenosa, en serie muestras de sangre venosa (aproximadamente 1 ml cada una) fueron tomadas de cada animal a 0, 0,250, 0,483, 0,583, 0,750, 1,00, 1,50, 2,00, 4,00, 8,00, 12,0 y 24.0 horas después de la dosificación. Las muestras de sangre se recogieron en tubos Vacutainer™ que contienen EDTA-K2 como el anticoagulante y se colocaron inmediatamente en hielo húmedo pendiente de centrifugación para plasma. Un método LC/MS/MS se utilizó para medir la concentración del compuesto de ensayo en plasma. Se añadió una alícuota de 100 µl de cada muestra de plasma a una placa limpia de 96 y 400 µl de solución patrón de acetonitrilo frío/interno (ACN)/(ISTD). Después de precipitación de proteínas, una parte alícuota de 110 µl del sobrenadante se transfirió a una placa de 96 pocillos limpia y se diluyó con 300 µl de agua. Una parte alícuota de 25 µl de la solución anterior se inyectó en un sistema TSQ Quantum Ultra LC/MS/MS utilizando una columna HPLC Hypersil Gold C₁₈ (50 X 3,0 mm, 5 µm; Thermo-Hypersil-Parte # 25105-053030). Una bomba binaria de la serie Agilent 1200 (P/N G1312A Bin Pump) se utilizó para la elución y separación, y se utilizó un muestreador automático HTS Pal (LEAP Technologies, Carrboro, NC) para la inyección de la muestra. Un TSQ Quantum Ultra de triple cuadrupolo espectrómetro de masas se utiliza en el modo de monitorización de reacción selectiva (Thermo Finnigan, San Jose, CA). La cromatografía líquida se realizó usando dos fases móviles: la fase móvil A contenía 1% de acetonitrilo en amonio 2,5 mM solución acuosa de formiato con pH de 3,0, y la fase móvil B contenía 90% de acetonitrilo en formiato de amonio 10 mM con pH de 4,6. El análisis farmacocinético no compartimental se realizó en los datos de concentración plasmática-tiempo. Los datos resultantes se muestran en las tres primeras columnas de la Tabla 4. En la Tabla 4, **CL** se refiere a la remoción, que caracteriza a la velocidad a la que el fármaco se elimina del plasma. Cuanto menor sea el aclaramiento de un fármaco, cuanto mayor sea la vida media de eliminación en el cuerpo. **V_{ss}** se refiere al volumen de distribución en equilibrio e indica la medida en que un fármaco se distribuya en los tejidos. Cuanto mayor sea el V_{ss}, cuanto mayor sea la vida media de eliminación en el cuerpo. **MRT** se refiere a tiempo medio de residencia, que es una medida del tiempo medio que existen moléculas en el cuerpo.

30 Para el análisis farmacocinético de los compuestos administrados por vía oral, muestras de sangre venosa en serie (aproximadamente 0,3 ml cada una) fueron tomadas de cada animal en puntos de tiempo de 0, 0,25, 0,50, 1,0, 2,0, 4,0, 6,0, 8,0, 12,0 y 24,0 horas después de la dosificación. Se recogieron muestras de sangre, preparadas y analizadas de forma similar a los estudios intravenosos descritos anteriormente. El análisis farmacocinético no compartimental se realizó sobre los datos de concentración plasmática-tiempo. Los datos resultantes se muestran en las tres últimas columnas de la Tabla 4. En la Tabla 4, **F (%)** se refiere a la biodisponibilidad oral. **C_{max}** refiere a la concentración plasmática máxima del compuesto después de la administración. **AUC** se refiere al área debajo de la curva y es una medida de la exposición total en plasma del compuesto indicado

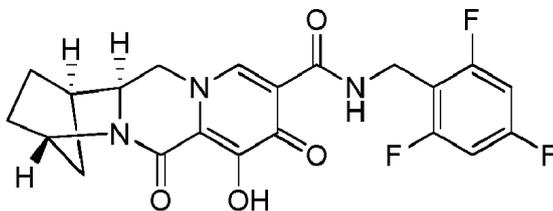
Tabla 4

Compuesto #	CL (L/h/kg)	V _{ss} (L/kg)	MRT (h)	F(%) Suspensión acuosa	C _{max} suspensión acuosa (µM)	AUC suspensión acuosa (µM*h)
98	0,047	0,16	3,3	n/a	n/a	n/a
83	0,161	0,38	2,4	n/a	n/a	n/a
55	0,058	0,24	4,2	n/a	n/a	n/a
77	0,300	0,64	2,2	n/a	n/a	n/a
41	0,015	0,11	7,5	10,7	2,4	16,3
42	0,020	0,15	7,1	28,0	4,5	28,6
47	0,014	0,10	7,4	12,6	2,8	20,4
8	0,498	0,87	1,8	n/a	n/a	n/a
7	0,510	1,20	2,3	n/a	n/a	n/a
3	0,047	0,23	4,9	18,7	1,2	9,2
2	0,030	0,20	6,5	40,7	7,8	66,1

REIVINDICACIONES

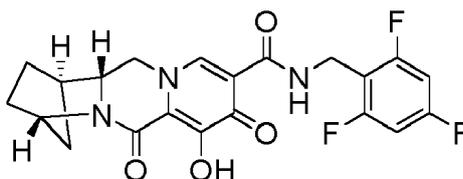
1. Un compuesto que tiene una de las siguientes estructuras:

5



10

15

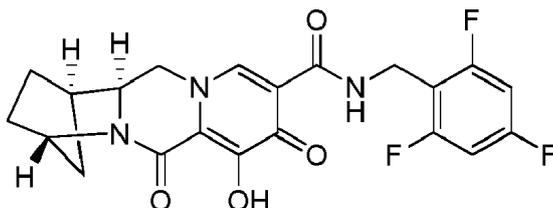


20

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la siguiente estructura:

30

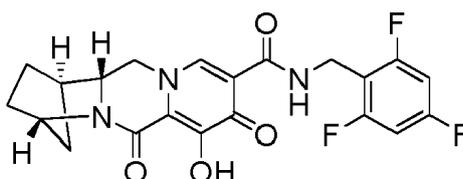


35

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la siguiente estructura:

40



45

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

5. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4, en donde dicha composición farmacéutica comprende además uno o más agentes terapéuticos adicionales.

6. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4, en donde dicha composición farmacéutica comprende además:

- (a) un agente terapéutico adicional;
- (b) dos agentes terapéuticos adicionales;
- (c) tres agentes terapéuticos adicionales; o
- (d) cuatro agentes terapéuticos adicionales.

7. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 5 o la reivindicación 6, en donde el agente o agentes terapéuticos adicionales son agentes anti-VIH.

65

5 **8.** La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7, en donde el agente o agentes terapéuticos adicionales se seleccionan del grupo que consiste de inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no de nucleósidos del VIH de la transcriptasa inversa, inhibidores de nucleósidos del VIH de la transcriptasa inversa, inhibidores de nucleótidos del VIH de la transcriptasa inversa, y combinaciones de los mismos.

10 **9.** Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 4 a 8 para su uso en un método para tratar una infección por VIH en un humano que tiene o está en riesgo de tener infección.

10. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 4 a 8 para su uso en terapia médica.

15 **11.** El compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o la composición farmacéutica para el uso como se reivindica en la reivindicación 9, en donde dicho método comprende administrar dicho compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o la composición farmacéutica por inyección al humano que tiene o está en riesgo de tener la infección.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65