(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 927 041**

(51) Int. CI.:

A61P 31/18 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 491/06 (2006.01)
A61K 31/4375 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.03.2020 PCT/US2020/023819**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **01.10.2020 WO20197991**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.03.2020 E 20719849 (0)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.06.2022 EP 3938047**

(54) Título: **Compuestos de carbamoilpiridona tricíclicos con puente y su uso farmacéutico**

(30) Prioridad:

22.03.2019 US 201962822703 P
16.12.2019 US 201962948697 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
03.11.2022

(73) Titular/es:

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

(72) Inventor/es:

CHU, HANG;
GONZALEZ BUENROSTRO, ANA Z.;
GUO, HONGYAN;
HAN, XIAOCHUN;
JIANG, LAN;
LI, JIAYAO;
MITCHELL, MICHAEL L.;
PYUN, HYUNG-JUNG;
SCHROEDER, SCOTT D.;
SCHWARZWALDER, GREGG M.;
SHAPIRO, NATHAN D.;
SHIVAKUMAR, DEVLEENA M.;
WU, QIAOYIN;
YANG, HONG y
ZHANG, JENNIFER R.

(74) Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

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 carbamoilpiridona tricíclicos con puente y su uso farmacéutico

ANTECEDENTES

Campo

[0001] Se describen compuestos, composiciones y métodos que pueden usarse para tratar o prevenir la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). En particular, se describen nuevos compuestos de carbamoilpiridona tricíclica con puente y métodos para su preparación y uso como agentes terapéuticos o profilácticos.

Descripción de la técnica relacionada

[0002] La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana y las enfermedades relacionadas son un importante problema de salud pública en todo el mundo. El virus de la inmunodeficiencia humana codifica tres enzimas necesarias para la replicación viral: transcriptasa inversa, proteasa e integrasa. Aunque los fármacos dirigidos a la transcriptasa inversa y la proteasa se utilizan ampliamente y han demostrado su eficacia, especialmente cuando se emplean en combinación, la toxicidad y el desarrollo de cepas resistentes pueden limitar su utilidad (Palella, et al. N. Engl. J Med. (1998) 338: 853-860; Richman, DD Nature (2001) 410:995-1001). En consecuencia, existe la necesidad de nuevos agentes que inhiban la replicación del VIH.

[0003] Un objetivo de la terapia antirretroviral es lograr la supresión viral en el paciente infectado por VIH. Las pautas de tratamiento actuales publicadas por el Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos establecen que el logro de la supresión viral requiere el uso de terapias combinadas, *p. ej.*, varios medicamentos de al menos dos o más clases de medicamentos (Panel sobre pautas antirretrovirales para adultos y adolescentes. Pautas para el uso de agentes antirretrovirales en adultos y adolescentes que viven con VIH. Departamento de Salud y Servicios Humanos. Disponible en http:/ /www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf Consultado el 12 de febrero de 2019). Además, las decisiones sobre el tratamiento de pacientes infectados por el VIH se complican cuando el paciente requiere tratamiento para otras condiciones médicas (Id. en F-8). Debido a que el estándar de atención requiere el uso de múltiples medicamentos diferentes para suprimir el VIH, así como para tratar otras afecciones que el paciente pueda estar experimentando, el potencial de interacción farmacológica es un criterio para la selección de un régimen farmacológico. Como tal, existe la necesidad de terapias antirretrovirales que tengan un menor potencial de interacciones farmacológicas.

[0004] Además, se sabe que el virus del VIH muta en sujetos infectados (Tang, et al. Drugs (2012) 72 (9) e1-e25). Debido a la propensión del virus del VIH a mutar, existe la necesidad de que los fármacos anti-VIH sean efectivos contra una variedad de variantes conocidas del VIH (Hurt, et al. HIV/AIDS CID (2014) 58, 423-431).

[0005] Para ciertos pacientes, por ejemplo, aquellos con acceso difícil o limitado a la atención médica, la adherencia al tratamiento oral diario o los regímenes profilácticos puede ser un desafío. Los fármacos que ofrecen propiedades farmacéuticas favorables (p. ej., potencia mejorada, farmacocinética de acción prolongada, baja solubilidad, bajo aclaramiento y/u otras propiedades) se prestan a una administración menos frecuente y brindan un mejor cumplimiento por parte del paciente. Tales mejoras pueden, a su vez, optimizar la exposición a los medicamentos y limitar la aparición de resistencia a los medicamentos.

[0006] El documento WO 2016/161382 A1 describe compuestos para usar en el tratamiento de la infección por inmunodeficiencia humana (VIH). También se describen métodos asociados con la preparación y el uso de dichos compuestos, así como composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos.

[0007] El documento WO 2016/09198 A1 describe compuestos heterocíclicos espirocíclicos y sus sales farmacéuticamente aceptables. También se describen composiciones que comprenden al menos un compuesto de heterociclo espirocíclico y métodos para usar los compuestos de heterociclo espirocíclico para tratar o prevenir la infección por VIH en un sujeto.

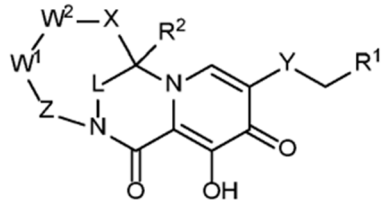
[0008] El documento WO 2014/100323 A1 describe compuestos para usar en el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), incluidos los estereoisómeros y sus sales farmacéuticamente aceptables. También se describen métodos asociados con la preparación y el uso de dichos compuestos, así como composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos.

[0009] El documento WO 2014/200880 A1 describe derivados de heterociclo tricíclicos fusionados de fórmula y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. También se describen composiciones que comprenden al menos un Derivado de heterociclo tricíclico fusionado y métodos de uso de Derivados de heterociclo tricíclico fusionado para tratar o prevenir la infección por VIH en un sujeto.

RESUMEN

[0010] La presente divulgación está dirigida a nuevos compuestos que tienen actividad antiviral y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. En algunas formas de realización, los compuestos pueden usarse para tratar infecciones por VIH, para inhibir la actividad de la integrasa del VIH y/o para reducir la replicación del VIH. En algunas formas de realización, los compuestos descritos en el presente documento pueden ser eficaces frente a una gama de mutantes de VIH resistentes a fármacos conocidos. En algunas formas de realización, los compuestos descritos en el presente documento pueden tener una menor propensión a provocar interacciones farmacológicas cuando se administran conjuntamente con otros fármacos. En algunas formas de realización, los compuestos descritos en el presente documento pueden administrarse con una frecuencia inferior a la diaria, por ejemplo, a intervalos semanales, mensuales o más prolongados.

[0011] Se proporcionan compuestos que tienen la siguiente fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables:



I

en el que

R^1 es H o arilo C_{6-10}, en el que el arilo C_{6-10} está opcionalmente sustituido con uno a cuatro R^{A1}, en el que cada R^{A1} es independientemente halo, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-4}, ciano, -O-alquilo C_{1-4} o C_{1-4}alquil-O-alquilo C_{1-4};

R^2 es H, alquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-4};

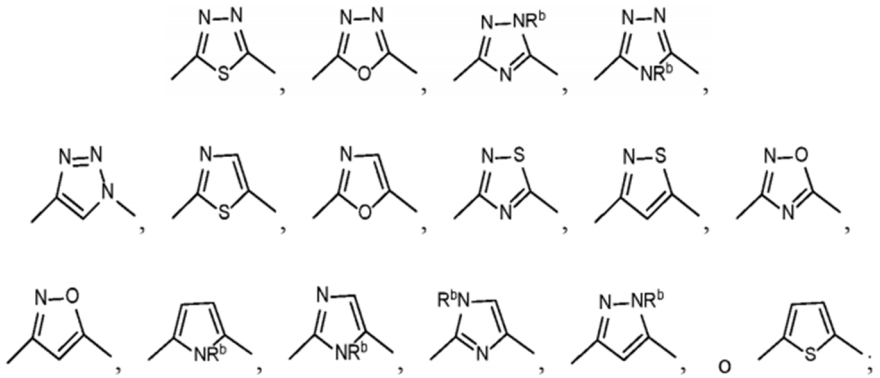
L es $-CR^{3a}R^{3b}-$, -C(O), $-SO_2-$, $-CH_2-CH_2-$ o $-N(R^a)-$;

W^1 es un enlace o $-CR^{4a}R^{4b}-$;

W^2 es $-CR^{5a}R^{5b}-$, $-CR^{5a}R^{5b}CR^{5c}R^{5d}-$, $-CR^{6a}=CR^{6b}-$, $-N(R^7)$, -O-, -S(O)n-, -C(O), -C(O)O-, -C(O)NH-, $-CR^{5a}R^{5b}-N(R^7)$, $-CR^{5a}R^{5b}-O-$, $-CR^{5a}R^{5b}-S(O)_n-$, $-CR^{5a}R^{5b}-C(O)$, $-CR^{5a}R^{5b}-C(O)O-$, $-CR^{5a}R^{5b}-OC(O)$, $-CR^{5a}R^{5b}-C(O)_nH-$, o $-CR^{5a}R^{5b}-NHC(O)-$;

X es un enlace o $-CR^{8b}-$;

Y es $-C(O)_nH-$ o Q, donde Q es



Z es $-CR^{9a}R^{9b}-$, $-CR^{9a}R^{9b}CR^{9c}R^{9d}-$, o $-CR^{10a}=CR^{10b}-$;

R^{3a} y R^{3b} son independientemente H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-4} o -O-alquilo C_{1-4}; u opcionalmente:

R^{3a} y R^{3b} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo espiro saturado o parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros que contiene de 0 a 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S, donde el anillo espiro es opcionalmente sustituido con uno a tres R^{A2}, en el que cada R^{A2} es

independientemente halo, alquilo C_{1-4} o haloalquilo C_{1-4};

R^{4a} y R^{4b} son independientemente H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-4} o halo;

R^{5a}, R^{5b}, R^{5c} y R^{5d} son independientemente H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-4}, halo, hidroxilo, ciano, -O-alquilo C_{1-4} o alquilen C_{1-4}-O-alquilo C_{1-4}; u opcionalmente:

R^{5a} y R^{5b} o R^{5c} y R^{5d} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo espiro saturado o parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros que contiene de 0 a 2 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, en el que el anillo espiro está opcionalmente sustituido con uno a tres R^{A3}, en el que cada R^{A3} es independientemente halo, alquilo C_{1-4} o haloalquilo C_{1-4}; o

R^{5a} y R^{5c} o R^{5b} y R^{5d} junto con los átomos de carbono a los que está unido cada uno forman un anillo condensado saturado o parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros que contiene 0 heteroátomos o 1 heteroátomo seleccionado entre N, O y S, en el que el condensado el anillo está opcionalmente sustituido con uno a tres R^{A3}, en el que cada R^{A3} es independientemente halo, alquilo C_{1-4} o haloalquilo C_{1-4};

cada R^{6a} y R^{6b} es independientemente H, halo, haloalquilo C_{1-4} o alquilo C_{1-6}; opcionalmente:

R^{6a} y R^{6b} junto con los átomos de carbono a los que está unido cada uno forman un anillo fusionado parcialmente insaturado de 5 a 10 miembros que contiene 0 heteroátomos o 1 heteroátomo seleccionado entre N, O y S, o un anillo condensado de 5 a 10 miembros anillo aromático condensado, o un anillo heteroaromático condensado de 5 a 10 miembros que contiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S, en el que el anillo condensado parcialmente insaturado, el anillo aromático condensado o el anillo heteroaromático condensado está opcionalmente sustituido con uno a cuatro R^{A4}, en el que cada R^{A4} es independientemente halo o alquilo C_{1-4};

R^7 es H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-4}, $C(O)R^c$ o SO_2R^c;

cada uno de R^{8a} y R^{8b} es independientemente H, hidroxilo, -O-alquilo C_{1-4}, alquilen C_{1-4}-O-alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-4}, ciano o halo; u opcionalmente:

R^{8a} y R^{8b} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo espiro saturado o parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros que contiene de 0 a 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S, donde el anillo espiro es opcionalmente sustituido con uno a cuatro R^{A5}, en el que cada R^{A5} es independientemente halo, alquilo C_{1-4} o haloalquilo C_{1-4}; u opcionalmente:

R^{8a} es H, hidroxilo, -O-alquilo C_{1-4}, alquilen C_{1-4}-O-alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-4}, ciano o halo; y

R^{8b} y uno de R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, R^{5d} y R^7 junto con los átomos a los que cada uno está unido forman un anillo fusionado saturado o parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros que contiene de 0 a 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S, en el que el anillo fusionado está opcionalmente sustituido con uno a cuatro R^{A5}, en el que cada R^{A5} es independientemente halo o alquilo C_{1-4}; o

R^{8b} y R^2 junto con los átomos de carbono a los que está unido cada uno forman un anillo condensado saturado o parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros que contiene de 0 a 2 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, en el que el anillo condensado está opcionalmente sustituido con uno a cuatro R^{A5}, en los que cada R^{A5} es independientemente halo o alquilo C_{1-4};

cada uno de R^{9a}, R^{9b}, R^{9c} y R^{9d} es independientemente H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-4} o halo; u opcionalmente:

R^{9a} y R^{9b} o R^{9c} y R^{9d} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo espiro de 3 a 7 miembros saturado o parcialmente insaturado que contiene de 0 a 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S, donde el el anillo espiro está opcionalmente sustituido con uno a tres R^{A6}, en el que cada R^{A6} es independientemente halo, alquilo C_{1-4} o haloalquilo C_{1-4}; o

R^{9a} y R^{9c} o R^{9b} y R^{9d} junto con los átomos de carbono a los que está unido cada uno forman un anillo condensado saturado o parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros que contiene 0 heteroátomos o 1 heteroátomo seleccionado entre N, O y S, en el que el condensado el anillo está opcionalmente sustituido con uno a tres R^{A6}, en el que cada R^{A6} es independientemente

halo, alquilo C_{1-4} o haloalquilo C_{1-4}; o

uno de R^{9a}, R^{9b}, R^{9c} y R^{9d} y uno de R^{4a}, R^{4b}, R^{5a}, R^{5b} y R^{7} junto con los átomos a los que está unido cada uno forman un anillo condensado saturado o parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros que contiene de 0 a 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S, en los que el anillo fusionado está opcionalmente sustituido con uno a cuatro R^{A6}, en los que cada R^{A6} es independientemente halo o alquilo C_{1-4};

R^{10a} y R^{10b} son independientemente H, halo, haloalquilo C_{1-4} o alquilo C_{1-6}; u opcionalmente:

R^{10a} y R^{10b} junto con los átomos de carbono a los que está unido cada uno forman un anillo fusionado parcialmente insaturado de 5 a 10 miembros que contiene 0 heteroátomos o 1 heteroátomo seleccionado de N, O y S, o un 5 a 10- anillo aromático condensado de miembros, o un anillo heteroaromático condensado de 5 a 10 miembros que contiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S, en el que el anillo condensado parcialmente insaturado, el anillo aromático condensado o el anillo heteroaromático condensado está opcionalmente sustituido con uno a cuatro R^{A7}, en los que cada R^{A7} es independientemente halo o alquilo C_{1-4};

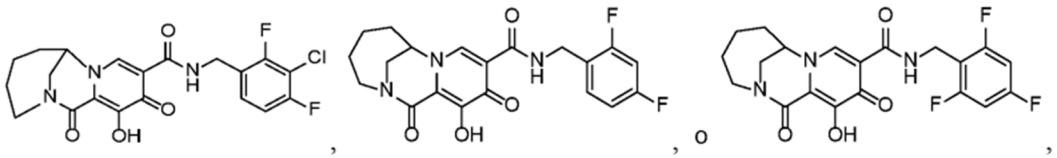
R^{a} es independientemente H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, $C(O)R^{c}$ o SO_2R^{c};

Rb es H o alquilo C_{1-4};

Rc es alquilo C_{1-4} o -O-alquilo C_{1-4}; y

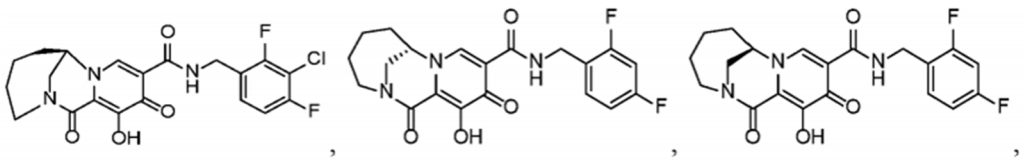
cada n es 0, 1 o 2.

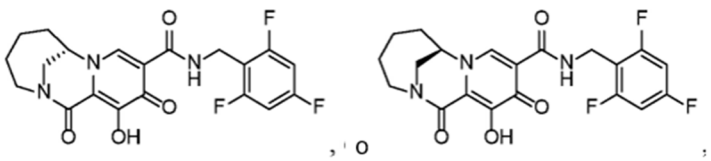
[0012] Las reivindicaciones adjuntas se refieren a un compuesto de Fórmula (I) que tiene la fórmula



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

[0013] En formas de realización particulares, el compuesto de fórmula (I) tiene la fórmula





o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

[0014] En un aspecto, se proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

[0015] En otra forma de realización , un kit o un artículo de fabricación que comprende un compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, e instrucciones de uso.

[0016] En otra forma de realización , un compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de un compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usar en un método para tratar una infección por VIH en un ser humano que tiene o en riesgo de tener la infección, mediante la administración al ser humano de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la

reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o la composición farmacéutica de un compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0017] En otra forma de realización **,** se proporciona un compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de un compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en terapia médica.

[0018] En otra forma de realización , un compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de un compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar en el tratamiento de un VIH Se proporciona infecciones.

[0019] En otra forma de realización **,** se proporciona un compuesto de la reivindicación 1 para uso en terapia. En particular, un compuesto de la reivindicación 1 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para usar en un método para tratar la proliferación del virus del VIH, tratar el SIDA o retrasar la aparición de los síntomas del SIDA o ARC en un mamífero (p. ej., un humano), que comprende administrar al mamífero el compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

[0020] En otra forma de realización , una composición que comprende un compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable, para usar en un método para tratar la proliferación del virus VIH, tratar el SIDA o retrasar la aparición de Se proporcionan síntomas de SIDA o ARC en un mamífero (*p. ej.*, un ser humano).

[0021] En otra forma de realización , un kit o un artículo de fabricación que comprende una composición eficaz para tratar o prevenir una infección por VIH; y se proporciona material de envasado que comprende una etiqueta que indica que la composición se puede utilizar para tratar o prevenir la infección por VIH. Las composiciones ejemplares comprenden un compuesto de la reivindicación 1 como se describe en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0022] En todavía otra forma de realización , se proporciona un compuesto de la reivindicación 1 o una sal del mismo para usar en un método para inhibir la replicación del VIH. El método comprende exponer el virus a una cantidad eficaz del compuesto de la reivindicación 1 o una de sus sales, en condiciones en las que se inhibe la replicación del VIH.

[0023] En otra forma de realización **,** se proporciona un compuesto de la reivindicación 1 para uso en la inhibición de la actividad de la enzima integrasa del VIH.

[0024] En otra forma de realización **,** se proporciona un compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usar en la inhibición de la actividad de la enzima integrasa del VIH.

[0025] En otra forma de realización **,** se proporciona un compuesto de la reivindicación 1 o una sal del mismo, para uso en la inhibición de la replicación del VIH.

[0026] En otra forma de realización **,** se proporciona el uso de un compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como herramienta de investigación.

[0027] Otras formas de realización, objetos, características y ventajas pueden establecerse en la descripción detallada de las formas de realización que sigue, y en parte pueden ser evidentes a partir de la descripción, o pueden aprenderse por la práctica, de las formas de realización reivindicadas. Estos objetos y ventajas pueden realizarse y lograrse mediante los procesos y composiciones particularmente señalados en la descripción y reivindicaciones de los mismos. El Resumen anterior se ha realizado con el entendimiento de que se debe considerar como una sinopsis breve y general de algunas de las formas de realización divulgadas en este documento, se proporciona para beneficio y conveniencia del lector, y no pretende limitar de ninguna manera la alcance al que tienen derecho legalmente las reivindicaciones adjuntas.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

[0028] En la siguiente descripción, se exponen ciertos detalles específicos con el fin de proporcionar una comprensión completa de las diversas formas de realización descritas en el presente documento. Sin embargo, un experto en la materia comprenderá que las formas de realización descritas en el presente documento pueden practicarse sin estos detalles. La siguiente descripción de varias formas de realización se realiza con el entendimiento de que la presente descripción debe considerarse como un ejemplo del objeto reivindicado, y no pretende limitar las reivindicaciones adjuntas a las formas de realización específicas ilustradas. Los encabezados utilizados a lo largo de esta divulgación se proporcionan únicamente por conveniencia y no deben interpretarse como una limitación de las reivindicaciones de ninguna manera. Las formas de realización ilustradas bajo cualquier encabezamiento pueden combinarse con formas de realización ilustradas bajo cualquier otro encabezamiento.

Definiciones

[0029] A menos que el contexto requiera lo contrario, a lo largo de la presente divulgación y reivindicaciones, la palabra "comprende" y sus variaciones, como "comprende" y "que comprende" deben interpretarse en un sentido abierto e inclusivo, es decir, como "incluyendo pero no limitado a".

[0030] La referencia a lo largo de esta especificación a "una forma de realización " o "una forma de realización " significa que una característica, estructura o característica particular descrita en relación con la realización se incluye en al menos una forma de realización descrita en el presente documento. Por lo tanto, las apariciones de las frases "en una forma de realización " o "en una forma de realización " en varios lugares a lo largo de esta memoria descriptiva no necesariamente se refieren todas a la misma realización. Además, las características, estructuras o características particulares pueden combinarse de cualquier manera adecuada en una o más realizaciones.

[0031] "Amino" se refiere al radical -NH_2.

[0032] "Hidroxi" o "hidroxilo" se refiere al radical -OH.

[0033] "Oxo" se refiere al sustituyente =O.

[0034] Un prefijo como "C_{u-v}" o (C_u-C_v) indica que el siguiente grupo tiene de u a v átomos de carbono. Por ejemplo, "alquilo C_{1-6}" indica que el grupo alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

[0035] "Alquilo" se refiere a un radical hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que consta de átomos de carbono e hidrógeno, que está saturado, que tiene de uno a doce átomos de carbono (alquilo C_{1-12}), en ciertas formas de realización de uno a ocho átomos de carbono (alquilo C_{1-8}) o de uno a seis átomos de carbono (alquilo C_{1-6}), o de uno a cuatro átomos de carbono (alquilo C_{1-4}), y que está unido al resto de la molécula por un enlace sencillo, por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, 1-metiletilo (*iso*-propilo), *n*-butilo, 1-metilpropilo (*sec*-butilo), 2-metilpropilo (iso-butilo), 1,1-dimetiletilo (t-butilo), *n*-pentilo, hexilo, 3-metilhexilo, 2-metilhexilo y similares.

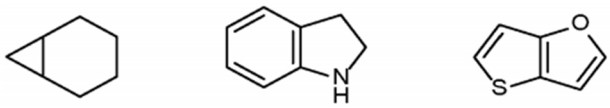
[0036] "Alquileno" se refiere a un radical hidrocarbonado saturado, ramificado o de cadena lineal o cíclico que tiene dos centros radicales monovalentes derivados de la eliminación de dos átomos de hidrógeno del mismo o dos átomos de carbono diferentes de un alcano original. Por ejemplo, un grupo alquileno puede tener de 1 a 12 átomos de carbono, de 1 a 10 átomos de carbono, de 1 a 6 átomos de carbono o de 1 a 4 átomos. Los radicales alquileno típicos incluyen, entre otros, metileno (-CH_2-), 1,1 etilo (-$CH(CH_3)$-), 1,2-etilo (-CH_2CH_2-), 1,1-propilo (-$CH(CH_2CH_3)$-), 1,2-propilo (-$CH_2CH(CH_3)$-), 1,3-propilo (-$CH_2CH_2CH_2$-), 1,4-butilo (-$CH_2CH_2CH_2CH_2$-) y similares.

[0037] "Arilo" o "anillo aromático" se refiere a un grupo carbocíclico aromático que tiene un solo anillo (p. *ej.,* monocíclico) o múltiples anillos (p. *ej.,* bicíclicos o tricíclicos) que incluyen sistemas fusionados. Como se usa aquí, el arilo tiene de 6 a 20 átomos de carbono en el anillo (es decir, arilo C_{6-20}), de 6 a 12 átomos de carbono en el anillo (es decir, arilo C_{6-12}), de 6 a 10 átomos de carbono en el anillo (es decir, arilo C_{6-10}), o de 5 a 10 átomos de carbono en el anillo (es decir, arilo C_{5-10}). Los ejemplos de grupos arilo incluyen, pero no se limitan a, fenilo, naftilo, fluorenilo y antrilo.

[0038] "Ciano" o "carbonitrilo" se refiere al grupo -CN.

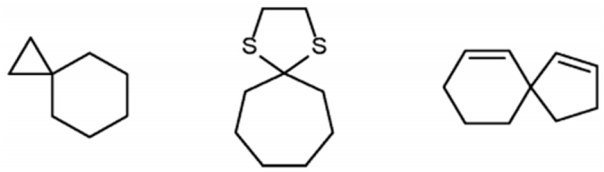
[0039] "Anillo carbocíclico" se refiere a un anillo de hidrocarburo no aromático que consta de átomos de carbono e hidrógeno, que tiene de tres a quince átomos de carbono, en ciertas formas de realización que tiene de tres a diez átomos de carbono o de tres a siete átomos de carbono, y que está saturado o parcialmente insaturado y unido al resto de la molécula por un enlace simple. Los anillos carbocíclicos incluyen, por ejemplo, ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclopenteno, ciclohexano, ciclohexeno, 1,3-ciclohexadieno, 1,4-ciclohexadieno, cicloheptano, cicloheptano y ciclooctano.

[0040] "Fusionado" se refiere a una estructura anular carbocíclica, heterocíclica, aromática o heteroaromática descrita en el presente documento que está conectada a una estructura anular existente en los compuestos descritos en el presente documento *a través de* dos átomos adyacentes que son compartidos por la estructura anular fusionada y el anillo existente. estructura. Por ejemplo, los compuestos bicíclicos representados a continuación incorporan ciclopropano fusionado *(*es decir, un anillo de ciclopropano fusionado con un anillo de ciclohexano), una pirrolidina fusionada *(*es decir, un anillo de pirrolidina fusionado con un anillo de benceno) y tiofeno fusionado *(*es decir, un anillo de tieno fusionado a un anillo de furano), respectivamente:



[0041] "Espiro" o "espirocíclico" se refiere a una estructura de anillo carbocíclico o heterocíclico descrita en este documento que está conectada a una estructura de anillo existente en los compuestos descritos en este documento a *través* de un solo átomo que es compartido por el estructura de anillo espiro y la estructura de anillo existente. Por ejemplo, los siguientes compuestos bicíclicos incorporan espirociclopropano *(*es decir, un anillo de ciclopropano que es

espirocíclico a un anillo de ciclohexano), espiro 1,3-ditiolano *(*es decir, un anillo de 1,3-ditiolano que es espirocíclico a un anillo de cicloheptano), y espirociclopenteno *(*es decir, un anillo de ciclopenteno que es espirocíclico a un anillo de ciclohexeno), respectivamente:



[0042] “Halo" o "halógeno" se refiere a bromo, cloro, flúor o yodo.

[0043] "Haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo, como se define anteriormente, que está sustituido con uno o más radicales halo, como se define anteriormente, por ejemplo, trifluorometilo, difluorometilo, triclorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,2- difluoroetilo, 3-bromo-2-fluoropropilo, 1,2-dibromoetilo y similares.

[0044] "Anillo heteroaromático" se refiere a un grupo aromático que tiene un solo anillo, múltiples anillos o múltiples anillos condensados, con uno o más heteroátomos en el anillo (p. ej., 1 a 3 heteroátomos en el anillo, 1 a 2 heteroátomos en el anillo o 1 anillo heteroátomo) seleccionado independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. Como se usa aquí, heteroarilo incluye de 5 a 20 átomos en el anillo (anillo heteroaromático de 5 a 20 miembros), de 5 a 12 átomos en el anillo (anillo heteroaromático de 5 a 12 miembros), de 5 a 10 átomos en el anillo (anillo heteroaromático de 5 a 10 miembros) o de 5 a 6 átomos en el anillo (anillo heteroaromático de 5 a 6 miembros). Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen pirimidinilo, purinilo, piridilo, piridazinilo, benzotiazolilo y pirazolilo.

[0045] "Heterociclilo" o "anillo heterocíclico" se refiere a un radical o anillo no aromático que tiene de tres a quince átomos donde de uno a seis átomos son heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre y unidos al resto de la molécula por un enlace simple. En ciertas formas de realización, "heterociclilo" tiene de tres a diez átomos, donde de uno a cuatro átomos son heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, o de tres a siete átomos, donde de uno a dos átomos son heteroátomos seleccionados del grupo formado por nitrógeno, oxígeno y azufre. Los átomos de nitrógeno, carbono o azufre en el heterociclilo pueden oxidarse opcionalmente; el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado. Como se usa aquí, "heterociclilo" o "anillo heterocíclico" se refiere a anillos que están saturados a menos que se indique lo contrario, por ejemplo, en algunas formas de realización "heterociclilo" o "anillo heterocíclico" se refiere a anillos que están saturados o parcialmente saturados cuando se especifica. Ejemplos de tal heterociclilo incluyen, pero no se limitan a, dioxolanilo, imidazolidinilo, isotiazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, oxazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-piperidinilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, tiazolidinilo, tetrahidrofuranilo, tritianilo, tetrahidropiranilo, tiomorfolinilo, tiamorfolinilo, 1-oxo-tiomorfolinilo y 1,1-dioxo-tiomorfolinilo.

[0046] Las formas de realización descritas en el presente documento también pretenden abarcar todos los compuestos farmacéuticamente aceptables de fórmula I que se marcan 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 se pueden incorporar en los compuestos descritos incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor, cloro y yodo, como ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{13}N, ^{15}N, ^{15}O, ^{17}O, ^{18}O, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F, ^{36}Cl, ^{123}I y ^{125}I, respectivamente. En determinadas formas de realización, estos compuestos radiomarcados son útiles para ayudar a determinar o medir la eficacia de los compuestos, caracterizando, por ejemplo, el sitio o el modo de acción, o la afinidad de unión al sitio de acción farmacológicamente importante. Ciertos compuestos de fórmula I marcados con isótopos, por ejemplo, aquellos que incorporan un isótopo radiactivo, son útiles en estudios de distribución de fármacos y/o sustratos en tejidos. Los isótopos radiactivos tritio, es decir, ^{3}H, y carbono-14, es decir, ^{14}C, son particularmente útiles para este propósito en vista de su facilidad de incorporación y sus rápidos medios de detección.

[0047] En ciertas formas de realización, la sustitución con isótopos más pesados como el deuterio, es decir, ^{2}H, puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica. Por ejemplo, la vida media *in vivo* puede aumentar o los requisitos de dosificación pueden reducirse. Por lo tanto, en algunas circunstancias pueden preferirse isótopos más pesados.

[0048] La sustitución con isótopos emisores de positrones, tales como ^{11}C, ^{18}F, ^{15}O y ^{13}N, puede ser útil en estudios de topografía por emisión de positrones (TEP) para examinar la ocupación del receptor del sustrato. Los compuestos de fórmula I marcados con isótopos se pueden preparar mediante técnicas conocidas por los expertos en la materia o mediante procesos análogos a los descritos en los ejemplos que se establecen a continuación utilizando un reactivo marcado con isótopos apropiado en lugar del reactivo no marcado empleado anteriormente.

[0049] Los métodos, composiciones, kits y artículos de fabricación proporcionados en el presente documento usan o incluyen compuestos (p. ej., un compuesto de fórmula I) o sus sales farmacéuticamente aceptables, en los que de 1 a n

átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono puede ser reemplazado por un átomo de deuterio o D, en el que n es el número de átomos de hidrógeno en la molécula. Como se sabe en la técnica, el átomo de deuterio es un isótopo no radiactivo del átomo de hidrógeno. Dichos compuestos aumentan la resistencia al metabolismo y, por lo tanto, son útiles para aumentar la vida media de los compuestos o sus sales farmacéuticamente aceptables, cuando se administran a un mamífero. Véase, por ejemplo, Foster, "Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism", Trends Pharmacol. Sci., 5(12):524-527 (1984). Dichos compuestos se pueden sintetizar por medios conocidos en la técnica, por ejemplo, empleando materiales de partida en los que uno o más átomos de hidrógeno han sido reemplazados por deuterio.

[0050] Las formas de realización descritas en el presente documento también pretenden abarcar los productos metabólicos *in vivo* de los compuestos descritos. Dichos productos pueden resultar, por ejemplo, de la oxidación, reducción, hidrólisis, amidación, esterificación y similares del compuesto administrado, principalmente debido a procesos enzimáticos. Por consiguiente, las formas de realización descritas en el presente documento incluyen compuestos producidos mediante un proceso que comprende la administración de un compuesto de acuerdo con las formas de realización descritas en el presente documento a un mamífero durante un período de tiempo suficiente para producir un producto metabólico del mismo. Dichos productos se identifican normalmente mediante la administración de un compuesto radiomarcado de acuerdo con las formas de realización descritas en el presente documento en una dosis detectable a un animal, como rata, ratón, conejillo de Indias, mono o ser humano, dejando suficiente tiempo para que se produzca el metabolismo y aislando su productos de conversión de la orina, sangre u otras muestras biológicas.

[0051] "Mamífero" incluye humanos y animales domésticos como animales de laboratorio y mascotas domésticas *(p. ej.,* gatos, perros, cerdos, vacas, ovejas, cabras, caballos, conejos) y animales no domésticos como animales silvestres y similares.

[0052] "Opcional" u "opcionalmente" significa que el evento o las circunstancias descritos posteriormente pueden ocurrir o no, y que la descripción incluye instancias en las que dicho evento o circunstancia ocurre y instancias en las que no ocurre. Por ejemplo, "heterociclilo opcionalmente sustituido" significa que el radical heterociclilo puede estar sustituido o no y que la descripción incluye tanto radicales heterociclilo sustituidos como radicales heterociclilo que no tienen sustitución.

[0053] "Excipiente farmacéuticamente aceptable" incluye, entre otros, cualquier adyuvante, vehículo, excipiente, deslizante, agente edulcorante, diluyente, conservante, tinte/colorante, potenciador del sabor, tensioactivo, agente humectante, agente dispersante, agente de suspensión, estabilizador, agente isotónico, disolvente, emulsionante u otra sustancia farmacológicamente inactiva que se formula en combinación con un ingrediente farmacológicamente activo de una composición farmacéutica y es compatible con los demás ingredientes de la formulación y adecuado para su uso en seres humanos o animales domésticos sin toxicidad indebida, irritación, respuesta alérgica, y similares.

[0054] Los ejemplos de "sales farmacéuticamente aceptables" de los compuestos descritos en el presente incluyen sales derivadas de una base apropiada, como un metal alcalino (p. ej., sodio), un metal alcalinotérreo (p. ej., magnesio), amonio y NX_4^+ (donde X es alquilo C_{1-4}). Las sales farmacéuticamente aceptables de un átomo de nitrógeno o un grupo amino incluyen, por ejemplo, sales de ácidos carboxílicos orgánicos tales como acético, trifluoroacético, adípico, ascórbico, aspártico, butírico, alcanfórico, cinámico, cítrico, diglucónico, glutámico, glicólico, glicerofosfórico, fórmico, hexanoico, benzoico, láctico, fumárico, tartárico, maleico, hidroximaleico, malónico, málico, mandélico, isetiónico, lactobiónico, nicotínico, oxálico, pamoico, pectínico, fenilacético, 3-fenilpropiónico, piválico, propiónico, pirúvico, salicílico, esteárico, sulfanílico ácidos tartárico, undecanoico y succínico; ácidos sulfónicos orgánicos, tales como ácidos metanosulfónico, etanosulfónico, canforsulfónico, mesitilenosulfónico, bencenosulfónico, p-toluenosulfónico, naftalenosulfónico y 2-naftalenosulfónico; y ácidos inorgánicos, tales como los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, nítrico y sulfámico. Las sales farmacéuticamente aceptables de un compuesto de un grupo hidroxi incluyen el anión de dicho compuesto en combinación con un catión adecuado como Na^+ y NX_4^+ (donde X se selecciona independientemente de H o un grupo alquilo C_{1-4}).

[0055] Para uso terapéutico, las sales de los ingredientes activos de los compuestos descritos en el presente documento serán típicamente farmacéuticamente aceptables, es decir, serán sales derivadas de un ácido o base fisiológicamente aceptable. Sin embargo, las sales de ácidos o bases que no son farmacéuticamente aceptables también pueden encontrar uso, por ejemplo, en la preparación o purificación de un compuesto de fórmula I u otro compuesto de las formas de realización descritas en este documento. Todas las sales, derivadas o no de un ácido o base fisiológicamente aceptable, están dentro del alcance de las formas de realización descritas en el presente documento.

[0056] Las sales metálicas normalmente se preparan haciendo reaccionar el hidróxido metálico con un compuesto de acuerdo con las formas de realización descritas en el presente documento. Ejemplos de sales metálicas que se preparan de esta manera son sales que contienen Li^+, Na^+ y K^+. Una sal de metal menos soluble se puede precipitar de la solución de una sal más soluble mediante la adición del compuesto de metal adecuado.

[0057] Además, las sales se pueden formar a partir de la adición ácida de ciertos ácidos orgánicos e inorgánicos, por ejemplo, HCl, HBr, H_2SO_4, H_3PO_4 o ácidos sulfónicos orgánicos, a centros básicos, típicamente aminas. Finalmente, debe entenderse que las composiciones del presente documento comprenden compuestos descritos en el presente documento en su forma no ionizada, así como también en su forma zwitteriónica.

[0058] Una "composición farmacéutica" se refiere a una formulación de un compuesto de las formas de realización descritas en el presente documento y un medio generalmente aceptado en la técnica para la administración del compuesto biológicamente activo a mamíferos, por ejemplo, seres humanos. Dicho medio incluye todos los excipientes farmacéuticamente aceptables.

[0059] "Cantidad efectiva" o "cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a una cantidad de un compuesto de acuerdo con las formas de realización descritas en el presente documento, que cuando se administra a un paciente que lo necesita, es suficiente para efectuar el tratamiento de estados de enfermedad, afecciones o trastornos descritos en este documento. Tal cantidad sería suficiente para provocar la respuesta biológica o médica de un sistema tisular, o del paciente buscado por un investigador o clínico. La cantidad de un compuesto según las formas de realización descritas en el presente documento 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 momento de la administración, la vía de administración, la tasa de excreción del compuesto, la duración del tratamiento, el tipo de estado de enfermedad o trastorno que se está tratando y su gravedad, los fármacos usados en combinación, o de manera coincidente, con los compuestos de las formas de realización descritas en el presente documento, y la edad, el peso corporal, la salud, sexo y dieta del paciente. Una cantidad terapéuticamente eficaz de este tipo puede ser determinada por un experto normal en la técnica teniendo en cuenta su propio conocimiento, el estado de la técnica y esta descripción.

[0060] Los términos "tratar" y "tratamiento" como se usan en el presente documento pretenden significar la administración de un compuesto o composición de acuerdo con las presentes realizaciones descritas en el presente documento para aliviar o eliminar uno o más síntomas de la infección por VIH y/o para reducir la infección viral. carga en un paciente. En ciertas formas de realización, los términos "tratar" y "tratamiento" también abarcan la administración de un compuesto o composición según las presentes realizaciones descritas en el presente documento 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 la 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 según las presentes realizaciones divulgadas presente para prevenir la transmisión perinatal del VIH de la madre al bebé, mediante la administración a la madre antes del parto y al niño durante los primeros días de vida. Los términos "tratar" y "tratamiento" también abarcan la administración de un compuesto o composición de acuerdo con las presentes realizaciones descritas en el presente documento antes de la exposición del individuo al virus (también llamada profilaxis previa a la exposición o PrEP), para prevenir la infección por VIH. afianzarse si el individuo está expuesto al virus y/o para evitar que el virus establezca una infección permanente y/o para prevenir la aparición de síntomas de la enfermedad y/o para evitar que el virus alcance niveles detectables en la sangre. Los términos "tratar" y "tratamiento" también abarcan la administración de un compuesto o composición de acuerdo con las presentes realizaciones descritas en este documento tanto antes como después de la exposición del individuo al virus.

[0061] Como se usa en el presente documento, los términos "prevenir" y "prevención" se refieren a la administración de un compuesto, composición o sal farmacéutica de acuerdo con la presente descripción antes o después de la exposición del ser humano al virus pero antes de la aparición. de los síntomas de la enfermedad, y/o previo a la detección del virus en sangre. Los términos también se refieren a la prevención de la aparición de síntomas de la enfermedad y/oa evitar que el virus alcance niveles detectables en la sangre. Los términos incluyen profilaxis previa a la exposición (PrEP), así como profilaxis posterior a la exposición (PEP) y profilaxis impulsada por eventos o "a pedido". Los términos también se refieren a la prevención de la transmisión perinatal del VIH de la madre al bebé, por administración a la madre antes del parto y al niño dentro de los primeros días de vida. Los términos también se refieren a la prevención de la transmisión del VIH a través de transfusiones de sangre.

[0062] El término "agente antiviral", como se usa en el presente documento, pretende significar un agente (compuesto o biológico) que es eficaz para inhibir la formación y/o replicación de un virus en un ser humano, incluidos, entre otros, agentes que interfieren con mecanismos del huésped o virales necesarios para la formación y/o replicación de un virus en un ser humano.

[0063] 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 para replicarse en una célula huésped, ya sea *in vitro, ex vivo* o *in vivo.*

[0064] Los compuestos de las formas de realización descritas en el presente documento, 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 estereoisómeras que pueden definirse, en términos de estereoquímica absoluta, como (R)- o (S)-o, como (D)-o (L)-para aminoácidos. La presente descripción pretende incluir todos los posibles isómeros, así como sus formas racémicas, escalémicas y ópticamente puras. Los isómeros (+) y (-), (R) y (S), o (D) y (L)-ópticamente activos se pueden preparar usando sintones quirales o reactivos quirales, o se pueden resolver usando métodos tales como cromatografía y fraccionamiento. cristalización. Las técnicas para la preparación/aislamiento de enantiómeros individuales incluyen la síntesis quiral a partir de un precursor ópticamente puro adecuado o la resolución del racemato (o el racemato de una sal o derivado) usando, por ejemplo, cromatografía líquida de alta presión (HPLC) quiral. Cuando los compuestos descritos en el presente documento contienen dobles enlaces olefínicos u otros centros de asimetría geométrica, ya menos que se especifique lo contrario, se pretende que los compuestos incluyan isómeros geométricos tanto E como Z.

Asimismo, también se pretende incluir todas las formas tautoméricas.

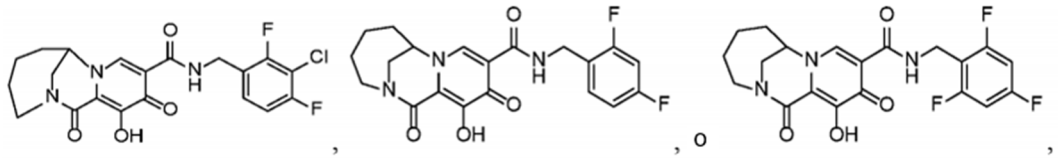
[0065] Un "estereoisómero" se refiere a un compuesto formado por los mismos átomos unidos por los mismos enlaces pero que tienen diferentes estructuras tridimensionales, que no son intercambiables. La presente descripción contempla varios estereoisómeros y mezclas de los mismos e incluye "enantiómeros", que se refiere a dos estereoisómeros cuyas moléculas son imágenes especulares no superponibles entre sí. En cualquiera de las formas de realización descritas en el presente documento, los compuestos descritos en el presente documento pueden estar en forma de un estereoisómero de los mismos.

[0066] "Parcialmente insaturado" se refiere a un grupo cíclico que contiene al menos un doble enlace pero no es aromático.

Compuestos

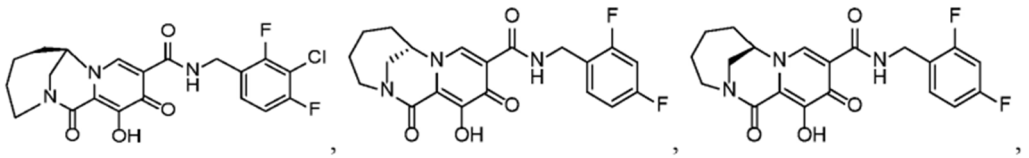
[0067] En el presente documento se proporcionan compuestos que funcionan como agentes anti-VIH, composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos opcionalmente en combinación con uno o más (p. ej., dos, tres o cuatro) agentes terapéuticos adicionales, y métodos para usar dichos compuestos y composiciones. Todas las formas de realización de compuestos descritas en el presente documento incluyen cualquier sal, estereoisómero o mezcla de estereoisómeros farmacéuticamente aceptable de los mismos.

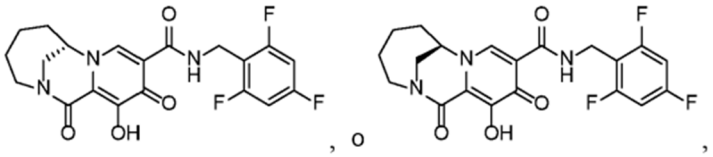
[0068] En la invención tal como se define en las reivindicaciones, el compuesto es un compuesto de fórmula (I) que tiene la fórmula



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

[0069] En formas de realización particulares, el compuesto de fórmula (I) tiene la fórmula





o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Composiciones farmacéuticas

[0070] En otra forma de realización , se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula **I,** o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

[0071] En algunas formas de realización, las composiciones farmacéuticas comprenden además uno, dos, tres o cuatro agentes terapéuticos adicionales. En ciertas formas de realización, el agente o agentes terapéuticos adicionales son agentes anti-VIH. En formas de realización particulares, el agente o agentes terapéuticos adicionales son inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleósidos o no nucleótidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores nucleósidos o nucleótidos del VIH de la transcriptasa inversa, inhibidores de la cápside del VIH, inhibidores de gp41, inhibidores de CXCR4, inhibidores de gp120, Inhibidores de CCR5, agentes que revierten la latencia, inhibidores de la polimerización de la cápside, bNAb de VIH, agonistas de TLR7, potenciadores farmacocinéticos, otros fármacos para tratar el VIH o combinaciones de los mismos. En una forma de realización , el agente o agentes terapéuticos adicionales son abacavir, tenofovir alafenamida, tenofovir disoproxilo, N-((*S)*-1-(3-(4-cloro-3-(metilsulfonamido)-1-(2,2,2 -trifluoroetil)-1*H*-indazol-7-il)-6-(3-metil-3-(metilsulfonil)but-1-in-1-il)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3b*S*,4a*R)*-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1*H*-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-*c*]pirazol-1-il)acetamida, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

Kits y artículos de fabricación

[0072] En algunas formas de realización, la presente divulgación se refiere a un kit que comprende un compuesto de fórmula **I,** o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una forma de realización , el kit puede comprender uno, dos, tres o cuatro agentes terapéuticos adicionales como se describe anteriormente. El kit puede comprender además instrucciones de uso, por ejemplo, para inhibir una integrasa de VIH, como para usar en el tratamiento de una infección por VIH o SIDA, o como herramienta de investigación. Las instrucciones de uso son generalmente instrucciones escritas, aunque también son aceptables los medios de almacenamiento electrónico (*p. ej.*, disquete magnético o disco óptico) que contienen instrucciones.

[0073] En algunas formas de realización, la presente divulgación también se refiere a un kit farmacéutico que comprende uno o más recipientes que comprenden un compuesto de fórmula **I,** o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Asociado opcionalmente con dicho(s) contenedor(es) puede haber un aviso en la forma prescrita por una agencia gubernamental que regula la fabricación, uso o venta de productos farmacéuticos, aviso que refleja la aprobación de la agencia para la fabricación, uso o venta para administración humana. Cada componente (si hay más de un componente) se puede empaquetar en contenedores separados o algunos componentes se pueden combinar en un solo contenedor donde lo permitan la reactividad cruzada y la vida útil. Los kits pueden estar en formas de dosificación unitaria, envases a granel (*p. ej.*, envases multidosis) o dosis de subunidades. Los kits también pueden incluir dosis unitarias múltiples de los compuestos e instrucciones de uso y estar envasados en cantidades suficientes para el almacenamiento y uso en farmacias (p. ej., farmacias de hospitales y farmacias de compuestos).

[0074] En algunas formas de realización, aquí se describen artículos de fabricación que comprenden una dosificación unitaria de un compuesto de fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en un envase adecuado para usar en los métodos descritos en este documento. Los envases adecuados son conocidos en la técnica e incluyen, por ejemplo, viales, recipientes, ampollas, botellas, tarros, envases flexibles y similares. Un artículo de fabricación puede además esterilizarse y/o sellarse.

Métodos de tratamiento

[0075] En una forma de realización , un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de un compuesto de fórmula I, para usar en métodos de tratamiento de un VIH *(p. ej.,* VIH-1 y/o o VIH-2) infección en un ser humano que tiene o está en riesgo de tener la infección que comprende administrar al ser humano una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula **I,** o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de un compuesto de fórmula **I,** o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

[0076] En algunas formas de realización, los métodos comprenden además la administración al ser humano de una cantidad terapéuticamente eficaz de uno, dos, tres o cuatro agentes terapéuticos adicionales. En ciertas formas de realización, el agente o agentes terapéuticos adicionales son agentes anti-VIH. En formas de realización particulares, el agente o agentes terapéuticos adicionales son inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleósidos o no nucleótidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores nucleósidos o nucleótidos del VIH de la transcriptasa inversa, inhibidores de la cápside del VIH, inhibidores de gp41, inhibidores de CXCR4, inhibidores de gpl20, Inhibidores de CCR5, agentes que revierten la latencia, inhibidores de la polimerización de la cápside, bNAb de VIH (anticuerpos de VIH ampliamente neutralizantes), agonistas de TLR7, potenciadores farmacocinéticos, otros medicamentos para tratar el VIH o combinaciones de los mismos. En una forma de realización , el agente o agentes terapéuticos adicionales son abacavir, tenofovir alafenamida, tenofovir disoproxilo, N-((*S)*-1-(3-(4-cloro-3-(metilsulfonamido)-1-(2,2,2 -trifluoroetil)-1*H*-indazol-7-il)-6-(3-metil-3-(metilsulfonil)but-1-in-1-il)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3b*S*,4a*R)*-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1*H*-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-*c*]pirazol-1-il)acetamida, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

[0077] En otra forma de realización , el uso de un compuesto de fórmula **I,** o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de un compuesto de fórmula **I,** o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para tratar un VIH (p. ej., VIH- 1 y/o VIH-2) en un ser humano que tiene o está en riesgo de tener la infección.

[0078] En otra forma de realización , se proporciona un compuesto de fórmula **I,** o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de un compuesto de fórmula **I,** o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en terapia médica.

[0079] En otra forma de realización **,** se proporciona un compuesto de fórmula **I,** o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de un compuesto de fórmula **I,** o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar en el tratamiento de una infección por VIH.

[0080] En otra forma de realización , un compuesto de fórmula **I,** o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de un compuesto de fórmula **I,** o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usar en un método para tratar una infección por VIH en un ser humano que tiene o está en riesgo de tener la infección.

[0081] En otra forma de realización , un compuesto de fórmula **I,** o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de un compuesto de fórmula **I,** o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usar en un método para tratar una infección por VIH en un ser humano que tiene o está en riesgo de tener la infección, en el que dicho método comprende además administrar al ser humano uno, dos, tres o cuatro agentes terapéuticos adicionales.

[0082] En otra forma de realización, un compuesto de fórmula **I,** o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de un compuesto de fórmula **I,** o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usar en un método para tratar una infección por VIH en un ser humano que tiene o está en riesgo de tener la infección, en el que dicho método comprende además administrar al ser humano uno, dos, tres o cuatro agentes terapéuticos adicionales seleccionados del grupo que consiste en inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleósidos o no nucleósidos del VIH de transcriptasa inversa, inhibidores nucleósidos o nucleótidos del VIH de la transcriptasa inversa, inhibidores de la cápside del VIH, inhibidores de gp41, inhibidores de CXCR4, inhibidores de gpl20, inhibidores de CCR5, agentes de inversión de latencia, inhibidores de la polimerización de la cápside, bNAb de VIH, agonistas de TLR7, potenciadores farmacocinéticos, otros fármacos para el tratamiento VIH, o combinaciones de los mismos. En una forma de realización, uno, dos, tres o cuatro agentes terapéuticos adicionales se seleccionan de inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores nucleósidos o nucleótidos de la transcriptasa inversa del VIH, agentes que revierten la latencia, inhibidores de la cápside del VIH, inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH. bNAbs, agonistas de TLR7 y combinaciones de los mismos.

[0083] En otra forma de realización, un compuesto de fórmula **I,** o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de un compuesto de fórmula **I,** o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usar en un método para tratar una infección por VIH en un ser humano que tiene o está en riesgo de tener la infección, en el que dicho método comprende además administrar al ser humano una cantidad terapéuticamente eficaz de tenofovir disoproxilo y emtricitabina.

[0084] En otra forma de realización, un compuesto de fórmula **I,** o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de un compuesto de fórmula **I,** o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usar en un método para tratar una infección por VIH en un ser humano que tiene o está en riesgo de tener la infección, en el que dicho método comprende además administrar al ser humano una cantidad terapéuticamente eficaz de tenofovir alafenamida y emtricitabina.

[0085] En otra forma de realización, un compuesto de fórmula **I,** o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de un compuesto de fórmula **I,** o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usar en un método para tratar una infección por VIH en un ser humano que tiene o está en riesgo de tener la infección, en el que dicho método comprende además administrar al ser humano una cantidad terapéuticamente eficaz de tenofovir disoproxilo.

[0086] En otra forma de realización, un compuesto de fórmula **I,** o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de un compuesto de fórmula **I,** o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usar en un método para tratar una infección por VIH en un ser humano que tiene o está en riesgo de tener la infección, en el que dicho método comprende además administrar al ser humano una cantidad terapéuticamente eficaz de tenofovir alafenamida.

[0087] En otra forma de realización, se proporciona un compuesto de fórmula **I,** o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable, para uso en terapia. En particular, un compuesto de fórmula **I,** o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable, para usar en un método para tratar la proliferación del virus VIH, tratar el SIDA o retrasar la aparición de los síntomas del SIDA o ARC en un se proporciona un mamífero (*p. ej.*, un ser humano), que comprende administrar al mamífero un compuesto de fórmula **I,** o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

[0088] En otra forma de realización, una composición que comprende un compuesto de fórmula **I,** o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable, para usar en un método para tratar la proliferación del virus VIH, tratar el SIDA o retrasar la aparición de Se proporcionan síntomas de SIDA o ARC en un mamífero (*p. ej.*, un ser humano).

[0089] En una forma de realización, se proporciona un compuesto de fórmula **I,** o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de un compuesto de fórmula **I,** o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en la prevención de la infección por VIH.

[0090] Por ejemplo, en una forma de realización, se proporciona un compuesto de fórmula **I,** o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de un compuesto de fórmula **I,** o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en la profilaxis previa a la exposición. (PrEP), es decir, antes de la exposición del individuo al virus del VIH para evitar que la infección por el VIH se arraigue si el individuo está expuesto al virus y/o para evitar que el virus establezca una infección permanente y/o para prevenir la aparición de los síntomas de la enfermedad y/o para evitar que el virus alcance niveles detectables en la sangre.

[0091] En otra forma de realización, se describe el uso de un compuesto de fórmula **I,** o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para tratar una infección por VIH en un ser humano que tiene o está en riesgo de tener la infección.

[0092] En otra forma de realización, se describe el uso de un compuesto de fórmula **I,** o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como herramienta de investigación.

[0093] En otra forma de realización, un artículo de fabricación que comprende una composición eficaz para tratar una infección por VIH; y se divulga 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 fórmula para una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

[0094] En aún otra forma de realización, se describe un método para inhibir la replicación del VIH. El método comprende exponer el virus a una cantidad eficaz del compuesto de fórmula **I,** o una de sus sales, en condiciones en las que se inhibe la replicación del VIH.

[0095] En otra forma de realización, se describe el uso de un compuesto de fórmula **I** para inhibir la actividad de la enzima integrasa del VIH.

[0096] En otra forma de realización, se describe el uso de un compuesto de fórmula **I,** o una de sus sales, para inhibir la replicación del VIH.

Administración

[0097] Para los fines de la administración, en ciertas formas de realización, los compuestos descritos en el presente documento se administran como un producto químico bruto o se formulan como composiciones farmacéuticas. Las composiciones farmacéuticas dentro del alcance de las formas de realización descritas en el presente documento comprenden un compuesto de fórmula **I** y un excipiente farmacéuticamente aceptable. El compuesto de fórmula **I** está presente en la composición en una cantidad que es eficaz para tratar una enfermedad o afección particular de interés. La actividad de los compuestos de fórmula **I** puede determinarse como se describe en los ejemplos siguientes.

[0098] La administración de los compuestos de las formas de realización descritas en el presente documento, o sus sales farmacéuticamente aceptables, en forma pura o en una composición farmacéutica apropiada, se puede llevar a cabo a través de cualquiera de los modos aceptados de administración de agentes para utilidades similares. Las composiciones farmacéuticas de las formas de realización descritas en este documento se pueden preparar combinando un compuesto de las formas de realización descritas en este documento con un excipiente farmacéuticamente aceptable apropiado, y se pueden formular en preparaciones en formas sólidas, semisólidas, líquidas o gaseosas, como tabletas, cápsulas, polvos, gránulos, ungüentos, soluciones, supositorios, inyecciones, inhalantes, geles, microesferas y aerosoles. Las rutas típicas de administración de dichas composiciones farmacéuticas incluyen, sin limitación, oral, tópica, transdérmica, por inhalación, parenteral, inyectable, sublingual, bucal, rectal, vaginal e intranasal. Las composiciones farmacéuticas de las formas de realización descritas en el presente documento se formulan para permitir que los ingredientes activos contenidos en ellas estén biodisponibles tras la administración de la composición a un paciente. Las composiciones que se administrarán a un sujeto o paciente toman la forma de una o más unidades de dosificación, donde, por ejemplo, una tableta puede ser una unidad de dosificación única, y un recipiente de un compuesto de las formas de realización descritas en este documento en forma de aerosol puede contener un pluralidad de unidades de dosificación. Los métodos reales para preparar dichas formas de dosificación son conocidos, o serán evidentes, para los expertos en esta técnica; por ejemplo, consulte Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition (Philadelphia College of Pharmacy and Science, 2000). La composición a administrar contendrá, en cualquier caso, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de las formas de realización descritas en el presente documento, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para tratar una enfermedad o afección de interés de acuerdo con las enseñanzas de esta descripción.

[0099] En una forma de realización, la composición farmacéutica es una unidad de dosificación oral. En una forma de realización, la composición farmacéutica es una unidad de dosificación oral sólida. En una forma de realización, la composición farmacéutica es una tableta.

[0100] En una forma de realización, la composición farmacéutica es una unidad de dosificación parenteral. En una forma de realización, la composición farmacéutica es una unidad de dosificación subcutánea, intramuscular, intravenosa, intradérmica, intratecal o epidural. En una forma de realización, la composición farmacéutica es una unidad de dosificación subcutánea, intramuscular o intravenosa. En una forma de realización, la composición farmacéutica es inyectable.

[0101] Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento se pueden preparar mediante una metodología bien conocida en la técnica farmacéutica. Por ejemplo, una composición farmacéutica destinada a ser administrada por inyección se puede preparar combinando un compuesto de las formas de realización descritas en el presente documento con agua destilada estéril para formar una solución. Puede añadirse un tensioactivo para facilitar la formación de una solución o suspensión homogénea. Los tensioactivos son compuestos que interactúan de forma no

covalente con el compuesto de las formas de realización descritas en el presente documento para facilitar la disolución o suspensión homogénea del compuesto en el sistema de suministro acuoso.

[0102] Los compuestos de las formas de realización descritas en el presente documento, o sus sales farmacéuticamente aceptables, se administran en una cantidad terapéuticamente eficaz, que variará dependiendo de una variedad de factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado; la estabilidad metabólica y la duración de la acción del compuesto; la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo y la dieta del paciente; el modo y tiempo de administración; la tasa de excreción; la combinación de drogas; la gravedad del trastorno o condición en particular; y el sujeto sometido a terapia.

Terapia combinada

[0103] En ciertas formas de realización, se proporciona un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar en un método para tratar una infección por VIH en un ser humano que tiene o está en riesgo de tener la infección, que comprende administrar al humanos una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno, dos, tres o cuatro agentes terapéuticos adicionales. En una forma de realización, se proporciona un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar en un método para tratar una infección por VIH en un ser humano que tiene o está en riesgo de tener la infección, que comprende administrar al ser humano una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto descrito en el presente documento, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno, dos, tres o cuatro agentes terapéuticos adicionales.

[0104] En una forma de realización, se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno, dos, tres o cuatro agentes terapéuticos adicionales y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

[0105] En ciertas formas de realización, la presente descripción proporciona un método para tratar una infección por VIH, que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en combinación con un compuesto terapéuticamente eficaz. cantidad de uno, dos, tres o cuatro agentes terapéuticos adicionales que son adecuados para tratar una infección por VIH.

[0106] En ciertas formas de realización, un compuesto descrito en el presente documento, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, se combina con uno, dos, tres, cuatro o más agentes terapéuticos adicionales. En ciertas formas de realización, un compuesto descrito en el presente documento, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, se combina con dos agentes terapéuticos adicionales. En otras formas de realización, un compuesto descrito en el presente documento, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, se combina con tres agentes terapéuticos adicionales. En formas de realización adicionales, un compuesto descrito en el presente documento, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, se combina con cuatro agentes terapéuticos adicionales. Los uno, dos, tres, cuatro o más agentes terapéuticos adicionales pueden ser diferentes agentes terapéuticos seleccionados de la misma clase de agentes terapéuticos, y/o pueden seleccionarse de diferentes clases de agentes terapéuticos.

Administración de terapia de combinación de VIH

[0107] En ciertas formas de realización, un compuesto descrito en el presente documento se administra con uno, dos, tres o cuatro agentes terapéuticos adicionales. La coadministración de un compuesto descrito en este documento con uno, dos, tres o cuatro agentes terapéuticos adicionales generalmente se refiere a la administración simultánea o secuencial de un compuesto descrito en este documento y uno, dos, tres o cuatro agentes terapéuticos adicionales, de modo que cantidades terapéuticamente efectivas del compuesto descrito en el presente documento y uno, dos, tres o cuatro agentes terapéuticos adicionales están presentes en el cuerpo del paciente. Cuando se administra secuencialmente, la combinación se puede administrar en dos o más administraciones.

[0108] La coadministración incluye la administración de dosis unitarias de los compuestos descritos en el presente documento antes o después de la administración de dosis unitarias de uno, dos, tres o cuatro agentes terapéuticos adicionales. Por ejemplo, el compuesto descrito en el presente documento puede administrarse en segundos, minutos u horas después de la administración de uno, dos, tres o cuatro agentes terapéuticos adicionales. En algunas formas de realización, primero se administra una dosis unitaria de un compuesto descrito en el presente documento, seguida en segundos o minutos por la administración de una dosis unitaria de uno, dos, tres o cuatro agentes terapéuticos adicionales. Alternativamente, se administra primero una dosis unitaria de uno, dos, tres o cuatro agentes terapéuticos adicionales, seguida de la administración de una dosis unitaria de un compuesto descrito en este documento en segundos o minutos. En otras formas de realización, primero se administra una dosis unitaria de un compuesto descrito en el presente documento, seguido, después de un período de horas *(p. ej.,* 1-12 horas), por la administración de una dosis unitaria de uno, dos, tres o cuatro agentes terapéuticos adicionales. En otras formas de realización más, se administra primero una dosis unitaria de uno, dos, tres o cuatro agentes terapéuticos adicionales, seguido, después de un período de horas *(p. ej.,* 1-12 horas), por la administración de una dosis unitaria de un compuesto descrito en este document.

[0109] En ciertas formas de realización, un compuesto descrito en el presente documento se combina con uno, dos, tres o cuatro 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 la administración oral.

[0110] En ciertas formas de realización, un kit que comprende un compuesto descrito en el presente documento *(p. ej.,* un compuesto de fórmula I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en combinación con uno o más *(p. ej.,* uno, dos, tres o cuatro) se proporcionan agentes terapéuticos.

[0111] En ciertas formas de realización, un compuesto de fórmula **I** se formula como una tableta, que puede contener opcionalmente uno o más compuestos útiles para tratar el VIH. En determinadas formas de realización, el comprimido puede contener otro ingrediente activo para tratar el VIH, como inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos o no nucleótidos del VIH, inhibidores de la transcriptasa inversa nucleósidos o nucleótidos del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos o no nucleótidos del VIH, inhibidores de la integrasa del sitio catalítico (o alostérico), potenciadores farmacocinéticos y combinaciones de los mismos.

[0112] En ciertas formas de realización, dichos comprimidos son adecuados para una dosificación una vez al día.

Terapia de combinación de VIH

[0113] En las formas de realización anteriores, el agente o agentes terapéuticos adicionales pueden ser un agente anti-VIH, seleccionado de inhibidores de proteasa de VIH, inhibidores de transcriptasa inversa no nucleósidos o no nucleótidos de VIH, inhibidores de nucleósidos o nucleótidos de VIH de transcriptasa inversa, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de la integrasa del sitio no catalítico (o alostérico) del VIH, inhibidores de la entrada del VIH, inhibidores de la maduración del VIH, inmunomoduladores, agentes inmunoterapéuticos, conjugados de anticuerpos y fármacos, modificadores de genes, editores de genes (como CRISPR/Cas9, nucleasas con dedos de zinc, nucleasas autodirigidas, nucleasas sintéticas, TALEN), terapias celulares (como el receptor de antígeno quimérico de células T, CAR-T y receptores de células T modificados genéticamente, TCR-T, terapias de células T autólogas), agentes reversores de latencia, compuestos que se dirigen a la cápside del VIH, los inhibidores de la polimerización de la cápside, los bNAbs del VIH, las terapias basadas en el sistema inmunitario, los inhibidores de la fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K), los anticuerpos contra el VIH, los anticuerpos contra el VIH ampliamente neutralizantes dies, anticuerpos biespecíficos y proteínas terapéuticas "similares a anticuerpos", inhibidores de la proteína de matriz p17 del VIH, antagonistas de IL-13, moduladores de peptidil-prolil cis-trans isomerasa A, inhibidores de la proteína disulfuro isomerasa, antagonistas del receptor del complemento C5a, inhibidor de la ADN metiltransferasa, vif del VIH moduladores de genes, antagonistas de la dimerización de Vif, inhibidores del factor de infectividad viral del VIH, inhibidores de la proteína TAT, moduladores de Nef del VIH, moduladores de la tirosina quinasa Hck, inhibidores de la quinasa-3 de linaje mixto (MLK-3), inhibidores del empalme del VIH, inhibidores de la proteína Rev, antagonistas de la integrina, nucleoproteína inhibidores, moduladores del factor de empalme, dominio COMM que contiene moduladores de la proteína 1, inhibidores de la ribonucleasa H del VIH, moduladores de la retrociclina, inhibidores de CDK-9, inhibidores de la ICAM-3 dendrítica no integrina 1, inhibidores de la proteína GAG del VIH, inhibidores de la proteína POL del VIH, moduladores del factor H del complemento, inhibidores de la ubiquitina ligasa, inhibidores de la desoxicitidina quinasa, inhibidores de la quinasa dependiente de ciclina, convertas de proproteína Estimuladores de PC9, inhibidores de DDX3X de ARN helicasa dependiente de ATP, inhibidores complejos de cebado de transcriptasa inversa, inhibidores de G6PD y NADH-oxidasa, potenciadores farmacocinéticos, terapia génica del VIH, vacunas contra el VIH y combinaciones de los mismos.

[0114] En algunas formas de realización, el agente o agentes terapéuticos adicionales se seleccionan de fármacos combinados para el VIH, otros fármacos para el tratamiento del VIH, inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, integrasa del sitio no catalítico (o alostérico) del VIH inhibidores, inhibidores de la entrada (fusión) del VIH, inhibidores de la maduración del VIH, agentes que revierten la latencia, inhibidores de la cápside, terapias inmunológicas, inhibidores de PI3K, anticuerpos del VIH y anticuerpos biespecíficos, y proteínas terapéuticas "similares a anticuerpos" y combinaciones de los mismos.

Fármacos combinados contra el VIH

[0115] Los ejemplos de fármacos combinados incluyen ATRIPLA® (efavirenz, tenofovir disoproxil fumarato y emtricitabina); COMPLERA® (EVIPLERA®; rilpivirina, tenofovir disoproxil fumarato y emtricitabina); STRIBILD® (elvitegravir, cobicistat, tenofovir disoproxil fumarato y emtricitabina); TRUVADA® (tenofovir disoproxil fumarato y emtricitabina; TDF+FTC); DESCOVY® (tenofovir alafenamida y emtricitabina); ODEFSEY® (tenofovir alafenamida, emtricitabina y rilpivirina); GENVOYA® (tenofovir alafenamida, emtricitabina, cobicistat y elvitegravir); SYMTUZA® (darunavir, tenofovir alafenamida, emtricitabina y cobicistat); BIKTARVY® (bictegravir, tenofovir alafenamida y emtricitabina); bictegravir, tenofovir disoproxilo y emtricitabina; bictegravir, tenofovir alafenamida y lamivudina; bictegravir, tenofovir disoproxilo y lamivudina; bictegravir, abacavir y lamivudina; efavirenz, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato; lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato; tenofovir y lamivudina; tenofovir alafenamida y emtricitabina; tenofovir alafenamida hemifumarato y emtricitabina; hemifumarato de tenofovir alafenamida, emtricitabina y rilpivirina; hemifumarato de tenofovir alafenamida, emtricitabina, cobicistat y elvitegravir; COMBIVIR® (zidovudina y lamivudina;

AZT+3TC); EPZICOM® (LIVEXA®; sulfato de abacavir y lamivudina; ABC+3TC); KALETRA® (ALUVIA®; lopinavir y ritonavir); TRIUMEQ® (dolutegravir, abacavir y lamivudina); JULUCA® (dolutegravir, ripilvirina); TRIZIVIR® (sulfato de abacavir, zidovudina y lamivudina; ABC+AZT+3TC); dolutegravir y lamivudina; dolutegravir y abacavir; cabotegravir y lamivudina; cabotegravir y abacavir; cabotegravir y rilpivirina; atazanavir y cobicistat; sulfato de atazanavir y cobicistat; sulfato de atazanavir y ritonavir; darunavir y cobicistat; dolutegravir y rilpivirina; clorhidrato de dolutegravir y rilpivirina; dolutegravir, sulfato de abacavir y lamivudina; lamivudina, nevirapina y zidovudina; raltegravir y lamivudina; doravirina, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato; doravirina, lamivudina y tenofovir disoproxilo; dolutegravir + lamivudina; lamivudina + abacavir + zidovudina; lamivudina + abacavir; lamivudina + tenofovir disoproxil fumarato; lamivudina + zidovudina + nevirapina; lopinavir + ritonavir; lopinavir + ritonavir + abacavir + lamivudina; lopinavir + ritonavir + zidovudina + lamivudina; tenofovir + lamivudina; y tenofovir disoproxil fumarato + emtricitabina + clorhidrato de rilpivirina.

Otros medicamentos contra el VIH

[0116] Los ejemplos de otros medicamentos para tratar el VIH incluyen acemanano, alisporivir, BanLec, deferiprona, Gamimune, metenkefalin, naltrexona, Prolastin, REP 9, RPI-MN, VSSP, H1viral, SB-728-T, ácido 1,5-dicafeoilquínico, rHIV7-shlTAR-CCR5RZ, terapia génica MazF, BlockAide, ABX-464, AG-1105, APH-0812, BIT-225, CYT-107, HGTV-43, HPH- 116, HS-10234, IMO- 3100, IND-02, MK-1376, MK-2048, MK-4250, MK-8507, MK-8591, NOV-205, PA-1050040 (PA 040), PGN-007, SCY-635, SB-9200, SCB-719, TR-452, TEV-90110, TEV-90112, TEV-90111, TEV-90113, RN-18, Immuglo y VIR-576.

Inhibidores de la proteasa del VIH

[0117] Los ejemplos de inhibidores de la proteasa del VIH incluyen amprenavir, atazanavir, brecanavir, darunavir, fosamprenavir, calcio de fosamprenavir, indinavir, sulfato de indinavir, lopinavir, nelfinavir, mesilato de nelfinavir, ritonavir, saquinavir, mesilato de saquinavir, tipranavir, DG-17, TMB-657 (PPL-100), T-169, BL-008, MK-8122, TMB-607 y TMC-310911.

Inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH

[0118] Los ejemplos de inhibidores no nucleósidos o no nucleótidos de la transcriptasa inversa del VIH incluyen dapivirina, delavirdina, mesilato de delavirdina, doravirina, efavirenz, etravirina, lentinan, nevirapina, rilpivirina, ACC-007, AIC-292, KM-023, PC-1005 y elsulfavirina (VM-1500).

[0119] Los ejemplos de inhibidores nucleósidos o nucleótidos del VIH de la transcriptasa inversa incluyen adefovir, adefovir dipivoxil, azvudina, emtricitabina, tenofovir, tenofovir alafenamida, tenofovir alafenamida fumarato, tenofovir alafenamida hemifumarato, tenofovir disoproxil, tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir disoproxil hemifumarato y VIDEX® VIDEX EC® (didanosina, ddl), abacavir, sulfato de abacavir, alovudina, apricitabina, censavudina, didanosina, elvucitabina, festinavir, fosalvudina tidoxil, CMX-157, dapivirina, doravirina, etravirina, OCR-5753, tenofovir disoproxil orotato, fozivudine tidoxil, lamivudina, fosfazida, estavudina, zalcitabina, zidovudina, rovafovir etalafenamida (GS-9131), GS-9148, MK-8504, MK-8591, MK-858, VM-2500 y KP-1461.

Inhibidores de la integrasa del VIH

[0120] Los ejemplos de inhibidores de la integrasa del VIH incluyen elvitegravir, curcumina, derivados de la curcumina, ácido achicórico, derivados del ácido achicórico, ácido 3,5-dicafeoilquínico, derivados del ácido 3,5-dicafeoilquínico, ácido aurintricarboxílico, derivados del ácido aurintricarboxílico, éster fenetílico del ácido cafeico, derivados del éster fenetílico del ácido cafeico, tirfostina, derivados de la tirfostina, quercetina, derivados de la quercetina, raltegravir, dolutegravir, JTK-351, bictegravir, AVX-15567, derivados de dicetoquinolina-4-1, Iinhibidor de integrasa-LEDGF, ledgins, M-522, M-532, NSC-310217, NSC-371056, NSC-48240, NSC-642710, NSC-699171, NSC-699172, NSC-699173, NSC-699174, ácido estilbenodisulfónico, T-169, VM-3500 y cabotegravir.

[0121] Los ejemplos de inhibidores de la integrasa (NCINI) del sitio no catalítico o alostéricos del VIH incluyen CX-05045, CX-05168 y CX-14442.

Inhibidores de entrada de VIH

[0122] Los ejemplos de inhibidores de entrada (fusión) de VIH incluyen cenicriviroc, inhibidores de CCR5, inhibidores de gp41, inhibidores de unión de CD4, inhibidores de gp120 e inhibidores de CXCR4.

[0123] Los ejemplos de inhibidores de CCR5 incluyen aplaviroc, vicriviroc, maraviroc, cenicriviroc, leronlimab (PRO-140), adaptavir (RAP-101), nifeviroc (TD-0232), anticuerpos biespecíficos anti-GP120/CD4 o CCR5, B-07, MB-66, polipéptido C25P, TD-0680 y vMIP (Haimipu).

[0124] Los ejemplos de inhibidores de gp41 incluyen albuvirtida, enfuvirtida, BMS-986197, enfuvirtida biobetter, enfuvirtida biosimilar, inhibidores de la fusión del VIH (P26-Bapc), ITV-1, ITV-2, ITV-3, ITV-4, PIE-12 trímero y sifuvirtida.

[0125] Los ejemplos de inhibidores de unión de CD4 incluyen ibalizumab y análogos de CADA.

[0126] Los ejemplos de inhibidores de gp120 incluyen Radha-108 (receptol) 3B3-PE38, BanLec, nanomedicina basada en bentonita, fostemsavir trometamina, IQP-0831 y BMS-663068.

[0127] Los ejemplos de inhibidores de CXCR4 incluyen plerixafor, ALT-1188, péptido N15 y vMIP (Haimipu).

Inhibidores de la maduración del VIH

[0128] Los ejemplos de inhibidores de la maduración del VIH incluyen BMS-955176, GSK-3640254 y GSK-2838232.

Agentes que revierten la latencia

[0129] Los ejemplos de agentes que revierten la latencia incluyen inhibidores de histona desacetilasa (HDAC), inhibidores de proteosomas como velcade, activadores de proteína quinasa C (PKC), inhibidores de Smyd2, inhibidores de BET-bromodominio 4 (BRD4), ionomicina, PMA, SAHA (ácido suberanilohidroxámico, o suberoil, anilida y ácido hidroxámico), anticuerpos moduladores de IL-15, JQ1, disulfiram, anfotericina B e inhibidores de ubiquitina como análogos de largazol, APH-0812, GSK-343 y receptor tipo toll moduladores.

[0130] Los ejemplos de inhibidores de HDAC incluyen romidepsina, vorinostat y panobinostat.

[0131] Los ejemplos de activadores de PKC incluyen indolactama, prostratina, ingenol B y DAG-lactonas.

Inhibidores de la cápside

[0132] Los ejemplos de inhibidores de la cápside incluyen inhibidores de la polimerización de la cápside o compuestos disruptores de la cápside, inhibidores de la nucleocápside p7 (NCp7) del VIH tales como azodicarbonamida, inhibidores de la proteína de la cápside p24 del VIH, GS-6207, AVI-621, AVI-101, AVI-201, AVI-301 y AVI-CAN1-15 series.

Terapias basadas en el sistema inmunológico

[0133] Los ejemplos de terapias basadas en el sistema inmunológico incluyen moduladores de receptores de tipo toll tales como TLR1, TLR2, TLR3, TLR4, TLR5, TLR6, TLR7, TLR8, TLR9, TLR10, TLR11, TLR12 y TLR13; moduladores de la proteína de muerte celular programada 1 (Pd-1); moduladores del ligando 1 de muerte programada (PDL-1); moduladores de IL-15; DermaVir; interleucina-7; plaquenil (hidroxicloroquina); proleucina (aldesleucina, IL-2); interferón alfa; interferón alfa-2b; interferón alfa-n3; interferón alfa pegilado; interferón gamma; hidroxiurea; micofenolato mofetilo (MPA) y su derivado de éster micofenolato mofetilo (MMF); ribavirina; polietilenimina de polímero (PEI); gepón; IL-12; WF-10; VGV-1; MOR-22; BMS-936559; CYT-107, proteína de fusión interleucina-15/Fc, AM-0015, ALT-803, NIZ-985, NKTR-255, normferon, peginterferon alfa-2a, peginterferon alfa-2b, interleucina-15 recombinante, RPI-MN, moduladores STING, moduladores RIG-I, moduladores NOD2, SB-9200 e IR-103.

[0134] Los ejemplos de agonistas de TLR incluyen vesatolimod (GS-9620), lefitolimod, tilsotolimod, rintatolimod, DSP-0509, AL-034, G-100, cobitolimod, AST-008, motolimod, GSK-1795091, GSK-2245035, VTX -1463, GS-9688, LHC-165, BDB-001, RG-7854 y telratolimod.

Inhibidores de fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K)

[0135] Los ejemplos de inhibidores de PI3K incluyen idelalisib, alpelisib, buparlisib, orotato de CAI, copanlisib, duvelisib, gedatolisib, neratinib, panulisib, perifosina, pictilisib, pilaralisib, mesilato de puquitinib, rigosertib, rigosertib sódico, sonolisib, taselisib, AMG-319, AZD-8186, BAY-1082439, CLR-1401, CLR-457, CUDC-907, DS-7423, EN-3342, GSK-2126458, GSK-2269577, GSK-2636771, INCB-040093, LY-3023414, MLN-1117, PQR-309, RG-7666, RP-6530, RV-1729, SAR-245409, SAR-260301, SF-1126, TGR-1202, UCB-5857, VS-5584, XL -765 y ZSTK-474.

Antagonistas alfa-4/beta-7

[0136] Los ejemplos de antagonistas de integrina alfa-4/beta-7 incluyen PTG-100, TRK-170, abrilumab, etrolizumab, carotegrast metil y vedolizumab.

Anticuerpos de VIH, anticuerpos biespecíficos y proteínas terapéuticas "similares a anticuerpos "

[0137] Los ejemplos de anticuerpos de VIH, anticuerpos biespecíficos y proteínas terapéuticas "similares a anticuerpos" incluyen DARTs®, DUOBODIES®, BITES®, XmAbs®, TandAbs®, Fab derivados, anticuerpos biespecíficos, anticuerpos triespecíficos, anticuerpos multivalentes, bNAbs (anticuerpos del VIH ampliamente neutralizantes), BMS-936559, TMB-360 y aquellos dirigidos contra el VIH gp120 o gp41, moléculas reclutadoras de anticuerpos dirigidas contra el VIH, anticuerpos monoclonales anti-CD63, CD3 biespecíficos anticuerpos, anticuerpos biespecíficos CD16, anticuerpos anti-GB virus C, anti-GP120/CD4, anticuerpos biespecíficos CCR5, anticuerpos de dominio único anti-Nef, anticuerpos anti-

Rev, anticuerpos anti-CD18 derivados de camélidos, anti-ICAM-1 derivados de camélidos anticuerpos, DCVax-001, anticuerpos dirigidos contra gp140, anticuerpos terapéuticos contra el VIH basados en gp41, mAbs humanos recombinantes (PGT-121), ibalizumab, Immuglo y MB-66.

[0138] Los ejemplos de aquellos que se dirigen al VIH de tal manera incluyen bavituximab, UB-421, C2F5, 2G12, C4E10, C2F5+C2G12+C4E10, 8ANC195, 3BNC117, 3BNC117-LS, 3BNC60, 10-1074, 10-1074-LS, GS-9722, DH411-2, PGT145, PGT121, PGT-151, PGT-133, MDX010 (ipilimumab), DH511, N6, N6LS, N49P6, N49P7, N49P9, N49P11, VRC01 VRC-01-LS, PGDM1400, A32, 7B2, 10E8, 10E8VLS, 3810109, 10E8v4, CAP256-VRC26.25, DRVIA7, SAR-441236, VRC-07-523, VRC07-523LS, VRC-HIVMAB080-00-AB, VRC-HIVMAB060-00-AB, P2G12 y VRC07. Los ejemplos de anticuerpos biespecíficos contra el VIH incluyen biespecíficos contra el MGD014 y TMB.

[0139] Ejemplo de bNAbs administrados *in vivo* tales como AAV8-VRC07; ARNm que codifica el anticuerpo anti-VIH VRC01.

Potenciadores farmacocinéticos

[0140] Los ejemplos de potenciadores farmacocinéticos incluyen cobicistat y ritonavir.

Agentes terapéuticos adicionales

[0141] Ejemplos de agentes terapéuticos adicionales incluyen los compuestos descritos en WO 2004/096286 (Gilead Sciences), WO 2006/015261 (Gilead Sciences), WO 2006/110157 (Gilead Sciences), WO 2012/003497 (Gilead Sciences) Sciences), WO 2012/003498 (Gilead Sciences), WO 2012/145728 (Gilead Sciences), WO 2013/006738 (Gilead Sciences), WO 2013/159064 (Gilead Sciences), WO 2014/100323 (Gilead Sciences), EE. UU. 2013 /0165489 (Universidad de Pensilvania), US 2014/0221378 (Japan Tobacco), US 2014/0221380 (Japan Tobacco), WO 2009/062285 (Boehringer Ingelheim), WO 2010/130034 (Boehringer Ingelheim), WO 2013/006792 (Pharma Resources), US 20140221356 (Gilead Sciences), US 20100143301 (Gilead Sciences), WO 2013/091096 (Boehringer Ingelheim), WO 2018/145021 (Gilead Sciences) y WO2017/106346 (Gilead Sciences).

Vacunas contra el VIH

[0142] Los ejemplos de vacunas contra el VIH incluyen vacunas peptídicas, vacunas de proteínas de subunidades recombinantes, vacunas de vectores vivos, vacunas de ADN, vacunas peptídicas derivadas de CD4, combinaciones de vacunas, rgp120 (AIDSVAX), ALVAC HIV (vCP1521)/AIDSVAX B/E (gp120) (RV144), vacuna monomérica gp120 VIH subtipo C, Remune, ITV-1, Contre Vir, Ad5-ENVA-48, DCVax-001 (CDX-2401), Vacc-4x, Vacc-C5, VAC-3S, multiclade Adenovirus-5 recombinante de ADN (rAd5), vacuna rAd5 gag-pol env A/B/C, Pennvax-G, Pennvax-G/MVA-CMDR, vacuna HIV-TriMix-mRNA, HIV-LAMP-vax, Ad35, Ad35- GRIN, NAcGM3/VSSP ISA-51, vacunas con adyuvante poli-ICLC, TatImmune, GTU-multiHIV (FIT-06), gp140[delta]V2.TV1+MF-59, vacuna rVSVIN HIV gag, vacuna SeV-Gag, AT- 20, DNK-4, ad35-Grin/ENV, TBC-M4, HIVAX, HIVAX-2, NYVAC-HIV-PT1, NYVAC-HIV-PT4, DNA-HIV-PT123, rAAV1-PG9DP, GOVX-B11, GOVX- B21, TVI-HIV, Ad-4 (Ad4-env Clade C+Ad4-mGag), Paxvax, EN41-UGR^{7}C, EN41-FPA2, PreVaxTat, AE-H, MYM-V101, CombiHIVvac, ADVAX, MYM-V201, MVA -CMDR, ADN-Ad5 gag/pol/ nef/nev (HVTN505), MVATG-17401, ETV-01, CDX-1401, rcAD26.MOS1.HIV-Env, vacuna Ad26.Mod.HIV, vacuna Ad26.Mod.HIV + mosaico MVA + gp140, AGS-004, AVX-101, AVX-201, PEP-6409, SAV-001, ThV-01, TL-01, TUTI-16, VGX-3300, IHV-001 y vacunas de partículas similares a virus como la vacuna de pseudovirión, CombiVICHvac, vacuna de fusión LFn-p24 B/C, vacuna de ADN basada en GTU, vacuna de ADN gag/pol/nef/env del VIH, vacuna anti-TAT del VIH, vacuna de polipéptidos conjugados, vacunas de células dendríticas, vacuna de ADN basada en gag, GI-2010, Vacuna contra el VIH gp41, vacuna contra el VIH (adyuvante PIKA), vacunas de péptidos híbridos con epítopo I i-key/MHC clase II, ITV-2, ITV-3, ITV-4, LIPO-5, vacuna Env multiclado, vacuna MVA, Pennvax-GP, vacuna gag de VIH con vector de HCMV deficiente en pp71, vacuna de péptido recombinante (infección por VIH), NCI, vacuna contra el VIH rgp160, vacuna contra el VIH RNActive, SCB-703, vacuna Tat Oyi, TBC-M4, vacuna terapéutica contra el VIH, UBI HIV gp120, Vacc- 4x + romidepsina, variante de vacuna polipeptídica gp120, vacuna rAd5 gagpol env A/B/C, DNA.HTI y MVA.HTI, VRC -HIVDNA016-00-VP + VRC-HIVADV014-00-VP, INO-6145, JNJ-9220, gp145 C.6980; Vacuna basada en eOD-GT8 60mer, PD-201401, vacuna de ADN env (A, B, C, A/E)/gag (C), vacuna de proteína gp120 (A,B,C,A/E), PDPHV-201401, Ad4-EnvCN54, EnvSeq-1 Envs vacuna contra el VIH (con adyuvante GLA-SE), HIV p24gag pri, vacuna de ADN plasmídico me-boost, inmunoterapias basadas en vectores de arenavirus (Vaxwave, TheraT), régimen de vacunas contra el VIH MVA-BN, UBI HIV gp120, vacunas profilácticas basadas en ARNm y TBL-1203HI,

Terapia de combinación de VIH

[0143] En una forma de realización particular, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con uno, dos, tres, cuatro o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados de ATRIPLA® (efavirenz, tenofovir disoproxil fumarato y emtricitabina); COMPLERA° (EVIPLERA®; rilpivirina, tenofovir disoproxil fumarato y emtricitabina); STRIBILD® (elvitegravir, cobicistat, tenofovir disoproxil fumarato y emtricitabina); TRUVADA® (tenofovir disoproxil fumarato y emtricitabina; TDF +FTC); DESCOVY® (tenofovir alafenamida y emtricitabina); ODEFSEY® (tenofovir alafenamida, emtricitabina y rilpivirina); GENVOYA® (tenofovir alafenamida, emtricitabina, cobicistat y elvitegravir); adefovir; adefovir dipivoxil; cobicistat; emtricitabina; tenofovir;

tenofovir disoproxilo; fumarato de disoproxilo de tenofovir; tenofovir alafenamida; hemifumarato de tenofovir alafenamida; TRIUMEQ® (dolutegravir, abacavir y lamivudina); dolutegravir, sulfato de abacavir y lamivudina; raltegravir; raltegravir y lamivudina; maraviroc; enfuvirtida; ALUVIA® (KALETRA®; lopinavir y ritonavir); COMBIVIR® (zidovudina y lamivudina; AZT+3TC); EPZICOM® (LIVEXA®; sulfato de abacavir y lamivudina; ABC+3TC); TRIZIVIR® (sulfato de abacavir, zidovudina y lamivudina; ABC+AZT+3TC); rilpivirina; clorhidrato de rilpivirina; sulfato de atazanavir y cobicistat; atazanavir y cobicistat; darunavir y cobicistat; atazanavir; sulfato de atazanavir; dolutegravir; elvitegravir; ritonavir; sulfato de atazanavir y ritonavir; darunavir; lamivudina; prolastina; fosamprenavir; fosamprenavir cálcico efavirenz; etravirina; nelfinavir; mesilato de nelfinavir; interferón; didanosina; estavudina; indinavir; sulfato de indinavir; tenofovir y lamivudina; zidovudina; nevirapina; saquinavir; mesilato de saquinavir; aldesleukina; zalcitabina; tipranavir; amprenavir; delavirdina; mesilato de delavirdina; Radha-108 (receptol); lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato; efavirenz, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato; fosfazida; lamivudina, nevirapina y zidovudina; abacavir; y sulfato de abacavir.

[0144] Un experto en la técnica apreciará que los agentes terapéuticos adicionales enumerados anteriormente pueden incluirse en más de una de las clases enumeradas anteriormente. Las clases particulares no pretenden limitar la funcionalidad de los compuestos enumerados en esas clases.

[0145] En una forma de realización específica, un compuesto descrito en el presente documento, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, se combina con un nucleósido o nucleótido inhibidor de la transcriptasa inversa del VIH. En una forma de realización específica, un compuesto descrito en el presente documento, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, se combina con un nucleósido o nucleótido inhibidor de la transcriptasa inversa del VIH y un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa del VIH. En otra forma de realización específica, un compuesto descrito en el presente documento, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, se combina con un nucleósido o nucleótido inhibidor de la transcriptasa inversa del VIH y un compuesto inhibidor de la proteasa del VIH. En una forma de realización adicional, un compuesto descrito en el presente documento, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, se combina con un nucleósido o nucleótido inhibidor de la transcriptasa inversa del VIH, un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa del VIH y un potenciador farmacocinético. En ciertas formas de realización, un compuesto descrito en el presente documento, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, se combina con al menos un nucleósido inhibidor de la transcriptasa inversa del VIH, un inhibidor de la integrasa y un potenciador farmacocinético. En otra forma de realización, un compuesto descrito en el presente documento, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, se combina con dos nucleósidos o nucleótidos inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH. En una forma de realización específica, un compuesto descrito en el presente documento, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, se combina con un nucleósido o nucleótido inhibidor de la transcriptasa inversa del VIH y un inhibidor de la cápside del VIH o un inhibidor de la polimerización de la cápside del VIH. En una forma de realización específica, un compuesto descrito en el presente documento, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, se combina con un inhibidor de la cápside del VIH o un inhibidor de la polimerización de la cápside del VIH. En una forma de realización específica, un compuesto descrito en el presente documento, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, se combina con uno, dos, tres o cuatro bNAb de VIH. En una forma de realización específica, un compuesto descrito en el presente documento, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, se combina con uno, dos, tres o cuatro bNAb de VIH y un inhibidor de la cápside del VIH o un inhibidor de la polimerización de la cápside del VIH. En una forma de realización específica, un compuesto descrito en el presente documento, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, se combina con uno, dos, tres o cuatro bNAb de VIH, un inhibidor de la cápside del VIH o un inhibidor de la polimerización de la cápside del VIH, y un nucleósido o nucleótido del VIH inhibidor de la polimerización inversa. transcriptasa.

[0146] Un compuesto como se describe en el presente documento (p. ej., cualquier compuesto de fórmula **I**) se puede combinar con uno, dos, tres o cuatro agentes terapéuticos adicionales en cualquier cantidad de dosificación del compuesto de fórmula **I** (p. ej., de 1 mg a 500 mg de compuesto).

[0147] En una forma de realización, se proporcionan kits que comprenden un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más *(p. ej.,* uno, dos, tres, uno o dos, o uno a tres) agentes terapéuticos adicionales.

[0148] En una forma de realización, el agente o agentes terapéuticos adicionales del kit es un agente anti-VIH, seleccionado de inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos o no nucleótidos del VIH, inhibidores de la transcriptasa inversa nucleósidos o nucleótidos del VIH., inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de la integrasa del sitio no catalítico (o alostérico) del VIH, inhibidores de la entrada del VIH, inhibidores de la maduración del VIH, inmunomoduladores, agentes inmunoterapéuticos, conjugados de anticuerpos y fármacos, modificadores de genes, editores de genes (como CRISPR/Cas9, nucleasas con dedos de zinc, nucleasas autodirigidas, nucleasas sintéticas, TALEN), terapias celulares (como el receptor de antígeno quimérico de células T, CAR-T y receptores de células T modificados genéticamente, TCR-T, terapias de células T autólogas), compuestos que se dirigen a la cápside del VIH, latencia agentes de inversión, inhibidores de la polimerización de la cápside, bNAb del VIH, terapias basadas en el sistema inmunitario, inhibidores de la fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K), anticuerpos contra el VIH, anticuerpos contra el VIH ampliamente neutralizantes, anticuerpos biespecíficos y proteínas terapéuticas "similares a anticuerpos", inhibidores de la proteína de matriz p17 del VIH, antagonistas de IL-13, moduladores de peptidil-prolil cis-trans isomerasa A, inhibidores de la proteína disulfuro isomerasa, antagonistas del receptor del complemento C5a, inhibidor de la ADN metiltransferasa, moduladores del gen vif del VIH, Vif antagonistas de la dimerización, inhibidores del

factor de infectividad viral del VIH, inhibidores de la proteína TAT, moduladores Nef del VIH, moduladores de la tirosina quinasa Hck, inhibidores de la quinasa-3 de linaje mixto (MLK-3), inhibidores del empalme del VIH, inhibidores de la proteína Rev, antagonistas de la integrina, inhibidores de la nucleoproteína, factor de empalme moduladores, moduladores de la proteína 1 que contiene el dominio COMM, inhibidores de la ribonucleasa H del VIH, moduladores de la retrociclina, inhibidores de la CDK-9, inhibidores de la no integrina 1 que captura la ICAM-3 dendrítica, inhibidores de la proteína GAG del VIH, inhibidores de la proteína POL del VIH, moduladores del factor H del complemento, inhibidores de la ubiquitina ligasa, Inhibidores de la desoxicitidina cinasa, inhibidores de la cinasa dependiente de ciclina, estimuladores de la proproteína convertasa PC9, dependencia de ATP Inhibidores de la RNA helicasa DDX3X, inhibidores del complejo cebador de transcriptasa inversa, inhibidores de G6PD y NADH-oxidasa, potenciadores farmacocinéticos, terapia génica del VIH, vacunas contra el VIH y combinaciones de los mismos.

[0149] En algunas formas de realización, el agente o agentes terapéuticos adicionales del kit se seleccionan de fármacos combinados para el VIH, otros fármacos para el tratamiento del VIH, inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, sitios no catalíticos del VIH (o alostéricos) inhibidores de la integrasa, inhibidores de la entrada (fusión) del VIH, inhibidores de la maduración del VIH, agentes reversores de la latencia, inhibidores de la cápside, terapias basadas en el sistema inmunitario, inhibidores de PI3K, anticuerpos contra el VIH y anticuerpos biespecíficos, y proteínas terapéuticas "similares a anticuerpos" y combinaciones de los mismos.

[0150] En una forma de realización específica, el kit incluye un compuesto descrito en el presente documento, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y un nucleósido o nucleótido inhibidor de la transcriptasa inversa del VIH. En una forma de realización específica, el kit incluye un compuesto descrito en el presente documento, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y un nucleósido o nucleótido inhibidor de la transcriptasa inversa del VIH y un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa del VIH. En otra forma de realización específica, el kit incluye un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un nucleósido o nucleótido inhibidor de la transcriptasa inversa del VIH, y un compuesto inhibidor de la proteasa del VIH. En una forma de realización adicional, el kit incluye un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un nucleósido o nucleótido inhibidor de la transcriptasa inversa del VIH, un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa del VIH y un potenciador farmacocinético. En ciertas formas de realización, el kit incluye un compuesto descrito en el presente documento, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, al menos un nucleósido inhibidor de la transcriptasa inversa del VIH, un inhibidor de la integrasa y un potenciador farmacocinético. En otra forma de realización, el kit incluye un compuesto descrito en el presente documento, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y dos nucleósidos o nucleótidos inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH. En una forma de realización específica, el kit incluye un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un nucleósido o nucleótido inhibidor de la transcriptasa inversa del VIH y un inhibidor de la cápside del VIH o un inhibidor de la polimerización de la cápside del VIH. En una forma de realización específica, el kit incluye un compuesto descrito en el presente documento, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y un inhibidor de la cápside del VIH o un inhibidor de la polimerización de la cápside del VIH. En una forma de realización específica, el kit incluye un compuesto descrito en el presente documento, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y uno, dos, tres o cuatro bNAb de VIH. En una forma de realización específica, el kit incluye un compuesto descrito en el presente documento, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, uno, dos, tres o cuatro bNAb de VIH y un inhibidor de la cápside del VIH o un inhibidor de la polimerización de la cápside del VIH. En una forma de realización específica, el kit incluye un compuesto descrito en el presente documento, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, uno, dos, tres o cuatro bNAb de VIH, un inhibidor de la cápside del VIH o un inhibidor de la polimerización de la cápside del VIH, y un nucleósido o nucleótido inhibidor de la polimerización inversa del VIH. transcriptasa.

Terapia combinada de control de la natalidad (anticonceptiva)

[0151] Los agentes terapéuticos utilizados para el control de la natalidad (anticonceptivo) incluyen acetato de ciproterona, desogestrel, dienogest, drospirenona, valerato de estradiol, etinilestradiol, etinodiol, etonogestrel, levomefolato, levonorgestrel, linestrenol, acetato de medroxiprogesterona, mestranol, mifepristona, misoprostol, acetato de nomegestrol, norelgestromina, noretindrona, noretinodrel, norgestimato, ormeloxifeno, acetato de segestersona, acetato de ulipristal y cualquier combinación de los mismos.

Terapia génica y terapia celular

[0152] La terapia génica y la terapia celular incluyen la modificación genética para silenciar un gen; enfoques genéticos para matar directamente las células infectadas; la infusión de células inmunitarias diseñadas para reemplazar la mayor parte del propio sistema inmunitario del paciente para mejorar la respuesta inmunitaria a las células infectadas, o activar el propio sistema inmunitario del paciente para eliminar las células infectadas, o encontrar y eliminar las células infectadas; y enfoques genéticos para modificar la actividad celular para alterar aún más la respuesta inmune endógena contra la infección.

Ejemplos de terapia con células dendríticas incluyen AGS-004.

Ejemplo de fármacos que editan el gen CCR5, como SB-728T

Ejemplo de inhibidores del gen CCR5, como Cal-1

C34-CCR5/C34-CXCR4 que expresan células T positivas para CD4

Terapia de células T autólogas transducidas con AGT-103

Terapia génica AAV-eCD4-Ig

Editores de genes

[0153] El sistema de edición del genoma se selecciona del grupo que consiste en: un sistema CRISPR/Cas9, un sistema de nucleasa con dedos de zinc, un sistema TALEN, un sistema de endonucleasas de localización y un sistema de meganucleasa.

[0154] Los ejemplos de sistemas CRISPR/Cas9 dirigidos al VIH incluyen EBT-101.

Terapia de células CAR-T

[0155] Una población de células efectoras inmunitarias diseñadas para expresar un receptor de antígeno quimérico (CAR), en el que CAR comprende un dominio de unión a antígeno de VIH. El antígeno del VIH incluye una proteína de la cubierta del VIH o una porción de la misma, gp120 o una porción de la misma, un sitio de unión de CD4 en gp120, el sitio de unión inducido por CD4 en gp120, N glicano en gp120, la V2 de gp120, la región proximal de la membrana en gp41. La célula efectora inmunitaria es una célula T o una célula NK. En algunos realizaciones, la célula T es una célula T CD4+, una célula T CD8+ o una combinación de las mismas. Las células pueden ser autólogas o alogénicas.

[0156] Los ejemplos de CAR-T de VIH incluyen VC-CAR-T, terapia celular anti-CD4 CART, células madre hematopoyéticas autólogas modificadas genéticamente para expresar un CD4 CAR y el péptido C46.

Terapia con células TCR-T

[0157] Las células TCR-T se modifican para dirigirse a los péptidos derivados del VIH presentes en la superficie de las células infectadas por virus.

Terapia de acción prolongada contra el VIH

[0158] Los ejemplos de fármacos que se están desarrollando como regímenes de acción prolongada incluyen cabotegravir, rilpivirina, cualquier integrasa LA, VM-1500 LAI, maraviroc (LAI), implante de tenofovir, implante MK-8591, doravirina, raltegravir y dolutegravir de acción prolongada.

[0159] En ciertas formas de realización, cuando un compuesto descrito en el presente documento se combina con uno, dos, tres o cuatro 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.

Vías de administración

[0160] El compuesto de fórmula **I,** o una de sus sales farmacéuticamente aceptables (también denominado en el presente documento ingrediente activo) puede administrarse por cualquier vía apropiada para la afección a tratar. Las rutas adecuadas incluyen oral, rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), transdérmica, vaginal y parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa, intradérmica, intratecal y epidural) y similares. Se apreciará que una ruta adecuada puede variar con, por ejemplo, la condición del receptor. En ciertas formas de realización, los compuestos descritos se pueden dosificar por vía parenteral. En ciertas formas de realización, los compuestos descritos se pueden dosificar por vía intravenosa, subcutánea o intramuscular. En determinadas formas de realización, los compuestos descritos están biodisponibles por vía oral y se pueden dosificar por vía oral.

[0161] En algunas formas de realización, el compuesto de fórmula **I,** o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, se administra con una jeringa adecuada para la administración del compuesto. En algunas formas de realización, la jeringa es desechable. En algunas formas de realización, la jeringa es reutilizable. En algunas formas de realización, la jeringa se carga previamente con el compuesto de fórmula **I,** o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

[0162] En algunas formas de realización, el compuesto de fórmula **I,** o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra con un autoinyector que comprende una jeringa. En algunas formas de realización, la jeringa es desechable. En algunas formas de realización, la jeringa es reutilizable. En algunas formas de realización, la jeringa se carga previamente con el compuesto de fórmula **I** o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Régimen de dosificación

[0163] En algunas formas de realización, el compuesto, tal como un compuesto de fórmula **I,** o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, se administra a un sujeto de acuerdo con un régimen de dosificación eficaz durante un período de tiempo o duración deseado, tal como al menos una vez al día, al menos una vez a la semana, al menos una vez al mes, al menos una vez cada 2 meses, al menos una vez cada 3 meses, al menos una vez cada 4 meses, al menos una vez cada 6 meses, o al menos una vez cada 12 meses o más. En algunas formas de realización, el compuesto se administra en un horario diario o intermitente. En algunas formas de realización, el compuesto se administra en un horario semanal. En algunas formas de realización, el compuesto se administra en un horario mensual. En algunas formas de realización, el compuesto se administra cada dos meses. En algunas formas de realización, el compuesto se administra cada tres meses. En algunas formas de realización, el compuesto se administra cada cuatro meses. En algunas formas de realización, el compuesto se administra cada cinco meses. En algunas formas de realización, el compuesto se administra cada 6 meses.

[0164] En algunas formas de realización, el compuesto, tal como un compuesto de fórmula **I,** o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra por vía subcutánea o intramuscular a un sujeto al menos aproximadamente una vez al mes. En algunas formas de realización, el compuesto *(p. ej.,* un compuesto de fórmula **I,** o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) se administra por vía subcutánea o intramuscular a un sujeto al menos una vez cada 2 meses o al menos una vez cada 3 meses, o al menos aproximadamente una vez cada 4 meses, o al menos una vez cada 6 meses. En algunas formas de realización, el compuesto *(p. ej.,* un compuesto de fórmula **I** o una de sus sales farmacéuticamente aceptables) se administra por vía subcutánea a un sujeto al menos aproximadamente una vez al mes. En algunas formas de realización, el compuesto *(p. ej.,* un compuesto de fórmula **I** o una de sus sales farmacéuticamente aceptables) se administra por vía subcutánea a un sujeto al menos aproximadamente una vez cada 2 meses. En algunas formas de realización, el compuesto *(p. ej.,* un compuesto de fórmula **I** o una de sus sales farmacéuticamente aceptables) se administra por vía subcutánea a un sujeto al menos aproximadamente una vez cada 3 meses.

[0165] En algunas formas de realización, la dosificación o frecuencia de dosificación de un compuesto de fórmula **I,** o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, se ajusta durante el curso del tratamiento, según el criterio del médico que lo administra.

[0166] En algunas formas de realización, un compuesto como se describe en el presente documento *(p. ej.,* un compuesto de fórmula I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables puede administrarse en una cantidad de dosificación que sea eficaz. Por ejemplo, la cantidad de dosificación puede ser de 1 mg a 1000 mg de compuesto.

[0167] En algunas formas de realización, los métodos descritos en el presente documento comprenden la administración impulsada por eventos del compuesto de fórmula **I,** o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, al sujeto.

[0168] Como se usa en el presente documento, los términos "impulsado por eventos" y "administración impulsada por eventos" se refieren a la administración del compuesto de fórmula **I,** o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, (1) antes de un evento *(p. ej.,* 2 horas, 1 día, 2 días, 5 días o 7 o más días antes del evento) que expondría al individuo al VIH (o que de otro modo aumentaría el riesgo del individuo de contraer el VIH); y/o (2) durante un evento (o más de un evento recurrente) que expondría al individuo al VIH (o que de otro modo aumentaría el riesgo del individuo de contraer el VIH); y/o (3) después de un evento (o después del evento final en una serie de eventos recurrentes) que expondría al individuo al VIH (o que de otro modo aumentaría el riesgo del individuo de contraer el VIH). En algunas formas de realización, la administración impulsada por eventos se realiza antes de la exposición del sujeto al VIH. En algunas formas de realización, la administración impulsada por eventos se realiza después de la exposición del sujeto al VIH. En algunas formas de realización, la administración impulsada por eventos se realiza antes de la exposición del sujeto al VIH y después de la exposición del sujeto al VIH.

[0169] En algunas formas de realización, el compuesto de fórmula **I,** o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, se administra antes de la exposición del sujeto al VIH.

[0170] Un ejemplo de régimen de dosificación dirigido por eventos incluye la administración del compuesto de fórmula **I,** o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, dentro de las 24 a 2 horas previas a la exposición al VIH (p. *ej.*, primera actividad sexual con una pareja sexual que se sabe que es VIH positivo, incluidas las relaciones sexuales), seguido de la administración del compuesto de fórmula **I,** o una sal farmacéuticamente aceptable, cada 24 horas durante el período de exposición (*p. ej.,* actividad sexual con una pareja sexual que se sabe que es VIH positivo), seguido de una administración adicional del compuesto de fórmula **I,** o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, después de la última exposición (*p. ej.,* actividad sexual con una pareja sexual que se sabe que es VIH positiva), y una última administración del compuesto de fórmula **I,** o una sal farmacéuticamente aceptable. sal aceptable del mismo, 24 horas después.

[0171] Otro ejemplo de un régimen de dosificación basado en eventos incluye la administración del compuesto de fórmula **I,** o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, dentro de las 24 horas antes de la exposición al VIH (*p. ej.,* actividad sexual con una pareja sexual que se sabe que es VIH positiva), luego la administración diaria durante el período de exposición (*p. ej.,* actividad sexual con una pareja sexual que se sabe que es VIH positiva, incluida la última relación sexual), seguida de una última administración aproximadamente 24 horas después de la última exposición (que puede ser un aumento de la dosis, como una dosis doble).

[0172] En ciertas formas de realización, por ejemplo, cuando se administra como PrEP, el compuesto de fórmula **I,** o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, se administra diariamente. En ciertas formas de realización, por ejemplo, cuando se administra como PrEP dirigida por eventos, el compuesto de fórmula **I,** o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, se administra de 1 hora a 10 días, de 1 hora a 7 días, de 1 hora a 5 días, de 1 a 72 horas, 1 a 48 horas, 1 a 24 horas o 12 a 12 horas antes de un evento que aumentaría el riesgo del individuo de contraer el VIH (*p. ej.,* antes de tener relaciones sexuales u otra exposición al virus del VIH). En algunas formas de realización, el compuesto de fórmula **I,** o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, se administra dentro de los 10 días, 7 días, 5 días, 72 horas, 60 horas, 48 horas, 24 horas, 12 horas, 9 horas, 6 horas, 4 horas, 3 horas, 2 horas o 1 hora antes de un evento que aumentaría el riesgo del individuo de contraer el VIH *(p. ej.,* antes de tener relaciones sexuales u otra exposición al virus del VIH). En ciertas formas de realización, cuando el compuesto de fórmula **I,** o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra antes de un evento (*p. ej.,* se administra antes del evento) que aumentaría el riesgo del individuo de contraer el VIH, se administra diariamente antes del evento (*p. ej.,* actividad sexual). En ciertas formas de realización, cuando el compuesto de fórmula **I,** o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, se administra antes de un evento que aumentaría el riesgo del individuo de contraer el VIH, se administra de una a tres veces antes del evento.

[0173] En algunas formas de realización, por ejemplo, cuando se administra como parte de un régimen de PrEP dirigido por eventos, el compuesto de fórmula **I,** o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, se administra durante el tiempo de exposición al VIH. En determinadas formas de realización en las que el compuesto de fórmula **I,** se administra antes de la exposición, el compuesto de fórmula **I,** o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, se administra diariamente *(p. ej.,* como una dosis única) durante el tiempo de exposición al VIH (*p. ej.,* durante el período de tiempo de actividad sexual con una pareja sexual que se sabe que es VIH positiva). En algunas formas de realización, el compuesto de fórmula **I,** o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, se administra diariamente *(p. ej.,* durante 1 a 7 días) después de la exposición final al VIH *(p. ej.,* después de un período de actividad sexual con una pareja sexual que se sabe que es VIH positivo). En algunas formas de realización, la administración continúa durante 1 o 2 días después de la exposición final al VIH.

[0174] Se pueden encontrar ejemplos adicionales de PrEP y/o PEP, por ejemplo, en el resumen del ensayo clínico titulado "Profilaxis previa a la exposición antirretroviral bajo demanda para la infección por VIH en hombres que tienen sexo con hombres" (N.º de ensayo clínico NCT01473472); el resumen del ensayo clínico titulado "Prevención del VIH en Île-de-France" (Estudios clínicos n.° NCT03113123), y en Molina, et al. N. ingl. J.Med. 2015, 353:2237-2246.

[0175] En algunas formas de realización, los métodos para reducir el riesgo de contraer el VIH *(p. ej.,* VIH-1 y/o VIH-2) comprenden la administración del compuesto de fórmula **I,** o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en combinación con prácticas sexuales. En ciertas formas de realización, los métodos para reducir el riesgo de contraer el VIH *(p. ej.,* VIH-1 y/o VIH-2) comprenden la administración a un individuo con riesgo de contraer el VIH. Los ejemplos de personas con alto riesgo de contraer el VIH incluyen, entre otros, una persona con riesgo de transmisión sexual del VIH.

[0176] En algunas formas de realización, la reducción del riesgo de contraer el VIH es de al menos aproximadamente un 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % o 95 %. En algunas formas de realización, la reducción del riesgo de contraer el VIH es de al menos un 75 %. En algunas formas de realización, la reducción del riesgo de contraer el VIH es aproximadamente del 80 %, 85 % o 90 %.

Formulación

[0177] Las formulaciones adecuadas para la administración parenteral incluyen soluciones de inyección estériles acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor previsto; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. En determinadas formas de realización, la suspensión es una microsuspensión. En determinadas formas de realización, la suspensión es una nanosuspensión.

[0178] En algunas formas de realización, las formulaciones adecuadas para administración parenteral (*p. ej.,* administración intramuscular (IM) y subcutánea (SC)) incluirán uno o más excipientes. Los excipientes deben ser compatibles con los demás ingredientes de la formulación y fisiológicamente inocuos para el receptor de la misma. Los expertos en la técnica de la formulación parenteral conocen bien los ejemplos de excipientes adecuados y se pueden encontrar, por ejemplo, en Handbook of Pharmaceutical Excipients (eds. Rowe, Sheskey & Quinn), 6ª edición 2009.

[0179] En ciertas formas de realización, el ingrediente activo (*p. ej.,* un compuesto de fórmula **I)** está presente como un ácido libre.

[0180] En ciertas formas de realización, la composición farmacéutica descrita en el presente documento es una formulación parenteral. En determinadas formas de realización, la formulación se administra por vía subcutánea a un sujeto que lo necesite. En determinadas formas de realización, la formulación se administra por vía intramuscular a un sujeto que lo necesite.

[0181] La cantidad de ingrediente activo que se puede combinar con los ingredientes inactivos para producir una forma

de dosificación puede variar según el sujeto de tratamiento previsto y el modo particular de administración. Por ejemplo, en algunas formas de realización, una forma de dosificación para administración oral a seres humanos puede contener aproximadamente de 1 a 1000 mg de material activo formulado con una cantidad apropiada y conveniente de material portador (*p. ej.,* ingrediente inactivo o material excipiente). En ciertas formas de realización, el material de soporte varía desde alrededor del 5 hasta alrededor del 95% de las composiciones totales (peso: peso).

[0182] Debe entenderse que, además de los ingredientes particularmente mencionados anteriormente, las composiciones de estas formas de realización pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica teniendo en cuenta el tipo de composición en cuestión, por ejemplo, aquellos adecuados para la administración oral pueden incluir agentes saborizantes.

Abreviaturas

[0183] Las abreviaturas, tal como se utilizan en el presente documento, tienen los significados respectivos de la siguiente manera:

ACN	acetonitrilo
ac.	acuoso
AXI	intercambio isocrático aniónico
AZ-H	amilosa tris(3-cloro-4-metilfenilcarbamato)
AZT	azidotimidina o zidovudina
atm	atmósferas
Bn	bencilo ampliamente neutralizante
bNAbs	anticuerpos del VIH dicarbonato
Boc o BOC	*terc*-butoxicarbonilo
Boc_2O	dicarbonato de di-*terc*-butilo
Cbz	benciloxicarbonilo
CbzCl o Cbz-Cl	cloroformiato de bencilo
Cp	ciclopentadienilo
CC_{50}	50% de concentración citotóxica
CCM	medio de cultivo celular
Cp_2TiMe_2	dimetiltitatanoceno o bis(ciclopentadienil)dimetiltitanio o reactivo de Petasis
DBU	1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno
DCE	dicloroetano
MCD	diclorometano
dd	doblete de dobletes
ddd	doblete de doblete de dobletes
dddd	doblete de doblete de doblete de dobletes
ddq	doblete de doblete de cuartetos
ddt	doblete de doblete de tripletes
DIPEA	*N,N*-diisopropiletilamina
DMF	dimetilformamida

DMP	Peryodinano Dess Martin
DMSO	dimetilsulfóxido
dpm	dipivaloilmetanato o 2,2,6,6-tetrametil-3,5-heptanodionato
dq	doblete de cuartetos
dt	doblete de tripletes
dtd	doblete de triplete de dobletes
CE_{50}	mitad de la concentración efectiva máxima
Et	retilo
Et_2O	dietil éter
Et_3N	trietilamina
EtOAc	acetato de etilo
EtOH	etanol
FBS	suero bovino fetal (medio de cultivo)
Gen	Generación
Grubbs Gen 1	Grubbs Catalyst™ 1ª generación
H	hora(s)
HATU	Hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio
HPLC	cromatografía líquida de alta presión
SA	suero humano
Hz	hercios
IA	tris(3,5-dimetilfenilcarbamato) de amilosa
IB	tris(3,5-dimetilfenilcarbamato) de celulosa
IPA	alcohol isopropílico
LA	acción prolongada
LCMS o LC-EM	cromatografía líquida de espectrometría de masas
m	multiplete
M	Molar
Me	metilo
MeCN	acetonitrilo
MeI	yoduro de metilo
MeLi	metillitio
MeMgBr	bromuro de metilmagnesio
MeOH	metanol
Me_2S	sulfuro de dimetilo
Me_3SiCHN_2	(trimetilsilil)diazometano
MHz	megahercios
mín.	minuto(s)
mmol	milimol
µM	micromolar
mmol	micromol
mL	mililitro
$Mn(dpm)_3$	tris(dipivaloilmetanato)manganeso
EM	espectroscopia de masas
MT-4 o MT4	metalotioneína 4 línea de células T humanas
m/z	Masa a carga
N	Normal
RMN	resonancia magnética nuclear
OAc	acetato
OD-H	celulosa tris(3,5-dimetilfenilcarbamato)
p	penteto
PA	proteína ajustada
Ph	fenilo
PhCHO	benzaldehído
$PhSiH_3$	fenilsilano
ppm	partes por millón
prep.	Preparativo
q	cuarteto
qd	cuarteto de dobletes
rac	racémico
rel	(estereoquímica o configuración) relativa
RLuc	Renilla luciferasa o Renilla-luciferina 2-monooxigenasa
RP	fase inversa

RPMI	Roswell Park Memorial Institute (medio de cultivo)
TA o T.A.	temperatura ambiente
S	singlete
SFC	cromatografía de fluidos supercríticos
SGC	cromatografía de gases solvatantes
STAB	triacetoxiborohidruro de sodio
t	triplete
td	triplete de dobletes
tdd	triplete de doblete de dobletes
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
$Ti(OEt)_4$	titanio (IV) etóxido
TMS	trimetilsililo
TLR	receptor tipo toll
tt	triplete de tripletes
UV	ultravioleta
peso	peso

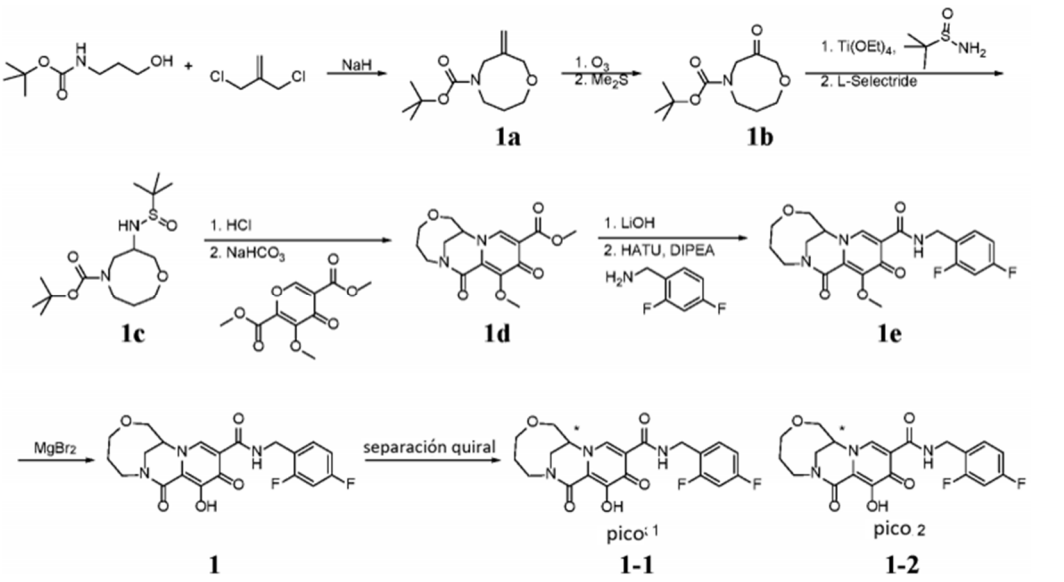
[0184] Los compuestos reivindicados son los compuestos 25, 25-1, 25-2, 26, 26-1, 26-2 y 35.

[0185] Los siguientes ejemplos se proporcionan con fines ilustrativos, no limitativos. Los compuestos distintos de los reivindicados se proporcionan como referencia.

EJEMPLOS

Ejemplo 1: Preparación de (S) y (R)-N-(2,4-difluorobencil)-13-hidroxi-1,12-dioxo-1,4,5,7,8,12-hexahidro-3H-2,8-metanopirido[1,2-d][1,4,7]oxadiazecina-11-carboxamida (1-1, 1-2):

[0186]



Síntesis de 3-metilen-1,5-oxazocano-5-carboxilato de terc-butilo (**1a**)**:**

[0187] Una solución de N-(3-hidroxipropil)carbamato de terc-butilo (1005,4 mg, 5,74 mmol) en DMF (20 ml) se agitó en un baño de hielo y sal mientras se añadía en porciones hidruro de sodio al 60 % en aceite mineral (~526 mg, 13,2 mmol). Después de agitar durante 30 minutos en el baño frío, se añadió 3-cloro-2-(clorometil)prop-1-eno (0,61 ml, 5,80 mmol) durante 15 minutos usando una jeringa. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se apagó lentamente mediante la adición de agua con hielo y se diluyó con agua (~100 ml) antes de extraer el producto con acetato de etilo (2 x ~100 ml). Después de lavar los extractos orgánicos con agua (~100-150 ml x 1), las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 0-70% en hexano para proporcionar el compuesto del título. EM (*m/z)* 171,74 $[M+H-C_4H_8]^+$.

Síntesis de 3-oxo-1,5-oxazocano-5-carboxilato de terc-butilo (**1b**)**:**

[0188] 3-metilen-1,5-oxazocano-5-carboxilato de terc-butilo (**1a,** 339 mg, 1,49 mmol) en metanol (10 ml) se agitó en un baño de -78 °C mientras se burbujeaba ozono a través de la mezcla hasta que apareció un color azul. Cuando apareció el color azul del ozono, se añadió sulfuro de dimetilo (5 mL) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La solución se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 0-100 % en hexano para proporcionar el compuesto del título. EM *(m/z)* 251,96 $[M+Na]^+$.

Síntesis de 3-((*terc*-butilsulfinil)amino)-1,5-oxazocano-5-carboxilato de terc-butilo (**1c***)***:**

[0189] Una solución de **1b** (315 mg, 1,38 mmol), rac-2-metilpropano-2-sulfinamida (170,3 mg, 1,41 mmol) y etóxido de titanio (IV) (0,59 ml, 2,81 mmol) en THF (5,5 ml) se sometieron a reflujo en un baño a 70 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se enfrió adicionalmente a aproximadamente -50 °C antes de agregar L-Selectride 1 M en THF (5,5 ml). Después de 30 min, la mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió nuevamente a 0 °C y se agregó metanol hasta que no hubo desprendimiento de gas. Se añadió salmuera a la solución con agitación vigorosa, la mezcla resultante se filtró a través de Celite® y los sólidos se lavaron con acetato de etilo. Después de extraer el filtrado con acetato de etilo (x 3), las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (x 1), se combinaron, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 50-100 % en hexano, seguido de metanol al 0-20 % en acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título. EM *(m/z)* 334,94 $[M+H]^+$.

Síntesis de 13-metoxi-1,12-dioxo-1,4,5,7,8,12-hexahidro-3H-2,8-metanopirido[1,2-d][1,4,7]oxadiazecina-11-carboxilato de metilo (**1d):**

[0190] Se agitó a temperatura ambiente una solución de **1c** (274 mg, 0,82 mmol) en diclorometano (2 ml) mientras se añadía HCl 4 N en dioxano (4 ml). Después de 1 h, la suspensión resultante se concentró y se secó durante la noche. Al matraz que contenía el residuo se añadieron 3-metoxi-4-oxo-4H-piran-2,5-dicarboxilato de dimetilo (242,5 mg, 1,00 mmol) y bicarbonato de sodio (278,4 mg, 3,31 mmol) en agua (1 ml) y metanol (3 mL) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 h y en un baño a 40 °C.

[0191] La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró y el residuo se disolvió en DMF acuoso, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (columna, Gemini 10µ C18 110A, AXI/; 250 x 21,2 mm) eluyendo 10-60 % de acetonitrilo (0,1 % TFA) en agua (0,1 % TFA) durante 20 minutos. Las fracciones combinadas se liofilizaron para proporcionar el compuesto del título. EM *(m/z)* 323,16 $[M+H]^+$.

Síntesis de N-(2,4-difluorobencil)-13-metoxi-1,12-dioxo-1,4,5,7,8,12-hexahidro-3H-2,8-metanopirido[1,2-d][1,4,7]oxadiazecina-11-carboxamida (**1e**):

[0192] A una solución de 13-metoxi-1,12-dioxo-1,4,5,7,8,12-hexahidro-3H-2,8-metanopirio[1,2-d][1,4,7]oxadiazecina-11-carboxilato de metilo (**1d,** 30,8 mg, 95,6 mmol) en metanol (0,5 ml) se añadió hidróxido de litio 1 N (0,2 ml) a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de acidificar la mezcla de reacción con HCl 1 N (~0,2 ml), la solución resultante se concentró a sequedad y se coevaporó con tolueno (x 3). Al residuo anterior se añadieron (2,4-difluorofenil)metanamina (26,1 mg, 182 µmol), 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio 3-óxido de hexafluorofosfato (HATU, 62,2 mg, 163,5 µmol) y DMF (1 ml) y se agitó a temperatura ambiente como N,N-diisopropiletilamina (0,1 ml, 574,1 mmol). Después de 1 h, la mezcla de reacción se disolvió en acetato de etilo y se lavó con solución saturada de cloruro de amonio (x 2), solución saturada de bicarbonato de sodio (x 2) y salmuera (x 1). Después de la ac. Las fracciones se extrajeron con acetato de etilo (x 1), las dos fracciones orgánicas se combinaron, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El residuo se disolvió en DMF, se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa (columna, Gemini 10µ C18 110A, AXI/; 250 x 21,2 mm) eluyendo con 10-60 % de acetonitrilo (0,1 % TFA) en agua (0,1 % TFA) durante 20 minutos. Las fracciones combinadas se liofilizaron para proporcionar el compuesto del título. EM (*m/z)* 434,22 $[M+H]^+$.

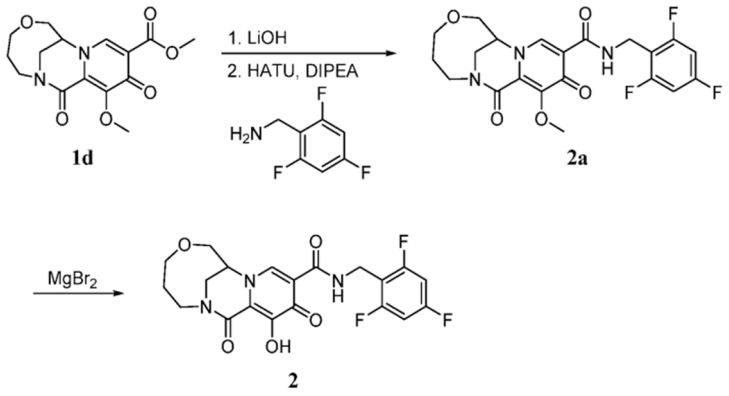
Síntesis de (rac), (*S) y* (*R)*-N-(2,4-difluorobencil)-13-hidroxi-1,12-dioxo-1,4,5,7,8,12-hexahidro-3H-2,8-metanopirido[1,2-d][1,4,7]oxadiazecina-11-carboxamida **(1, 1-1, 1-2):**

[0193] A una solución de N-(2,4-difluorobencil)-13-metoxi-1,12-dioxo-1,4,5,7,8,12-hexahidro-3H-2,8-metanopirido[1,2-d][1,4,7]oxadiazecina-11-carboxamida (**1e,** 13,7 mg, 31,6 µmol) en acetonitrilo (1 ml) se añadió bromuro de magnesio (16,2 mg, 88,5 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó en un baño a 50 °C. Después de 1 h, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se trituró con HCl 2 N (~0,5 ml) y agua (~1,5 ml) a 0 °C. Después de la sonicación, la suspensión se diluyó con DMF (3 ml) para convertirla en una solución, antes de la filtración. La solución filtrada se purificó mediante HPLC preparativa (columna, Gemini 10µ C18 110A, AXI/; 250 x 21,2 mm) eluyendo con acetonitrilo al 10-60 % (0,1 % TFA) en agua (0,1 % TFA) durante 20 minutos. Las fracciones combinadas se liofilizaron para proporcionar el compuesto del título. EM (m/z) 420,23 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, acetonitrilo-d_3) δ 10,31 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,40 (td, *J* = 8,8, 6,4 Hz, 1H), 6,93 (ddq, *J* = 10,8, 5,8, 2,8 Hz, 2H), 4,57 (d, *J* = 5,2 Hz, 2H), 4,43 - 4,26 (m, 2H), 4,07 (d, *J* = 33,0 Hz, 4H), 3,95 (dd, *J* = 14,9, 1,7 Hz, 1H), 3,75 (s, 1H), 3,13 (ddd, *J* = 13,9, 7,5, 4,6 Hz, 1H), 2,06-1,96 (m, 1H), 1,86 (s, 1H). ^{19}F RMN (376 MHz, acetonitrilo-d_3) δ - 114,07 (p, *J* = 7,6 Hz), -116,55 (q, *J* = 8,7 Hz).

[0194] N-(2,4-difluorobencil)-13-hidroxi-1,12-dioxo-1,4,5,7,8,12-hexahidro-3H-2,8-metanopirido[1,2-d][1,4,7]oxadiazecina-11-carboxamida (**1,** 15 mg) se separó en sus enantiómeros individuales mediante cromatografía SFC preparativa en una columna AZ-H usando codisolvente de etanol-TFA para proporcionar **1-1** y **1-2.**

Ejemplo 2: Preparación de 13-hidroxi-1,12-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,7,8,12-hexahidro-3H-2,8-metanopirido[1,2-d][1,4,7]oxadiazecina-11-carboxamida (2):

[0195]



Síntesis de 13-metoxi-1,12-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,7,8,12-hexahidro-3H-2,8-metanopirido[1,2-d][1,4,7]oxadiazecina-11-carboxamida **(2a):**

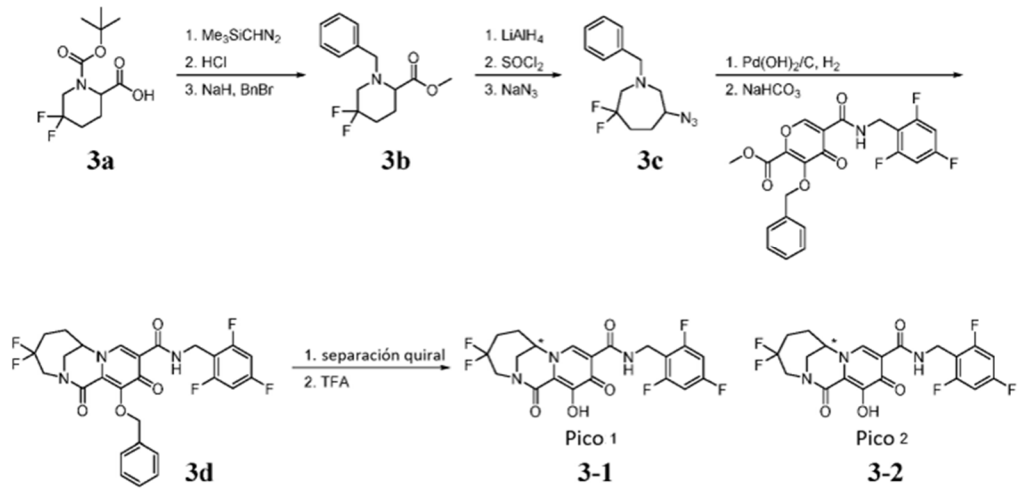
[0196] A una solución de metil 13-metoxi-1,12-dioxo-1,4,5,7,8,12-hexahidro-3H-2,8-metanopirido[1,2-d][1,4,7]oxadiazecina-11-carboxilato (**1d**, 32,7 mg, 101,5 µmol) in metanol (0.5 mL) se añadió hidróxido de litio 1 N (**0,2** mL) a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de acidificar la mezcla de reacción con HCl 1 N (~0,2 ml), la solución resultante se concentró a sequedad y se coevaporó con tolueno (x 3). Al residuo anterior se añadieron (2,4,6-trifluorofenil)metanamina (30,8 mg, 191,15 µmol), 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b] hexafluorofosfato de 3-óxido de piridinio (HATU, 57,9 mg, 152,2 µmol) y DMF (1 ml) y se agitó a temperatura ambiente como N,N-diisopropiletilamina (0,1 ml, 574,1 µmol). Después de 1 h, la mezcla de reacción se disolvió en acetato de etilo y se lavó con solución saturada de cloruro de amonio (x 2), solución saturada de bicarbonato de sodio (x 2) y salmuera (x 1). Después de la ac. Las fracciones se extrajeron con acetato de etilo (x 1), las dos fracciones orgánicas se combinaron, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El residuo se disolvió en DMF, se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa, dos veces (columna, Gemini 10µ C18 110A, AXI/; 250 x 21,2 mm) eluyendo con 10-60 % de acetonitrilo (0,1 % TFA) en agua (0,1 % TFA) más de 20 minutos. Las fracciones combinadas se liofilizaron para proporcionar el compuesto del título. EM (m/z) 452,23 $[M+H]^+$.

Síntesis de 13-hidroxi-1,12-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,7,8,12-hexahidro-3H-2,8-metanopirido[1,2-d][1,4,7]oxadiazecina-11-carboxamida **(2):**

[0197] A una solución de 13-metoxi-1,12-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,7,8,12-hexahidro-3H-2,8-metanopirido[1,2-d][1,4,7]oxadiazecina-11-carboxamida **(2a,** 9,3 mg, 20,6 µmol) en acetonitrilo (1 mL) se añadió bromuro de magnesio (16,2 mg, 88,0 µmol) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó en un baño a 50 °C. Después de 30 min, la mezcla de reacción se enfrió y se concentró, y el residuo se disolvió en DMF (0,5 ml) y HCl 2 N (0,1 ml). Después de filtrar la solución, el filtrado se purificó mediante HPLC preparativa (columna, Gemini 10µ C18 110A, AXI/; 250 x 21,2 mm) eluyendo con acetonitrilo al 10-60 % (0,1 % TFA) en agua (0,1 % TFA) durante 20 minutos. Las fracciones combinadas se liofilizaron para proporcionar el compuesto del título. EM *(m/z)* 420,23 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, acetonitrilo-d_3) δ 10,31 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,40 (td, *J* = 8,8, 6,4 Hz, 1H), 6,93 (ddq, *J* = 10,8, 5,8, 2,8 Hz, 2H), 4,57 (d, *J* = 5,2 Hz, 2H), 4,43 - 4,26 (m, 2H), 4,07 (d, *J*= 33,0 Hz, 4H), 3,95 (dd, *J*= 14,9, 1,7 Hz, 1H), 3,75 (s, 1H), 3,13 (ddd, *J*= 13,9, 7,5, 4,6 Hz, 1H), 2,06-1,96 (m, 1H), 1,86 (s, 1H). ^{19}F RMN (376 MHz, acetonitrilo-d_3) δ -114,07 (p, *J* = 7,6 Hz), -116,55 (q, *J* = 8,7 Hz).

Ejemplo 3: Preparación de (*R) y* (*S)*-(7R)-4,4-difluoro-12-hidroxi-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4, 5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (3-1, 3-2):

[0198]



Síntesis de 1-bencil-5,5-difluoropiperidina-2-carboxilato (**3b)**:

[0199] Una solución de ácido 1-*terc*-butoxicarbonil-5,5-difluoro-piperidina-2-carboxílico **(3a,** 1,999 g, 7,54 mmol) se disolvió en metanol a 0 °C y se añadió (trimetilsilil)diazometano 2 M en éter dietílico (~10 ml) hasta que persistió el color amarillo. Después de 15 min, se añadió ácido acético diluido a la mezcla de reacción hasta que desapareció el color amarillo y la mezcla se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 0-30% en hexano para proporcionar 1-(*terc*-butil) 2-metil 5,5-difluoropiperidina-1,2-dicarboxilato.

[0200] Se disolvió una solución de 1-(*terc*-butil) 2-metil 5,5-difluoropiperidina-1,2-dicarboxilato (1,94 g, 6,93 mmol) en diclorometano (15 ml) y HCl 4 N en dioxano (15 mL) y se agitó a temperatura ambiente. Después de 3 h, la solución se concentró y el residuo se disolvió en una solución saturada de bicarbonato de sodio y el producto se extrajo con acetato de etilo (x 2). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera (x 1), se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 0-100 % en hexano para proporcionar 5,5-difluoropiperidina-2-carboxilato de metilo.

[0201] Una solución de 5,5-difluoropiperidina-2-carboxilato de metilo (962 mg, 5,37 mmol) en DMF (15 ml) se agitó a 0 °C como hidruro de sodio al 60 % en aceite mineral (305 mg, 7,63 mmol) se añadió en porciones. Después de 30 minutos a 0 °C, se añadió bromuro de bencilo (0,96 ml, 8,1 mmol). Después de agitar la mezcla de reacción a 0 °C durante 1 hora y a temperatura ambiente durante 1 hora, se añadieron a temperatura ambiente más hidruro de sodio al 60 % en aceite mineral (150 mg, 3,75 mmol) y bromuro de bencilo (0,5 ml, 4,20 mmol). y se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h. La mezcla de reacción se inactivó con HCl 2 N (~4 mL) a 0 °C y se diluyó con solución saturada de bicarbonato de sodio (~100 mL) antes de extraer el producto con acetato de etilo (~100 mL x 2). Los extractos orgánicos se lavaron con agua (150 ml x 1), se combinaron, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 0-100 % en hexano para proporcionar el compuesto del título. EM (m/z) 270,10 $[M+H]^+$.

Síntesis de 6-azido-1-bencil-3,3-difluoroazepano (**3c)**:

[0202] Una solución de 1-bencil-5,5-difluoro-piperidina-2-carboxilato de metilo (1011 mg, 3,76 mmol) en THF (10 mL) se agitó a 0 °C mientras se añadía LiAlH4 1 M (5 mL, 5 mmol). Después de 30 minutos a 0 °C, la mezcla de reacción se agitó vigorosamente a 0 °C y se inactivó mediante la adición gota a gota de agua (0,19 ml), NaOH al 15 % (0,19 ml) y agua (0,57 ml), secuencialmente, y se diluyó con éter etílico (~15 ml). Después de agitar vigorosamente la suspensión resultante durante 30 minutos a 0 °C, la mezcla se filtró a través de Celite® y el filtrado se trató con $MgSO_4$ y se filtró nuevamente. El filtrado se concentró para proporcionar (1-bencil-5,5-difluoropiperidin-2-il)metanol. EM *(m/z)* 242,10 $[M+H]^+$.

[0203] Se disolvió (1-bencil-5,5-difluoro-2-piperidil)metanol (606,6 mg, 2,51 mmol) en tolueno (10 ml) y se añadió cloruro de tionilo (3 ml, 41,1 mmol). La mezcla resultante se agitó a 60 °C. Después de 1,25 h, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió en solución saturada de bicarbonato de sodio (~20 ml) y acetato de etilo (~25 ml). Después de separar dos fracciones, la fracción acuosa se extrajo con acetato de etilo (~25 ml x 1). Las fracciones orgánicas se lavaron con salmuera (~20 ml x 1), se combinaron, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron para proporcionar 1-bencil-2-(clorometil)-5,5-difluoropiperidina sin purificar. EM (m/z) 260,10 $[M+H]^+$.

[0204] El cloruro sin purificar y la azida de sodio (187 mg, 2,88 mmol) en DMSO (4 ml) se agitaron en un baño a 90 °C durante 4 h y se enfriaron a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua (~50 mL) y sodio saturado **de** solución de bicarbonato (~5 mL) y el producto se extrajo con acetato de etilo (~30 mL x 3). Los extractos se lavaron

con agua (~50 ml x 1), se combinaron, se secaron ($Na2SO_4$) y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 0-10 % en hexano para proporcionar el compuesto del título. EM *(m/z)* 267,06 $[M+H]^+$.

Síntesis de 12-(benciloxi)-4,4-difluoro-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida **(3d):**

[0205] Una suspensión de 6-azido-1-bencil-3,3-difluoro-azepano (323 mg, 1,21 mmol) e hidróxido de paladio al 20 % sobre carbono (49 mg) en metanol (10 ml) y HCl concentrado (0,5 ml) se agitó en atmósfera de H_2 durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite® y se lavó con metanol. El filtrado y los lavados se combinaron y concentraron completamente para obtener diclorhidrato de 6,6-difluoroazepan-3-amina sin purificar.

[0206] Dihidrocloruro de 6,6-difluoroazepan-3-amina sin purificar (119,9 mg, 0,54 mmol), metil 3-(benciloxi)-4-oxo- 5-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-4H-piran-2-carboxilato (280,8 mg, 0,63 mmol) y bicarbonato de sodio (238,7 mg, 2,84 mmol) se disolvieron en metanol (5 mL) y agua (1 mL) y la solución resultante se agitó en un baño a 55 °C durante 20 H. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió en acetato de etilo y agua. Después de separar dos fracciones, la fracción acuosa se extrajo con acetato de etilo (x 1) y las dos fracciones orgánicas se lavaron con agua (x 1), se combinaron, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con metanol al 0-5% en diclorometano para proporcionar un producto parcialmente purificado.

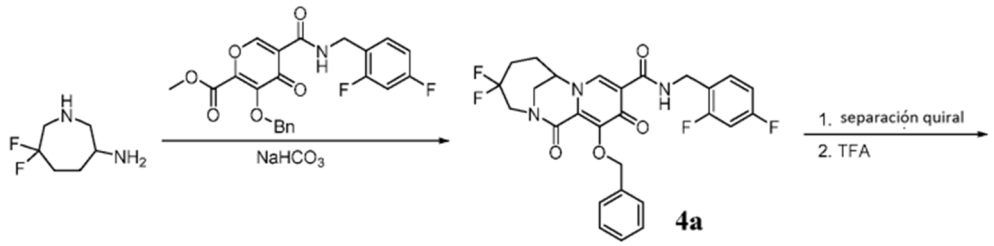
[0207] El producto parcialmente purificado se disolvió en DMF, se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa (columna, Gemini 10µ C18 110A, AXI/; 250 x 21,2 mm) eluyendo con 30-90 % de acetonitrilo (0,1 % de TFA) en agua (0,1 % de % TFA) durante 20 min, y la fracción recolectada se liofilizó para producir el compuesto del título. EM (m/z) 548,14 $[M+H]^+$.

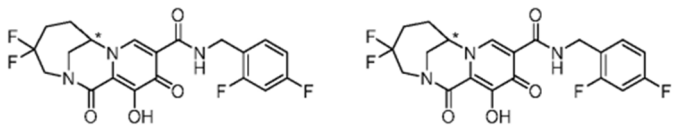
Síntesis de (R) y (*S*)-(7R)-4,4-difluoro-12-hidroxi-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida **(3-1. 3-2)**

[0208] 12-(Benciloxi)-4,4-difluoro-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida **(3d,** 140,7 mg) se separó en enantiómeros mediante cromatografía SFC preparativa en una columna IA utilizando metanol codisolvente para proporcionar 47,4 mg de **3d-1** y 46,9 mg de **3d-2.** Los enantiómeros separados se disolvieron en tolueno (0,5 ml) y ácido trifluoroacético (3 ml) y se agitaron a temperatura ambiente durante 30 minutos. Las reacciones individuales se concentraron y el residuo se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 0-14 % de metanol en diclorometano para proporcionar los compuestos del título respectivos. EM (m/z) 458,16 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, acetonitrilo-d_3) δ 12,34 (s, 1H), 10,38 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,02 - 6,66 (m, 2H), 5,45 (s, 2H), 4,70 (ddt, *J* = 14,4, 11,6, 2,8 Hz, 1H), 4,59 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 4,37 (dd, *J* = 13,5, 4,2 Hz, 1H), 4,04 (dd, *J* = 13,6, 8,2 Hz, 1H), 3,89 (ddt, *J* = 11,8, 7,8, 3,7 Hz, 1H), 3,19 (ddd, *J* = 31,8, 14,2, 1,9 Hz, 1H), 2,42 - 2,22 (m, 1H), 2,22 - 2,06 (m, 1H), 2,06-1,98 (m, 1H), 1,80-1,62 (m, 1H).

Ejemplo 4: Preparación de (*R) y* (*S)*-(7R)-N-(2,4-difluorobencil)-4,4-difluoro-12-hidroxi-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (4-1, 4-2):

[0209]





4-1 **4-2**

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

[0210] Dihidrocloruro de 6,6-difluoroazepan-3-amina sin purificar (116,7 mg, 0,52 mmol), metil 3-(benciloxi)-4-oxo-5-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-4H-piran-2-carboxilato (273,2 mg, 0,64 mmol) y bicarbonato de sodio (225,7 mg, 2,69

mmol) se disolvieron en metanol (5 mL) y agua (1 mL) y la solución resultante se agitó en un baño a 55 °C durante 20 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió en acetato de etilo y agua. Después de separar las dos fracciones, la fracción acuosa se extrajo con acetato de etilo (x 1) y las dos fracciones orgánicas se lavaron con agua (x 1), se combinaron, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con metanol al 0-5% en diclorometano para proporcionar un producto parcialmente purificado.

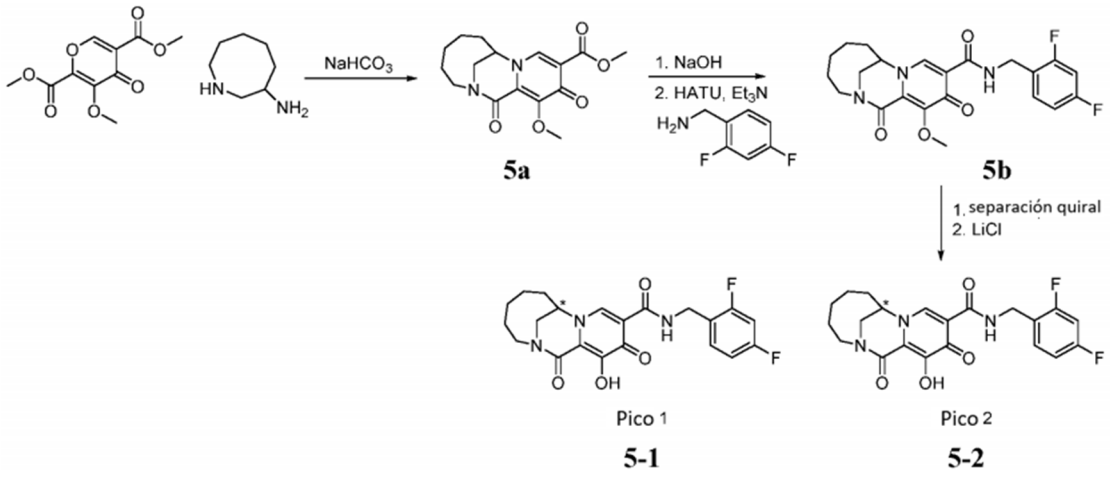
[0211] El producto parcialmente purificado se disolvió en DMF, se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa (columna, Gemini 10µ C18 110A, AXI/; 250 x 21,2 mm) eluyendo con 30-90 % de acetonitrilo (0,1 % de TFA) en agua (0,1 % de % TFA) durante 20 min, y la fracción recolectada se liofilizó para producir el compuesto del título. EM *(m/z)* 530,12 $[M+H]^+$.

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

[0212] 12-(Benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-4,4-difluoro-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida **(4a,** 133 mg) se separó en sus enantiómeros individuales mediante cromatografía SFC preparativa en una columna IA usando codisolvente de metanol para proporcionar **4a-1** y **4a-2.** Los enantiómeros separados se disolvieron en tolueno (0,5 ml) y ácido trifluoroacético (3 ml) y se agitaron a temperatura ambiente durante 30 minutos. Las reacciones individuales se concentraron y el residuo se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 0-14 % de metanol en diclorometano para proporcionar los compuestos del título. EM *(m/z)* 440,19 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, acetonitrilo *d 3)* δ 12,36 (s, 1H), 10,40 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,47 - 7,31 (m, 1H), 6,94 (ddq, *J* = 11,0, 5,2, 2,8 Hz, 2H), 4,71 (tt, *J* = 11,7, 2,8 Hz, 1H), 4,57 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 4,38 (dd, *J* = 13,5, 4,2 Hz, 1H), 4,06 (dd, *J* = 13,6, 8,1 Hz, 1H), 3,90 (td, *J*= 8,2, 4,2 Hz, 1H), 3,20 (ddd, *J* = 31,8, 14,2, 1,9 Hz, 1H), 2,38 - 2,22 (m, 1H), 2,19 - 2,08 (m, 1H), 2,07-1,98 (m, 1H), 1,80-1,63 (m, 1H).

Ejemplo 5: Preparación de (*R) y* (*S)*-N-(2,4-difluorobencil)-13-hidroxi-1,12-dioxo-1,3,4,5,6,7,8,12- octahidro-2,8-metanopirido[1,2-a][1,4]diazecina-11-carboxamida (5-1, 5-2):

[0213]



Síntesis de metil 13-metoxi-1,12-dioxo-1,3,4,5,6,7,8,12-octahidro-2,8-metanopirido[1,2-a][1,4]diazecina-11-carboxilato **(5a):**

[0214] Se cargó un vial con azocan-3-amina (0,13 g, 1,0 mmol), bicarbonato de sodio (66 mg, 0,79 mmol), metanol (3 mL) y agua (0,3 mL). Se añadió 3-metoxi-4-oxo-4H-piran-2,5-dicarboxilato de dimetilo (100 mg, 0,41 mmol) y la mezcla se agitó a 30 °C. Después de 2 h, la mezcla se concentró a sequedad y se purificó mediante cromatografía en columna flash (hexanos/EtOAc/MeOH) para proporcionar el compuesto del título. EM (m/z) 321,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, acetonitrilo-*d 3)* δ 8,07 (s, 1H), 4,43 (ddd, J = 13,6, 8,8, 4,4 Hz, 1H), 4,18 (ddt, J = 7,9, 5,3, 2,2 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,94 (dd, J = 14,4, 2,7 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,65 (dd, J = 14,5, 2,1 Hz, 1H), 2,86 (ddd, J = 14,0, 6,2, 4,2 Hz, 1H), 2,16 (ddd, J = 15,1, 8,7, 5,4 Hz, 1H), 2,00-1,56 (m, 6H), 1,57-1,45 (m, 1H).

Síntesis de N-(2,4-difluorobencil)-13-metoxi-1,12-dioxo-1,3,4,5,6,7,8,12-octahidro-2,8-metanopirido[1,2-a][1,4]diazecina-11-carboxamida (**5b)**:

[0215] Metil 13-metoxi-1,12-dioxo-1,3,4,5,6,7,8,12-octahidro-2,8-metanopirido[1,2-a][1,4]diazecina-11-carboxilato (80 mg, 0,25 mmol) se disolvió en metanol (3 ml) y se añadió NaOH 1 M (0,75 ml, 0,75 mmol). Después de 25 minutos, la reacción se inactivó mediante la adición de HCl 2 M y se concentró hasta sequedad. El residuo se disolvió en DCM (2 mL) con (2,4-difluorofenil)metanamina (54 mg, 0,37 mmol) y trietilamina (0,10 mL, 0,75 mmol). Se añadió HATU (114 mg, 0,30

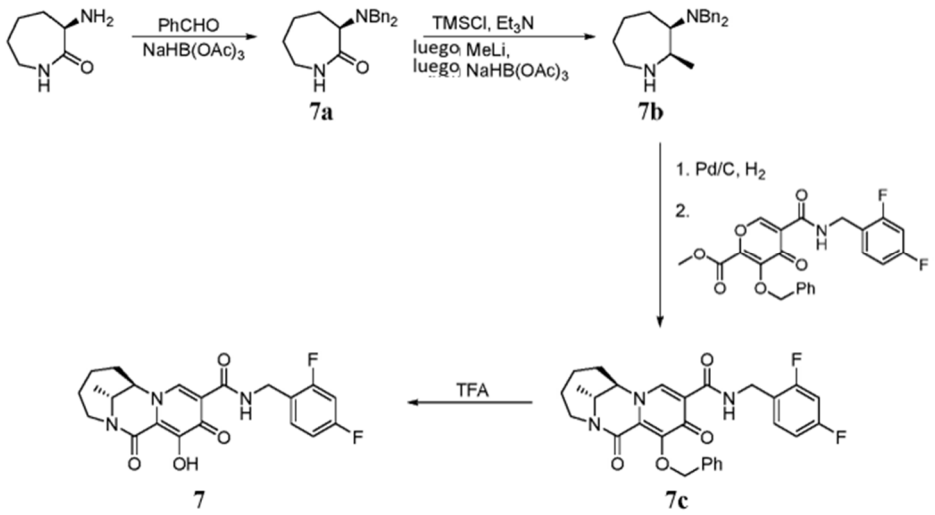
mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 15 minutos, la reacción se concentró hasta sequedad, se purificó mediante HPLC preparatoria (MeCN/agua con TFA al 0,1 %) y se liofilizó para proporcionar el compuesto del título. EM (m/z) 432,2 $[M+H]^+$.

Síntesis de (*8R) y (8S)*-N-(2,4-difluorobencil)-13-hidroxi-1,12-dioxo-1,3,4,5,6,7,8,12-octahidro-2,8-metanopirido[1,2-a][1,4]diazecina-11-carboxamida (**5-1, 5-2**):

[0216] N-(2,4-difluorobencil)-13-metoxi-1,12-dioxo-1,3,4,5,6,7,8,12-octahidro-2,8-metanopirido[1,2-a][1,4]diazecina-11-carboxamida (43 mg) se separó en sus enantiómeros individuales mediante cromatografía SFC preparativa en una columna IB utilizando el codisolvente MeOH para proporcionar **5c-1** y **5c-2.** Los enantiómeros separados se disolvieron en DMF (0,5 ml) con cloruro de litio (84 mg, 2,0 mmol) y se agitaron a 100 °C durante 1 hora. Las reacciones individuales se enfriaron a temperatura ambiente, se diluyeron con TFA acuoso, se purificaron mediante HPLC preparatoria (MeCN/agua con TFA al 0,1 %) y se liofilizaron para proporcionar los compuestos del título. EM *(m/z)* 418,2 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, acetonitrilo-*d*3) δ 10,47 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,43 (td, J = 9,3, 8,8, 6,5 Hz, 1H), 7,10 - 6,83 (m, 2H), 4,60 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 4,48 (tt, J = 6,1, 2,5 Hz, 1H), 4,25 (ddd, J = 13,6, 8,3, 5,2 Hz, 1H), 3,91 (dd, J = 14,5, 2,8 Hz, 1H), 3,80 (dd, J = 14,5, 2,1 Hz, 1H), 3,03 (ddd, J = 13,8, 6,0, 4,8 Hz, 1H), 2,30 - 2,17 (m, 1H), 1,94-1,70 (m, 3H), 1,62-1,47 (m, 4H).

Ejemplo 6: Preparación de (7R,13R)-N-(2,4-difluorobencil)-12-hidroxi-13-metil-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (7):

[0217]



Síntesis de (R)-3-(dibencilamino)azepan-2-ona (**7a**):

[0218] (3R)-3-Aminoazepan-2-ona (1,51 g, 11,8 mmol) se combinó con benzaldehído (3,61 ml, 35 mmol) y tamices moleculares (4 g) en 1,2-DCE a 15 °C. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (7,49 g, 35,3 mmol). Después de agitar durante 90 minutos, la mezcla se inactivó con bicarbonato de sodio acuoso y se filtró. La capa orgánica se separó, se secó sobre $Na2SO_4$, se filtró, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna flash (hexanos/EtOAc) para proporcionar el compuesto del título. EM (m/z) 309,4 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,41 (d, J = 7,2 Hz, 4H), 7,37 - 7,30 (m, 4H), 7,27 - 7,19 (m, 2H), 5,64 (s, 1H), 4,09 (d, J = 14,4 Hz, 2H), 3,91 (d, J = 14,4 Hz, 2H), 3,44 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 3,12 (dt, J = 14,0, 6,7 Hz, 1H), 2,92 (ddd, J = 15,3, 10,8, 5,4 Hz, 1H), 2,01 (d, J = 11,4 Hz, 2H), 1,96-1,65 (m, 2H), 1,53-1,32 (m, 2H).

Síntesis de (2R,3R)-N,N-dibencil-2-metilazepan-3-amina **(7b):**

[0219] (3*R*)-3-(Dibencilamino)azepan-2-ona **(7a,** 637 mg, 2,07 mmol) se suspendió en tolueno (20 mL) con trietilamina (0,57 mL, 4,1 mmol) a 0 °C. Se añadió gota a gota clorotrimetilsilano (0,29 ml, 2,3 mmol) en tolueno (3 ml). Después de 5 minutos, la mezcla se calentó a 50 °C y se agitó durante 3 h. La suspensión se enfrió a 5 °C y el precipitado se eliminó por filtración, aclarando con 1:1 de hexanos:éter. El sobrenadante se concentró a sequedad y se colocó bajo alto vacío durante la noche. El residuo se disolvió en éter (30 ml), se enfrió a -78 °C y se añadió lentamente MeLi 1,6 M (2,84 ml). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se añadió MeLi 1,6 M adicional (1 ml). Después de 3 h, la reacción se enfrió a 5 °C, se inactivó con cloruro de amonio acuoso y se diluyó con bicarbonato de sodio acuoso y acetato de etilo. La capa orgánica se eliminó, se secó sobre $Na2SO_4$, se filtró y se concentró. La mezcla sin purificar se disolvió en DCM (50 ml) con tamices moleculares 3A de 5 g a 5 °C. Después de agitar durante 5 minutos, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,88 g, 4,1 mmol) y la reacción se agitó durante la noche, calentando lentamente hasta temperatura ambiente. La reacción se inactivó con bicarbonato de sodio acuoso y se filtró. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4,

se filtró, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna flash (hexanos/EtOAc) para proporcionar el compuesto del título. EM (m/z) 309,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,48 (d, J = 7,2 Hz, 4H), 7,33 (dd, J = 8,3, 6,8 Hz, 4H), 7,24 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 4,15 (d, J = 14,3 Hz, 2H), 3,53 (d, J = 14,3 Hz, 2H), 3,19 -3,01 (m, 1H), 2,96 - 2,79 (m, 1H), 2,69 (dt, J = 10,4,6,1 Hz, 1H), 2,45 (td, J = 12,3, 3,1 Hz, 1H), 2,13 - 2,00 (m, 1H), 1,94-1,68 (m, 3H), 1,58-1,38 (m, 1H), 1,28 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,26-1,11 (m, 1H).

Síntesis de (7R, 13R)-12-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-13-metil-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida **(7c):**

[0220] (2R,3R)-N,N-Dibencil-2-metil-azepan-3-amina **(7b,** 90 mg, 290 mmol) se combinó con Pd/C (10 % en peso, húmedo, E101 NE/W, 155 mg) en etanol (20 ml) y se agitó en una atmósfera de hidrógeno gaseoso durante 120 h. La mezcla se desgasificó con argón, se filtró a través de Celite® y se añadió HCl 2 M (2 ml). La solución se concentró a sequedad para proporcionar (2R,3R)-2-metilazepan-3-amina como su sal clorhidrato. EM *(m/z)* 129,2 $[M+H]^+$.

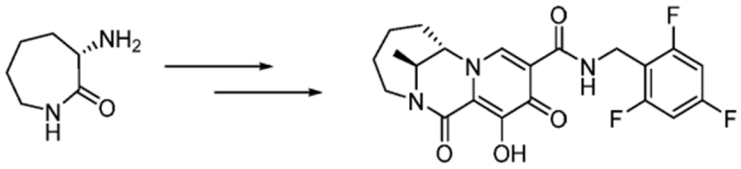
[0221] Se disolvió diclorhidrato de (2R,3R)-2-metilazepan-3-amina (58 mg, 0,29 mmol) en metanol (3 ml) y agua (0,5 mL) con bicarbonato de sodio (151 mg, 1,79 mmol). Se añadió 3-(benciloxi)-5-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-4-oxo-4H-piran-2-carboxilato de metilo (110 mg, 0,26 mmol) y la mezcla se agitó a 65 °C. durante 4 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se concentró, se disolvió en DCM, se filtró, se concentró, se purificó mediante HPLC preparatoria (MeCN/agua con TFA al 0,1 %) y se liofilizó para proporcionar el compuesto del título. EM *(m/z)* 508,6 $[M+H]^+$.

Síntesis de (1R,14R)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-6-hidroxi-14-metil-5,8-dioxo-2,9-diazatriciclo[7.4.1.02,7]tetradeca-3,6-dieno-4-carboxamida **(7):**

[0222] (7R,13R)-12-(Benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-13-metil-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (66 mg, 0,13 mmol) se disolvió en tolueno (1 ml) con TFA (2 ml). Después de 135 minutos, la reacción se concentró hasta sequedad, se purificó mediante HPLC preparatoria (MeCN/agua con TFA al 0,1 %) y se liofilizó para proporcionar el compuesto del título. El análisis de HPLC quiral reveló que era una mezcla de enantiómeros. EM *(m/z)* 418,4 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, acetonitrilo-d_3) δ 10,43 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,44 (td, J = 9,3, 8,8, 6,5 Hz, 1H), 7,21 - 6,78 (m, 2H), 4,60 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 4,44 (dt, J = 5,2, 2,2 Hz, 1H), 4,26 (ddd, J = 13,3, 8,9, 7,5 Hz, 1H), 3,86 (qd, J = 6,9, 1,7 Hz, 1H), 3,21 (ddd, J = 13,3, 7,4, 2,9 Hz, 1H), 2,13-1,99 (m, 1H), 1,89-1,60 (m, 1H), 1,28 (d, J = 15,2 Hz, 1H)), 1,22 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

Ejemplo 7: Preparación de (7S, 13S)-12-hidroxi-13-metil-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (8):

[0223]

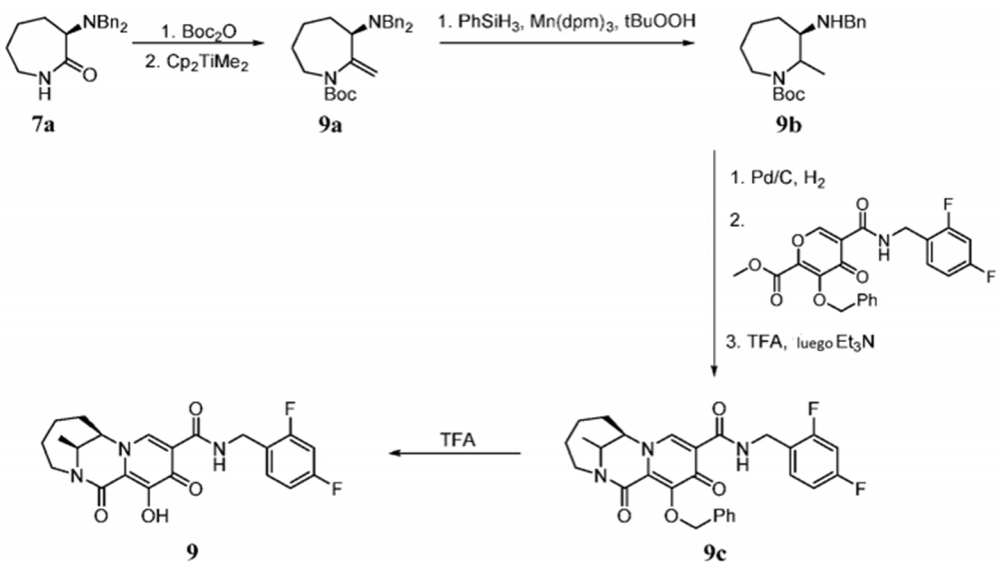


8

[0224] (7S, 13S)-12-hidroxi-13-metil-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (8) se preparó de forma análoga a (7R,13R)-N-(2,4-difluorobencil)-12-hidroxi-13-metil-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (7), comenzando con (S)-3-aminoazepan-2-ona y utilizando metil 3-(benciloxi)-4-oxo-5-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-4H-piran-2-carboxilato en lugar de 3-(benciloxi)-5-((2,4- difluorobencil)carbamoil)-4-oxo-4H-piran-2-carboxilato. El análisis por HPLC indicó una mezcla de enantiómeros. EM *(m/z)* 436,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, acetonitrilo-d_3) δ 10,40 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 6,98 - 6,79 (m, 2H), 4,62 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 4,52 - 4,37 (m, 1H), 4,24 (ddd, J = 13,3, 8,9, 7,5 Hz, 1H), 3,86 (qd, J = 6,9, 1,7 Hz, 1H), 3,20 (ddd, J = 13,4, 7,4, 2,9 Hz, 1H), 2,06 - 2,00 (m, 1H), 1,88-1,66 (m, 2H), 1,34-1,13 (m, 4H).

Ejemplo 8: Preparación de (7R,13S)-N-(2,4-difluorobencil)-12-hidroxi-13-metil-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (9):

[0225]



Síntesis de (R)-3-(dibencilamino)-2-metilenazepano-1-carboxilato de *terc*-butilo (**9a)**:

[0226] (3R)-3-(Dibencilamino)azepan-2-ona **(7a,** 735 mg, 2,38 mmol) en 1,2-DCE con trietilamina (0,66 ml, 4,77 mmol), 4-(dimetilamino)piridina (87 mg, 0,71 mmol) y Boc_2O (780 mg, 3,6 mmol). La mezcla se agitó durante 3 días a 35 °C. Se añadieron más 4-(dimetilamino)piridina (291 mg, 2,38 mmol) y Boc_2O (630 mg, 2,9 mmol) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 4,5 h. La mezcla se enfrió a 45 °C y se añadió más Boc_2O (1040 mg, 4,77 mmol). La reacción se agitó durante la noche, se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó con solución acuosa de cloruro de amonio. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna flash (hexanos/EtOAc) para proporcionar (R)-3-(dibencilamino)-2-oxoazepano-1-carboxilato de terc-butilo. EM *(m/z)* 409,5 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,37 (d, J = 7,2 Hz, 4H), 7,30 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 7,22 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 4,12 - 4,07 (m, 1H), 4,05 (d, J = 14,5 Hz, 2H), 3,87 (d, J = 14,3 Hz, 2H), 3,63 -3,47 (m, 1H), 2,83 (dd, J = 15,4, 10,4 Hz, 1H), 2,03-1,68 (m, 3H), 1,55 (d, J = 0,8 Hz, 9H), 1,53-1,38 (m, 2H).

[0227] Se colocó (3R)-3-(dibencilamino)-2-oxo-azepane-1-carboxilato de *terc-butilo* (463 mg, 1,13 mmol) en un matraz de fondo redondo bajo argón y una solución de dimetil titanoceno (5 % en tolueno/THF, 16 ml). La mezcla se agitó a 80 °C durante 75 minutos, se enfrió a 15 °C y se inactivó con solución acuosa de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna flash (hexanos/EtOAc) para proporcionar el compuesto del título. EM *(m/z)* 407,5 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,41 (d, J = 7,2 Hz, 4H), 7,37 - 7,29 (m, 4H), 7,27 - 7,19 (m, 2H), 5,82 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,17 (s, 1H), 3,97 (d, J = 14,0 Hz, 2H), 3,79 (dt, J = 14,1, 4,4 Hz, 1H), 3,47 (d, J = 14,0 Hz, 2H), 3,35 (dt, J = 9,9, 2,4 Hz, 1H), 2,85 (s, 1H), 1,95 (q, J = 16,1, 12,0 Hz, 2H), 1,69-1,58 (m, 1H), 1,55-1,47 (m, 1H), 1,38 (s, 9H), 1,25-1,16 (m, 1H).

Síntesis de (3R)-3-(bencilamino)-2-metil-azepano-1-carboxilato de *terc-butilo (***9b)**:

[0228] (3R)-3-(dibencilamino)-2-metileno-azepano-1-carboxilato de *terc-butilo* **(9a,** 256 mg, 0,63 mmol) se combinó en isopropanol (3 ml) con hidroperóxido de terc-butilo (5-6 M en decano, 214 ml) y fenilsilano (78 µl, 0,63 mmol) bajo argón. Se añadió tris(dipivaloilmetanato)manganeso (34 mg, 0,056 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 1 h, se añadió Tris(dipivaloilmetanato)manganeso adicional (11 mg, 0,019 mmol) y se continuó agitando. Después de 30 minutos adicionales, la reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna flash (hexanos/EtOAc) para proporcionar el compuesto del título como una mezcla de diastereoisómeros. EM *(m/z)* 319,3 $[M+H]^+$.

Síntesis de (7R)-12-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-13-metil-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida **(9c):**

[0229] (3R)-3-(bencilamino)-2-metil-azepano-1-carboxilato de *terc-butilo* (138 mg, 433 mmol) se combinó con Pd/C (10 % en peso, húmedo, E101 NE/W, 138 mg) en etanol (10 ml) en una atmósfera de hidrógeno gaseoso y se agitó vigorosamente durante la noche. La reacción se filtró a través de Celite® y se concentró a sequedad para proporcionar terc-butil (3R)-3-amino-2-metil-azepane-1-carboxilato. EM *(m/z)* 229,0 $[M+H]^+$. Este material se disolvió en metanol (5 mL) y agua (0,5 mL) y se añadió bicarbonato de sodio (146 mg, 1,73 mmol), seguido de metil 3-benciloxi-5-[(2,4-difluorofenil)metilcarbamoil]- 4-oxo-piran-2-carboxilato (186 mg, 0,43 mmol). La mezcla se agitó a 45 °C durante 5 minutos, se calentó a 65 °C y se agitó durante 40 minutos. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró a sequedad, se disolvió en DCM, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en tolueno (4 ml) y se añadió TFA (2 ml). La reacción se concentró hasta sequedad, se disolvió en metanol (5 ml) y se añadió trietilamina (2 ml). La

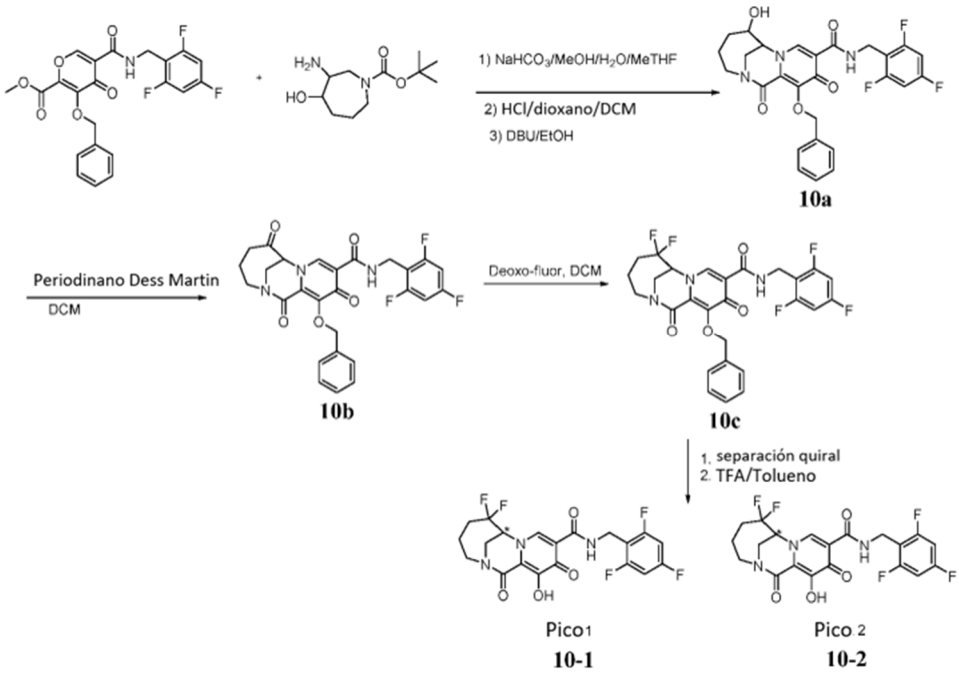
mezcla se calentó a 60 °C y se agitó durante la noche. La reacción se concentró hasta sequedad, se purificó mediante HPLC preparatoria (MeCN/agua con TFA al 0,1 %) y se liofilizó para proporcionar el compuesto del título como una mezcla de diastereómeros, siendo el isómero principal (7R,13S)-12-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-13-metil-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida. EM (*m/z)* 508,4 $[M+H]^+$.

Síntesis de (7R,13S)-N-(2,4-difluorobencil)-12-hidroxi-13-metil-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida **(9):**

[0230] (1R)-6-Benciloxi-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-14-metil-5,8-dioxo-2,9-diazatriciclo[7.4.1.02,7]tetradeca-3,6-dieno-4-carboxamida (99 mg, 0,20 mmol) se disolvió en 4 ml de tolueno y 2 ml de TFA, y agitado a 30 °C. Después de 1 h, la reacción se concentró, se purificó mediante HPLC preparatoria (MeCN/agua con TFA al 0,1 %) y se liofilizó para proporcionar el compuesto del título. EM *(m/z)* 418,3 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, acetonitrilo-*d*3) δ 10,42 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,51 - 7,35 (m, 1H), 7,09 - 6,91 (m, 2H), 4,60 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 4,44 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 4,37 (dt, J = 14,3, 9,4 Hz, 1H), 4,24 - 4,14 (m, 1H), 2,23 - 2,05 (m, 2H), 2,04-1,98 (m, 1H), 1,78-1,62 (m, 2H), 1,50 (d, J = 7,4 Hz, 3H), 1,19-1,02 (m, 1H).

Ejemplo 9: Preparación de (7S- y 7R-)-6,6-difluoro-12-hidroxi-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (10-1, 10-2):

[0231]



Síntesis de 12-(benciloxi)-6-hidroxi-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4] diazonina-10-carboxamida (**10a)**:

[0232] Se cargó un vial con metil 3-(benciloxi)-4-oxo-5-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-4H-piran-2-carboxilato (350 mg, 0,78 mmol), 3-amino-4-hidroxiazepane-1-carboxilato de terc-butilo (180 mg, 0,78 mmol) y bicar de sodio bonato (131 mg, 1,56 mmol). Se añadieron metanol (3,5 ml), agua (3,5 ml) y 2-metiltetrahidrofurano (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se repartió entre HCl 1 N y acetato de etilo. La capa orgánica se separó y se concentró a sequedad. El residuo se disolvió en 1 mL de DCM y 3 mL de HCl 4 N en dioxano, y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 h para eliminar el grupo protector Boc y se concentró a sequedad. Al residuo se le añadieron 10 mL de etanol y DBU (0,47 mL, 3,12 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 30 minutos en microondas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se repartió entre HCl 1 N y acetato de etilo. La capa orgánica se separó y se concentró a sequedad para dar el compuesto del título. EM (m/z) 528,17 $[M+H]^+$.

Síntesis de 12-(benciloxi)-1,6,11-trioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (**10b)**:

[0233] A una solución de 12-(benciloxi)-6-hidroxi-1,1-dioxo-N-(2,4, 6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (**10a)** (320 mg, 0,61 mmol) en DCM seco (15 ml) se añadió peryodinano de Dess Martin y la mezcla se agitó durante 20 minutos a temperatura ambiente. Se añadió DCM y la fase orgánica se lavó dos veces con solución de tiosulfato de sodio al 10 %, dos veces con NaOH 0,5 N y con salmuera. La fase orgánica se secó y evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con metanol en DCM

para producir el compuesto del título. EM *(m/z)* 526,28 $[M+H]^+$.

Síntesis de 12-(benciloxi)-6,6-difluoro-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida(**10c)**:

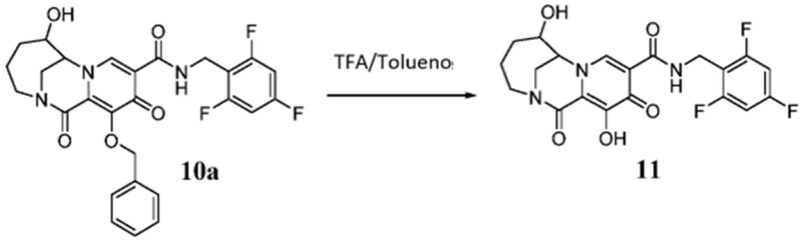
[0234] A una solución de 12-(benciloxi)-1,6,11-trioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (**10b)** (200 mg, 0,38 mmol) en DCM (5 ml) enfriado a -78 °C en argón se añadió Deoxo-Fluor® (1,1 mmol, 0,42 ml, 50 % en tolueno) en argón. La mezcla resultante se agitó a -78 °C y se dejó calentar gradualmente a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se enfrió a -78 °C y se añadió Deoxo-Fluor® (0,76 mmol, 0,28 ml, 50 % en tolueno) bajo argón. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 día y se diluyó con DCM. La mezcla se enfrió en un baño de hielo/agua y se inactivó mediante la adición gota a gota de bicarbonato de sodio acuoso saturado. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora, se añadió más bicarbonato sódico acuoso saturado y se continuó agitando durante 10 minutos hasta que cesó el burbujeo. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexano y se purificó mediante HPLC preparatoria (MeCN/agua con TFA al 0,1 %) y se liofilizó para proporcionar el compuesto del título. EM (m/z) 548,25 $[M+H]^+$.

Síntesis de (7S- y 7R-)-6,6-difluoro-12-hidroxi-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (**10-1, 10-2):**

[0235] 12-(Benciloxi)-6,6-difluoro-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1, La 4]diazonina-10-carboxamida (**10c,** 40 mg) se separó en sus enantiómeros individuales mediante cromatografía SFC preparativa en una columna IA utilizando el codisolvente MeOH para proporcionar **10c-1** y **10c-2.** Los enantiómeros separados se disolvieron en 0,5 ml de tolueno y 1 ml de TFA y se agitaron a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró y purificó mediante RP-HPLC eluyendo con ACN/agua (0,1 % TFA) para proporcionar los compuestos del título. Pico 1: EM *(m/z)* 458,12 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6ç) δ 10,63 (s, 1H), 10,26 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,22 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 5,26 - 5,17 (m, 1H), 4,58 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 4,20 (dt, J = 13,3, 8,7 Hz, 1H), 4,07 -3,97 (m, 1H), 3,87 (dd, J = 15,5, 1,9 Hz, 1H), 3,18 (dd, J = 13,3, 6,7 Hz, 1H), 2,21 (s, 1H), 2,05-1,83 (m, 2H), 1,60 (dt, J = 34,9, 14,0 Hz, 1H). Pico 2: EM (m/z) 458,13 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6ç) δ 10,63 (s, 1H), 10,27 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,22 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 5,21 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,58 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 4,32 - 4,15 (m, 1H), 4,10 -3,94 (m, 1H), 3,87 (dd, J = 15,5, 2,0 Hz, 1H), 3,18 (dd, J = 13,4,6,6 Hz, 1H), 2,22 (s, 1H), 1,92 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 1,71-1,43 (m, 1H).

Ejemplo 10: Preparación de 6,12-dihidroxi-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (11):

[0236]

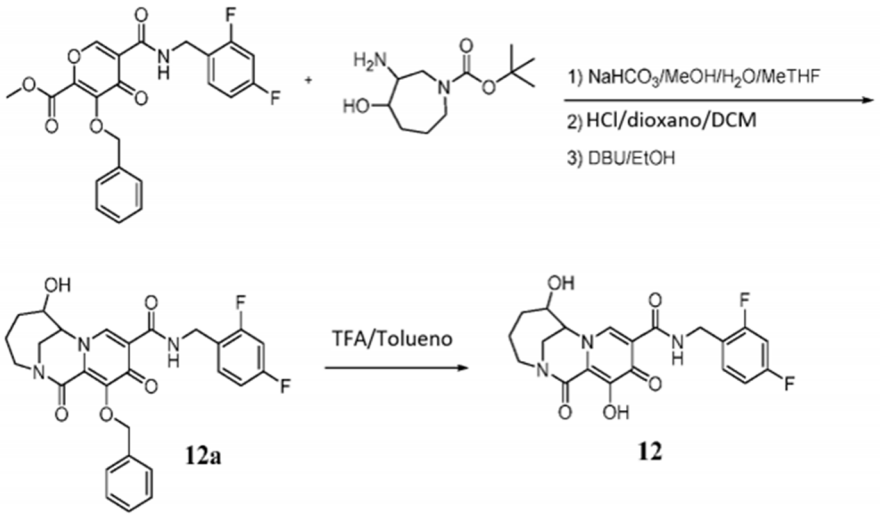


10a **11**

[0237] 12-(Benciloxi)-6-hidroxi-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (**10a)** (20 mg) se disolvió en 0,3 ml de tolueno y 0,6 ml de TFA y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró a sequedad y el residuo se purificó mediante RP-HPLC eluyendo con ACN/agua (0,1 % TFA) para proporcionar el compuesto del título. EM (*m/z)* 438,18 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6ç) δ 10,74 (s, 1H), 10,44 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,28 - 7,15 (m, 2H), 4,57 (d, J = 5,6 Hz, 3H), 4,13 (dt, J = 13,2, 9,2 Hz, 1H), 3,91 -3,78 (m, 2H), 3,62 (dd, J = 15,0, 1,6 Hz, 1H), 3,12 (dt, J = 13,1, 4,5 Hz, 1H), 1,84 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 1,66 (d, J = 14,5 Hz, 1H), 1,02 (td, J = 14,4, 13,5, 5,8 Hz, 1H).

Ejemplo 11: Preparación de N-(2,4-difluorobencil)-6,12-dihidroxi-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (12):

[0238]



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

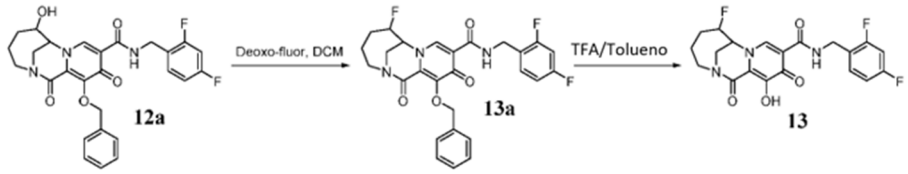
[0239] 12-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-6-hidroxi-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida **(12a)** se preparó de forma similar al compuesto **10a** utilizando 3-(benciloxi)-5-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-4-oxo-4H-piran-2-carboxilato de metilo. EM (m/z) 510,23 $[M+H]^+$.

Síntesis de N-(2,4-difluorobencil)-6,12-dihidroxi-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahvdro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida **(12):**

[0240] El compuesto del título se preparó de manera similar al compuesto **11** usando el compuesto **12a.** EM (m/z) 420,15 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d6ç) δ 10,77 (s, 1H), 10,43 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,41 (td, J = 8,7, 6,6 Hz, 1H), 7,25 (ddd, J = 10,6, 9,3, 2,6 Hz, 1H), 7,12 - 7,02 (m, 1H), 5,37 (s, 1H), 4,61 - 4,52 (m, 3H), 4,20 - 4,08 (m, 1H), 3,86 (td, J = 14,0, 13,0, 4,4 Hz, 2H), 3,68 -3,59 (m, 1H), 3,17 -3,09 (m, 1H), 1,85 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 1,68 (d, J = 14,9 Hz, 1H). 1.04 (s. 1H).

Ejemplo 12: Preparación de N-(2,4-difluorobencil)-6-fluoro-12-hidroxi-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (13):

[0241]



Síntesis de 12-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-6-fluoro-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida **(13a):**

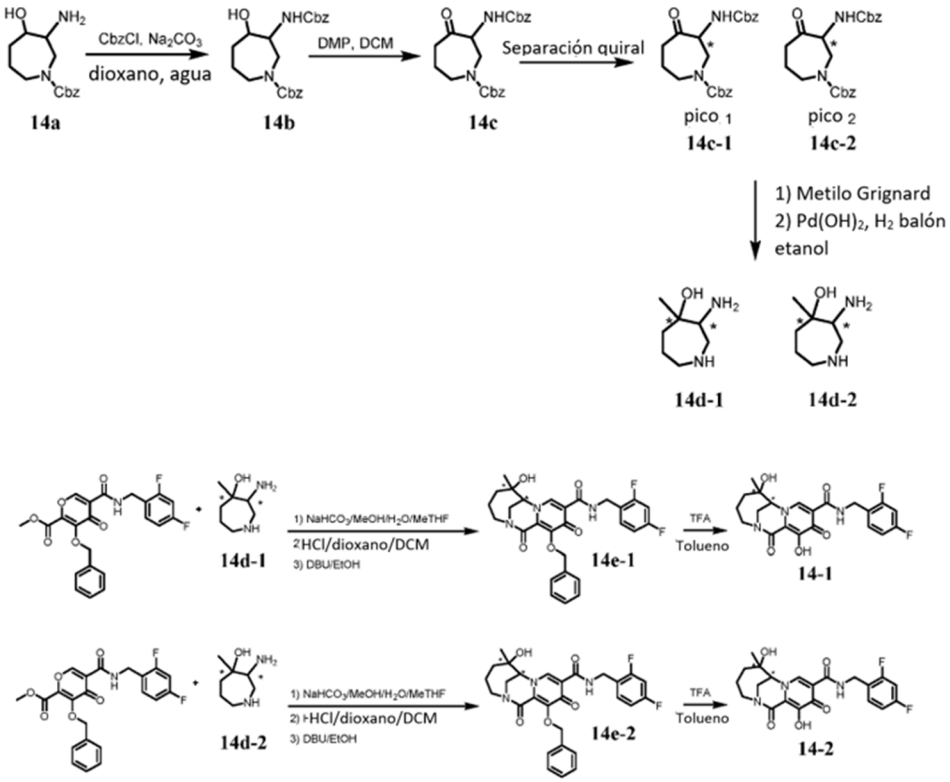
[0242] A una solución de 12-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-6-hidroxi-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida **(12a,** 47 mg, 0,092 mmol) se añadió en DCM (3 mL) enfriado a -78 °C bajo argón Deoxo-Fluor® (0,14 mmol, 0,05 mL, 50 % en tolueno) bajo argón. La mezcla resultante se agitó a -78 °C y se dejó calentar gradualmente a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se enfrió a -78 °C y se añadió DeoxoFluor® (0,14 mmol, 0,05 ml, 50 % en tolueno) bajo argón. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se diluyó con DCM. La mezcla se enfrió en un baño de hielo/agua y la reacción se inactivó mediante la adición gota a gota de bicarbonato de sodio acuoso saturado. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora y se añadió más bicarbonato de sodio acuoso saturado, y la agitación continuó durante 10 minutos hasta que cesó el burbujeo. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se concentró a sequedad para dar el compuesto del título. EM (m/z) 512,22 $[M+H]^+$.

Síntesis de N-(2,4-difluorobencil)-6-fluoro-12-hidroxi-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida **(13):**

[0243] El compuesto del título se preparó de manera similar al compuesto **11** usando **13a.** EM (m/z) 422,18 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d6ç) δ 10,61 (s, 1H), 10,33 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,41 (td, J = 8,7, 6,6 Hz, 1H), 7,25 (td, J = 9,6, 2,6 Hz, 1H), 7,07 (td, J = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 5,10 - 5,03 (m, 1H), 4,98 - 4,89 (m, 1H), 4,56 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,13 (dt, J = 13,2, 7,9 Hz, 1H), 3,90 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 3,83 (dd, J = 15,1, 2,0 Hz, 1H), 3,13 (ddd, J = 13,2, 7,1, 2,9 Hz, 1H), 2,18 - 2,05 (m, 1H), 2,04 (s, 1H), 1,82-1,64 (m, 1H), 1,53-1,20 (m, 1H).

Ejemplo 13: Preparación de (6S,7R)-N-(2,4-difluorobencil)-6,12-dihidroxi-6-metil-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida y (6R,7S)-N-(2,4-difluorobencil)-6,12-dihidroxi-6-metil-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (14-1, 14-2):

[0244]



Síntesis de 3-(((benciloxi)carbonil)amino)-4-hidroxiazepano-1-carboxilato de bencilo **(14b):**

[0245] A una solución de 3-amino-4-hidroxiazepano-1-carboxilato de bencilo (1,1 g, 4,16 mmol) y Na_2CO_3 (310 mg, 4,99 mmol) en dioxano (7 mL) y agua (7 mL) se añadió Cbz-Cl (0,7 mL, 4,99 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. Se añadió acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (sulfato de sodio), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo para dar el compuesto del título. EM (m/z) 399,26 $[M+H]^+$.

Síntesis de bencilo (S) y (R)-3-(((benciloxi)carbonil)amino)-4-oxoazepano-1-carboxilato (14C-1 y 14C-2):

[0246] A una solución de bencilo 3-(((benciloxi)carbonil)amino)-4-hidroxiazepano-1-carboxilato **(14b)** (760 mg, 1,9 mmol) en 5 ml de DCM se añadió peryodinano de Dess Martin (1,2 g, 2,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se añadió DCM y la fase orgánica se lavó dos veces con solución de tiosulfato de sodio al 10 %, dos veces con NaOH 0,5 M y con salmuera. La fase orgánica se secó y evaporó. El residuo se purificó mediante SGC eluyendo con EtOAc/hexano para proporcionar 3-(((benciloxi)carbonil)amino)-4-hidroxiazepano-1-carboxilato de bencilo **(14c).** EM (m/z) 397,53 [M+H]+. El compuesto **14c** se separó en enantiómeros individuales mediante cromatografía SFC preparativa en una columna IA usando el codisolvente MeOH para proporcionar **14c-1** y **14c-2.**

Síntesis de ((3S,4R) y (3R, 4S)-4-hidroxi-4-metilazepan-3-il)carbamato de bencilo **(14d-1, 14d-2):**

[0247] A un matraz se añadió metilo de Grignard (1,02 mL, 3,05 mmol, [3 M en Et_2O]) a 0 °C. Se añadió lentamente mientras se agitaba una solución de **14c-1** o **14c-2** (302 mg, 0,76 mmol) en 1 ml de THF. La reacción se dejó calentar a

temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La reacción se detuvo con NH_4Cl y se extrajo en acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó con $MgSO_4$, se filtró y el solvente se eliminó al vacío para producir bencilo ((3S,4R)-4-hidroxi-4-metilazepan-3-il) carbamato o ((3R,4S)-4-hidroxi-4-metilazepan-3-il)carbamato de bencilo. EM (m/z) 413,50 $[M+H]^+$.

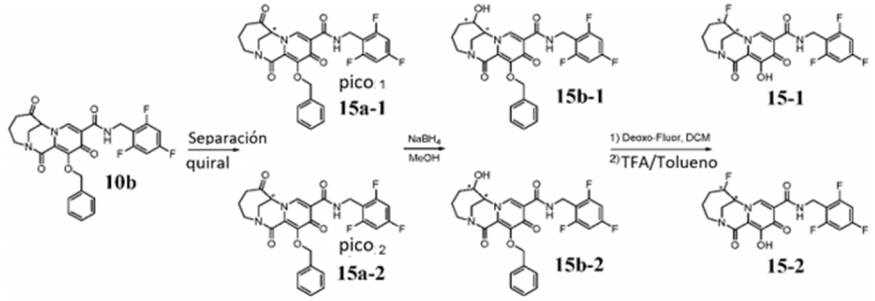
[0248] El residuo se disolvió en etanol absoluto y se burbujeó en atmósfera de argón. El hidróxido de paladio (101 mg, 20 % en peso de Pd) se añadió y la mezcla se burbujeó en una atmósfera de hidrógeno (1 atm, globo). La mezcla se agitó vigorosamente durante un fin de semana y se burbujeó en atmósfera de argón. Se filtró a través de una almohadilla de Celite®. El Celite® se lavó con etanol absoluto y el filtrado se concentró *al vacío* para producir los compuestos del título. EM (m/z) 145,16 $[M+H]^+$.

Síntesis de (6S,7R) y (6R,7S)-N-(2,4-difluorobencil)-6,12-dihidroxi-6-metil-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (**14-1, 14-2**)**:**

[0249] Los compuestos del título se prepararon de manera similar al compuesto **12** usando los compuestos **14d-1** y **14d-2.** EM (m/z) 434,15 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d6ç) δ 10,80 (s, 1H), 10,46 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,41 (td, J = 8,7, 6,6 Hz, 1H), 7,25 (ddd, J = 11,7, 9,4, 2,6 Hz, 1H), 7,08 (td, J = 8,6, 2,7 Hz, 1H), 4,99 (s, 1H), 4,56 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 4,30 (s, 1H), 4,15 (dt, J = 13,0, 8,8 Hz, 1H), 3,85 (dd, J = 15,2, 3,0 Hz, 1H), 3,68 (dd, J = 15,2, 1,7 Hz, 1H), 3,10 (dt, J = 13,0, 4,8 Hz, 1H), 1,81 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 1,47 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 1,35 (s, 3H), 1,23 (dt, J = 14,4,6,5 Hz, 1H).

Ejemplo 14: Preparación de (6R,7S) y (6S, 7R)-6-fluoro-12-hidroxi-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (15-1, 15-2):

[0250]



Síntesis de (7S), y (7R)-12-(benciloxi)-1,6,11-trioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (**15a-1, 15a-2**):

[0251] 12-(benciloxi)-1,6,11-trioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (**10b)** (350 mg) se separó en sus enantiómeros individuales mediante cromatografía SFC preparativa en una columna IA utilizando el codisolvente MeOH para proporcionar **15a-1** y **15a-2.** EM (m/z) 526,00 $[M+H]^+$.

Síntesis de (6S, 7S) y (6R,7R)-12-(benciloxi)-6-hidroxi-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (**15b-1, 15b-2**):

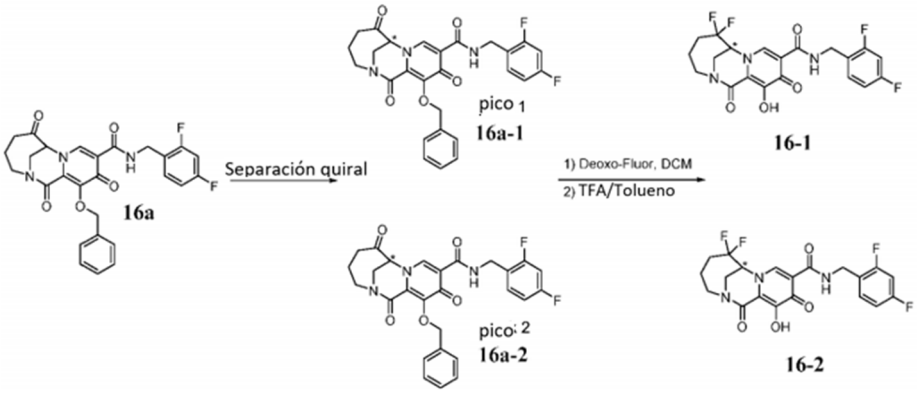
[0252] A una solución de **15a -1** o **15a-2** (150 mg, 0,285 mmol) en 7 ml de metanol se añadió $NaBH_4$ (21,6 mg, 0,57 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con HCl 1 N y se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró a sequedad para dar los compuestos del título. EM (m/z) 528,26 $[M+H]^+$.

Síntesis de (6R,7S) y (6S,7R)-6-fluoro-12-hidroxi-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (**15-1, 15-2**):

[0253] Los compuestos del título se prepararon de forma similar a compuesto **13,** usando los compuestos **15b-1** y **15b-2. 15-1:** EM (m/z) 440,22 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d6ç) δ 10,59 (s, 1H), 10,35 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,28 - 7,15 (m, 2H), 5,12 - 4,78 (m, 2H), 4,65 - 4,50 (m, 2H), 4,18 - 4,06 (m, 1H), 3,89 -3,80 (m, 2H), 3,12 (ddd, J = 13,2, 7,2, 2,9 Hz, 1H), 2,19-1,95 (m, 2H), 1,79-1,70 (m, 1H), 1,56-1,21 (m, 1H). **15-2:** EM (m/z) 440,20 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d6ç) δ 10,57 (s, 1H), 10,35 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,28 - 7,15 (m, 2H), 5,12 - 4,81 (m, 2H), 4,65 - 4,50 (m, 2H), 4,12 (dt, J = 13,3, 8,1 Hz, 1H), 3,89 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 3,86 -3,77 (m, 1H), 3,12 (ddd, J = 13,1, 7,0, 2,9 Hz, 1H), 2,22-1,95 (m, 2H), 1,79-1,70 (m, 1H), 1,50-1,28 (m, 1H).

Ejemplo 15: Preparación de (7S), y (7R)-N-(2,4-difluorobencil)-6,6-difluoro-12-hidroxi-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (16-1, 16-2):

[0254]



Síntesis de (7S), y (7R)-12-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-1,6,11-trioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida **(16a-1, 16a-2):**

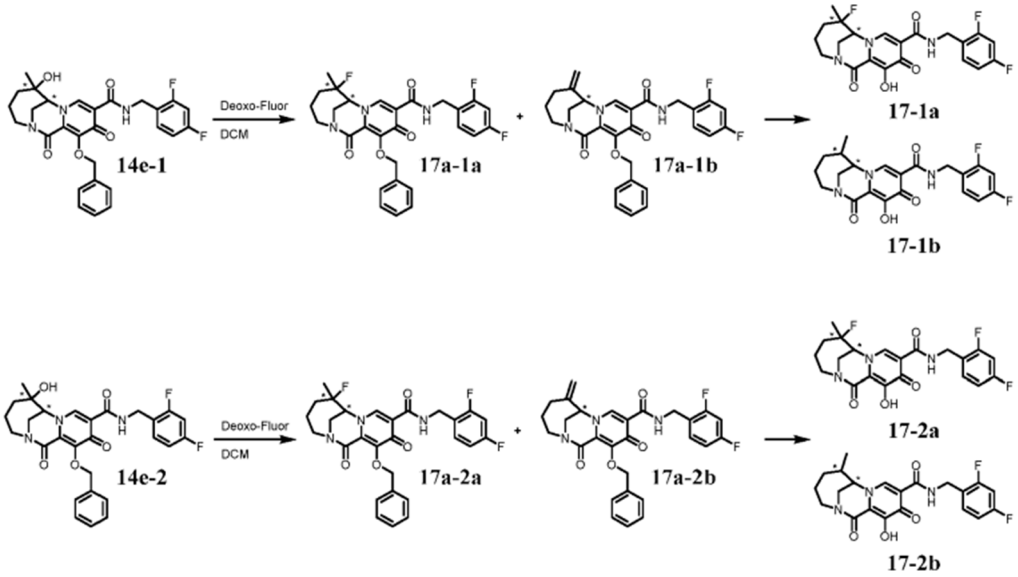
[0255] 12-(Benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-1,6,11-trioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida **(16a)** se preparó de manera similar al compuesto **10b** usando 3-(benciloxi)-5-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-4-oxo-4H-piran-2-carboxilato de metilo **(16a).** EM (m/z) 508,15 $[M+H]^+$. El compuesto **16a** se separó en sus enantiómeros individuales mediante cromatografía SFC preparativa en una columna OD-H usando codisolvente IPA-NH_3 para proporcionar **16a-1** y **16a-2.**

Síntesis de (7S), y (7R)-N-(2A-difluorobencil)-6,6-difluoro-12-hidroxi-1.11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (**16-1, 16-2**):

[0256] Los compuestos del título se prepararon de manera similar a los compuestos **10-1** y **10-2** usando **16a-1** y **16a-2. 16-1:** EM (m/z) 440,20 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d6ç) δ 10,64 (s, 1H), 10,24 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,42 (td, J = 8,6, 6,6 Hz, 1H), 7,26 (ddd, J = 10,5, 9,4, 2,6 Hz, 1H), 7,07 (td, J = 8,5, 7,6, 4,2 Hz, 1H), 5,24 (s, 1H), 4,56 (d, J = 5,8 Hz, 2H)), 4,27 - 4,15 (m, 1H), 4,04 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 3,92 -3,83 (m, 1H), 3,19 (dd, J = 13,2, 6,8 Hz, 1H), 2,22 (s, 1H), 1,96 (d, J = 21,8 Hz, 2H), 1,71-1,54 (m, 1H). **16-2:** EM (m/z) 440,27 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d6ç) δ 10,64 (s, 1H), 10,24 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,42 (td, J = 8,7, 6,6 Hz, 1H), 7,31 - 7,20 (m, 1H), 7,07 (td, J = 8,4, 2,7 Hz, 1H), 5,24 (s, 1H), 4,56 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 4,21 (q, J = 10,2, 9,7 Hz, 1H), 4,04 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 3,88 (dd, J = 15,4, 2,0 Hz, 1H), 3,18 (dd, J = 13,1, 6,7 Hz, 1H), 2,22 (s, 1H), 1,97 (d, J = 22,4 Hz, 2H), 1,62 (dd, J = 35,1, 14,3 Hz, 1H).

Ejemplo 16: Preparación de N-(2,4-difluorobencil)-6-fluoro-12-hidroxi-6-metil-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (17-1a) y N-(2,4-difluorobencil)-12-hidroxi-6-metil-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (17-1b, 17-2b):

[0257]



Síntesis de 12-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-6-fluoro-6-metil-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (**17a-1a, 17a-2a)** y 12-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-6-metileno-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (**17a-1b, 17a-2b)**:

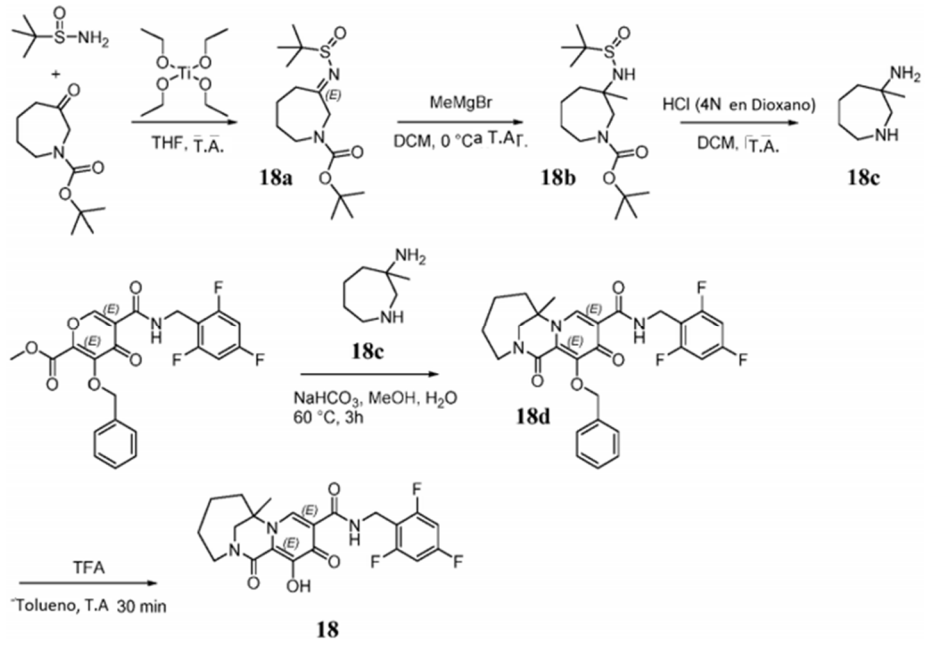
[0258] Los compuestos del título se prepararon de manera similar al compuesto **13a** usando los compuestos **14e-1** y **14e-2.** EM (m/z) 526,16 $[M+H]^+$. Se generaron productos secundarios **(17a-1b, 17a-2b).** EM (m/z) 506,13 $[M+H]^+$.

Síntesis de N-(2,4-difluorobencil)-6-fluoro-12-hidroxi-6-metil-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (**17-1a)** y N-(2,4-difluorobencil)-12-hidroxi-6-metil-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (**17-1b, 17-2b)**:

[0259] La mezcla de productos (**17a-1a** y **17a-1b,** 40 mg, ~0,07 mmol) o **(17a-2a** y **17a-2b)** de los pasos anteriores se disolvió en etanol absoluto (10 ml) y la solución se burbujeó en atmósfera de argón. Se añadió hidróxido de paladio (20 %, 11 mg) y la mezcla se burbujeó en atmósfera de hidrógeno (1 atm, globo). La mezcla se agitó vigorosamente durante 2 h, se burbujeó en atmósfera de argón y se filtró a través de una capa de Celite®. El Celite® se lavó con etanol absoluto y el filtrado se concentró *al vacío.* El residuo se purificó mediante HPLC preparatoria (MeCN/agua con TFA al 0,1 %) y se liofilizó para proporcionar los compuestos del título. Para **17-1a:**EM (m/z) 436,25 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6ç) δ 10,82 (s, 1H), 10,33 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,65 (s, 1H), 7,42 (td, J = 8,7, 6,6 Hz, 1H), 7,26 (ddd, J = 10,6, 9,3, 2,6 Hz, 1H), 7,08 (td, J = 8,6, 2,7 Hz, 1H), 4,81 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 4,63 - 4,48 (m, 2H), 4,16 (q, J = 11,1 Hz, 1H), 3,92 (dd, J = 15,0, 2,5 Hz, 1H), 3,80 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 3,16 (dd, J = 13,0, 7,8 Hz, 1H), 2,17 - 2,06 (m, 1H), 1,92 (dt, J = 13,7, 6,4 Hz, 1H), 1,73 (dt, J = 19,6, 9,6 Hz, 1H), 1,49-1,16 (m, 4H). Para **17-1b:** EM (m/z) 418,28 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6ç) δ 10,90 (s, 1H), 10,42 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,63 (d, J = 18,6 Hz, 0H), 8,43 (s, 1H), 7,42 (td, J = 8,7, 6,6 Hz, 1H), 7,26 (ddd, J = 10,6, 9,3, 2,6 Hz, 1H), 7,13 - 7,03 (m, 1H), 4,69 (s, 1H), 4,63 - 4,48 (m, 2H), 4,22 - 4,09 (m, 1H), 3,94 (dd, J = 14,6, 2,8 Hz, 1H), 3,71 (dd, J = 14,4, 1,7 Hz, 1H), 3,14 (dd, J = 12,9, 6,7 Hz, 1H), 2,11-1,99 (m, 1H), 1,91 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 1,55 (m, 1H), 1,50 (m, 1H), 0,85 (d, J = 6,9 Hz, 3H). Para **17-2b:** EM (m/z) 418,24 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6ç) δ 10,90 (s, 1H), 10,42 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,48 - 7,37 (m, 1H), 7,31 - 7,21 (m, 1H), 7,08 (t, J = 9,7 Hz, 1H), 4,69 (s, 1H), 4,56 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 4,22 - 4,11 (m, 1H), 3,98 -3,89 (m, 1H), 3,70 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 3,14 (dd, J = 12,9, 6,3 Hz, 1H), 2,01 (m, 1H), 1,92 (m, 2H), 1,55 (m, 1H), 1,50 (m, 1H), 0,85 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

Ejemplo 17: Preparación de 12-hidroxi-7-metil-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (18):

[0260]



Síntesis de (E)-3-((*terc*-butilsulfinil)imino)azepano-1-carboxilato de *terc-butilo* **(18a):**

[0261] A una solución de 3-oxoazepano-1-carboxilato de terc-butilo (0,52 g, 2,44 mmol) y 2-metilpropano-2-sulfinamida (0,35 g, 2,93 mmol) en THF (10 ml) se añadió etóxido de titanio (IV) (1,03 ml, 4,91 mmol) a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche.

[0262] La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (10 ml) y se inactivó con solución ac. $NaHCO_3$ (~5 ml). Se añadió Celite® a la mezcla y el sólido se separó por filtración, la torta del filtro se lavó con acetato de etilo (10 ml x 2). Los lavados combinados se concentraron *al vacío*. El residuo se purificó mediante CombiFlash® utilizando EtOAc/hexanos para producir el compuesto del título. EM *(m/z)* 317,2 $[M+H]^+$

Síntesis de 3-((terc-butilsulfinil)amino)-3-metilazepano-1-carboxilato de terc-butilo **(18b):**

[0263] A 0 °C, a terc (E)-3-((*terc*-butilsulfinil)imino)azepano-1-carboxilato de butilo (0,15 g, 0,47 mmol) en DCM se añadió gota a gota $MeMgBr_3M$ (0,95 ml). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante la noche.

[0264] La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con NH_4Cl saturado y salmuera. La mezcla se secó con $MgSO_4$ y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó en columna de gel de sílice con acetato de etilo/hexano para proporcionar el compuesto del título. EM (m/z) 333,2 $[M+H]^+$

Síntesis de 3-metilazepan-3-amina (**18c)**:

[0265] A temperatura ambiente, se añadió HCl_4 M (0,07 ml) en dioxano a una solución de *terc*-butilo 3-(*terc*-butilsulfinilamino)-3-metil-azepano-1-carboxilato **(18b,** 0,03 g, 0,1 mmol) en DCM (2 ml). Después de 2 h, el solvente se eliminó al vacío y el material no purificado se usó directamente en el siguiente paso. EM (*m/z)* 129,2 $[M+H]^+$

Síntesis de 12-(benciloxi)-7-metil-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida **(18d):**

[0266] A una mezcla de 3-metilazepan-3-amina **(18c,** 0,013 g, 0,1 mmol) y bicarbonato de sodio (45,07 mg, 0,54 mmol) en MeOH (2 mL) y agua (2 mL) se añadió metil 3-benciloxi-4-oxo-5-[(2,4,6- trifluorofenil)metilcarbamoil]piran-2-carboxilato (30 mg, 0,07 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 60 °C durante 3 h.La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera y se secó con $MgSO_4$. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó para proporcionar el compuesto del título. EM (m/z) 526,2 $[M+H]^+$

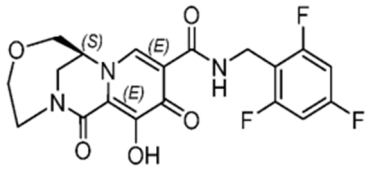
Síntesis de 12-hidroxi-7-metil-1,11-dioxo-N-(2.4.6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida **(18):**

[0267] 12-(Benciloxi)-7-metil-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (0,03 g, 0,06 mmol) se disolvió en tolueno (2 ml) y se añadió TFA (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó por HPLC

para producir el compuesto del título. EM *(m/z)* 436,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,46 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 6,74 - 6,62 (m, 2H), 4,69 (m, 1H), 4,47 (m, 1H), 4,30 - 4,14 (m, 1H), 3,65-3,77 (m, 3H), 3,40 (m, 1H), 3,09 (m, 1H), 2,15-1,7 (m, 7H)

Ejemplo 18: Preparación de (7S)-12-hidroxi-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,3,4,6,7,11-hexahidro-2,7-metanopirido[1,2-d][1,4, 7]oxadiazonina-10-carboxamida (19):

[0268]

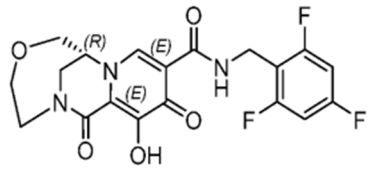


19

[0269] (7S)-12-Hidroxi-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,3,4,6,7,11-hexahidro-2,7-metanopirido[1,2-d][1,4,7]oxadiazonina-10-carboxamida **(19)** se preparó de manera similar a 12-hidroxi-7-metil-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida **(18)** usando (S)-1,4-oxazepan-6-amina para reemplazar 3-metilazepan-3-amina. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d6ç) δ 10,41 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,35 - 6,97 (m, 2H), 4,71 (s, 1H), 4,57 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 4,28 (ddd, J = 13,1, 9,4, 7,3 Hz, 1H), 4,11 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 4,07 -3,78 (m, 6H). EM *(m/z)* 514,2 $[M+H]^+$

Ejemplo 19: Preparación de (7R)-12-hidroxi-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (20):

[0270]

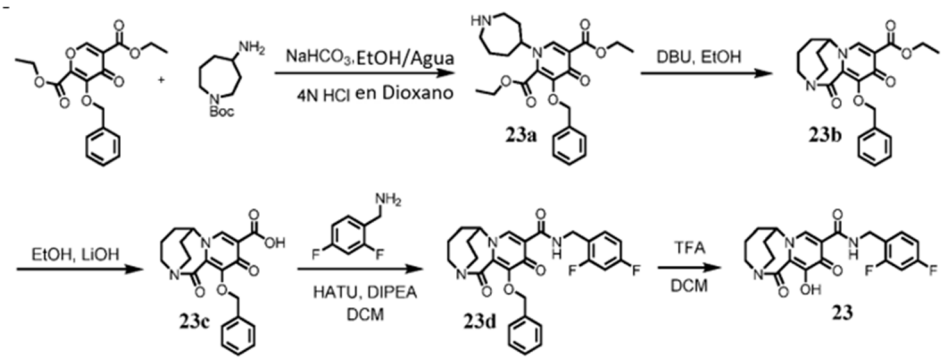


20

[0271] (7R)-12-Hidroxi-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,3,4,6,7,11-hexahidro-2,7-metanopirido[1,2-d][1,4,7]oxadiazonina-10-carboxamida (20) se preparó de manera similar a 12-hidroxi-7-metil-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida **(18)** usando (R)-1,4-oxazepan-6-amina para reemplazar 3-metilazepan-3-amina. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d6ç) δ 10,41 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,22 (dd, J = 9,2, 8,0 Hz, 2H), 4,71 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 4,57 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 4,27 (ddd, J = 12,9, 9,1, 7,1 Hz, 1H), 4,16 -3,62 (m, 6H). EM *(m/z)* 514,2 $[M+H]^+$

Ejemplo 20: Preparación de N-(2,4-difluorobencil)-11-hidroxi-1,10-dioxo-1,3,4,5,6,10-hexahidro-2,6-etanopirido[1,2-a][1,4]diazocina-9-carboxamida (23):

[0272]



Síntesis de 1-(azepan-4-il)-3-(benciloxi)-4-oxo-1,4-dihidropiridina-2,5-dicarboxilato de dietilo **(23a):**

[0273] Se cargó un reactor con 3-aminoazepane-1-carboxilato de terc-butilo (588 mg, 3 mmol), $NaHCO_3$ (576 mg, 7 mmol) en EtOH/agua (9 ml/6 ml) y Se añadió 3-(benciloxi)-4-oxo-4H-piran-2,5-dicarboxilato de dietilo (950 mg, 3 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante la noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica se concentró al vacío. El residuo se usó en el siguiente paso sin purificación.

[0274] Al residuo anterior en DCM (10 ml) se le añadió HCl 4N en solución de dioxano (3 ml). Después de 2 horas a temperatura ambiente, elimine el solvente al vacío para proporcionar el compuesto del título, que se usó en el siguiente paso sin purificación. EM *(m/z)* 442,945 $[M+H]^+$.

Síntesis de 11-(benciloxi)-1,10-dioxo-1,3,4,5,6,10-hexahidro-2,6-etanopirido[1,2-a][1,4]diazocina-9-carboxilato de etilo **(23b):**

[0275] Se añadieron EtOH (20 ml) y DBU (2,2 g, 15 mmol) al residuo anterior. Después de calentar a 110 °C en un reactor de microondas durante 1 h, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice para proporcionar el compuesto del título. EM *(m/z)* 397.113 $[M+H]^+$.

Síntesis de ácido 11-(benciloxi)-1,10-dioxo-1,3,4,5,6,10-hexahidro-2,6-etanopirido[1,2-a][1,4]diazocina-9-carboxílico **(23c):**

[0276] Al residuo anterior (114 mg, 0,288 mmol) en MeOH (6 ml) se le añadió LiOH 2N (1 ml) a temperatura ambiente. Después de 2 h, la reacción se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y HCl 1 N (20 ml). La capa orgánica se secó y se concentró al vacío. El residuo resultante se usó en la siguiente etapa de reacción sin purificación. EM *(m/z)* 369.131 $[M+H]^+$.

Síntesis de 11-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-1,10-dioxo-1,3,4,5,6,10-hexahidro-2,6-etanopirido[1,2-a][1,4] diazocina-9-carboxamida **(23d):**

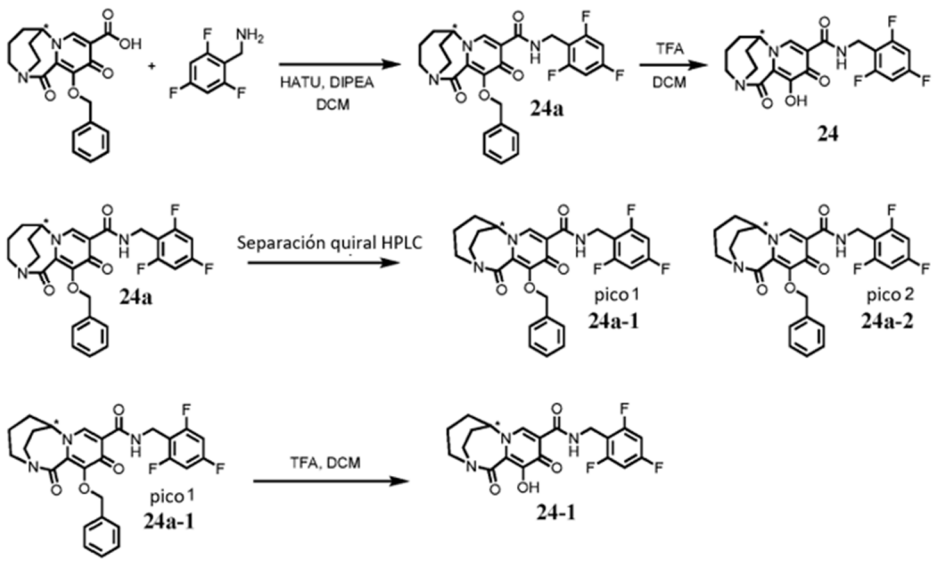
[0277] Al residuo anterior (57 mg, 0,155 mmol) en DCM (5 ml), se añadió (2,4-difluorofenil) metanamina (27,4 mg, 0,17 mmol), DIPEA (60 mg, 0,46 mmol) y HATU (60,2 mg, 0,186 mmol) a temperatura ambiente. Después de 1 h, la reacción se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó y se concentró al vacío. El residuo resultante se usó en el siguiente paso. EM *(m/z)* 512.147 $[M+H]^+$.

Síntesis de 11-hidroxi-1,10-dioxo-N-(2,4-difluorobencil)-1,3,4,5,6,10-hexahidro-2,6-etanopirido[1,2-a][1,4]diazocina-9-carboxamida **(23):**

[0278] A la solución de 11-(benciloxi)-1,10-dioxo-N-(2,4-difluorobencil)-1,3,4,5,6,10-hexahidro-2,6-etanopirido[1,2-a][1,4]diazocina-9-carboxamida (163 mg) en DCM (2 ml), se añadió TFA (1 ml). Después de 4 h, se eliminó el solvente. El residuo resultante se usó purificado por RP-HPLC eluyendo con ACN/agua (TFA al 0,1 %) para proporcionar el compuesto del título como sal de TFA. EM *(m/z)* 404.154 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d6ç) δ 10,41 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,39 (dd, J = 8,6, 6,6 Hz, 2H), 7,22 (ddd, J = 10,7, 9,3, 2,6 Hz, 1H), 7,07 - 7,01 (m, 1H), 4,99 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 4,59 - 4,46 (m, 2H), 4,30 - 4,19 (m, 1H), 3,15 -3,07 (m, 1H), 2,42 - 2,15 (m, 3H), 2,07-1,91 (m, 2H), 1,73 (d, J = 46,6 Hz, 3H).

Ejemplo 21: Preparación de racémico- y (R) o (S)-11-hidroxi-1,10-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,3,4,5,6,10 -hexahidro-2,6-etanopirido[1,2-a][1,4]diazocina-9-carboxamida (24 y 24-1):

[0279]



Síntesis de racémico-11-hidroxi-1,10-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,3,4,5,6,10-hexahidro-2,6-etanopirido[1,2-a][1,4]diazocina-9-carboxamida **(24):**

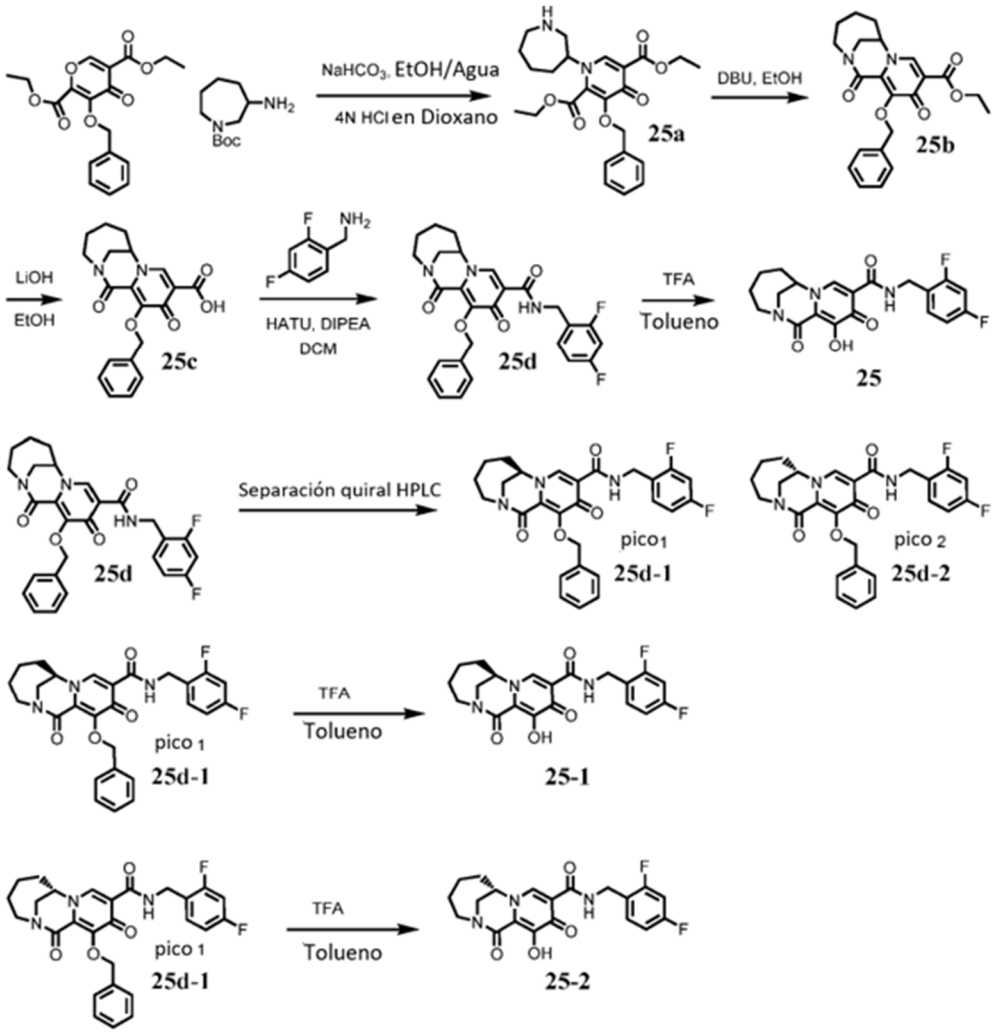
[0280] 11-hidroxi-1,10-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,3,4,5,6,10-hexahidro-2,6-etanopirido[1,2-a][1,4]diazocina-9-carboxamida racémica (24) se sintetizó a partir de ácido 11-(benciloxi)-1,10-dioxo-1,3,4,5,6,10-hexahidro-2,6-etanopirido[1,2-a][1,4]diazocina-9-carboxílico y (2,4,6-trifluorofenil)metanamina de forma similar a la síntesis del compuesto 5. EM *(m/z)* 422,089 [M+H] +. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6ç) δ 10,41 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,39 (dd, J = 8,6, 6,6 Hz, 2H), 7,22 (ddd, J = 10,7, 9,3, 2,6 Hz, 1H), 7,07 - 7,01 (m, 1H), 4,99 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 4,59 - 4,46 (m, 2H), 4,30 - 4,19 (m, 1H), 3,15 -3,07 (m, 1H), 2,42 - 2,15 (m, 2H), 2,07-1,91 (m, 2H), 1,73 (d, J = 46,6 Hz, 2H).

Síntesis de (R) o (S)-11-hidroxi-1,10-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,3,4,5,6,10-hexahidro-2,6-etanopirido[1,2-a][1,4]diazocina-9-carboxamida **(24-1):**

[0281] (R) o (S)-11-(Benciloxi)-1,10-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,3,4,5,6,10-hexahidro-2,6-etanopirido[1,2-a][1,4]diazocina-9-carboxamida pico 1 **(24a-1)** se separó del racémico-11-(benciloxi)-1,10-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,3,4,5,6,10-hexahidro-2,6-etanopirido[1,2-a][1,4]diazocina-9-carboxamida **(24a)** mediante separación por HPLC quiral (cromatografía SFC en una columna IB de 4,6 x 100 mm y 5 micras usando el codisolvente MeOH(20)). El pico separado 1 se usó para preparar 11-hidroxi-1,10-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,3,4,5,6,10-hexahidro-2,6-etanopirido[1,2-a][1,4]diazocina-9-carboxamida **(24-1).** EM (m/z) 422,124 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6ç) δ 10,45 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,28 - 7,10 (m, 2H), 4,97 (d, J = 11,3 Hz, 2H), 4,61 (dd, J = 14,5,6,1 Hz, 1H), 4,48 (dd, J = 14,6, 5,5 Hz, 1H), 4,24 (d, J = 13,0 Hz, 2H), 3,11 (dd, J = 13,5, 8,3 Hz, 1H), 2,37 - 2,21 (m, 2H), 2,00 (d, J = 40,1 Hz, 2H), 1,70 (d, J = 31,2 Hz, 2H).

Ejemplo 22: Preparación de racémico y (7R) y (7S)-N-(2,4-difluorobencil)-12-hidroxi-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro- 3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (25, 25-1,25-2):

[0282]



Síntesis de 12-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida **(25d):**

[0283] 12-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-1,1-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (25d) se sintetizó a partir de 3-(benciloxi)-4-oxo-4H-piran-2,5-dicarboxilato de dietilo y 3-aminoazepano-1-carboxilato de terc-butilo como material de partida siguiendo un procedimiento similar al del compuesto **24a.** EM *(m/z)* 494.181 $[M+H]^+$.

Síntesis de N-(2,4-difluorobencil)-12-hidroxi-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida **(25):**

[0284] A una solución de 12-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida **(25d)** (5,5 mg) en tolueno (0,2 ml), se añadió TFA (0,2 ml) a temperatura ambiente. Después de 4 h, se eliminó el solvente. El residuo resultante se purificó mediante RP-HPLC eluyendo con ACN/agua (TFA al 0,1 %) para proporcionar el compuesto del título como sal de TFA. EM (m/z) 404,134 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6ç) δ 10,61 (s, 1H), 10,38 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,38 (td, J = 8,7, 6,6 Hz, 1H), 7,22 (ddd, J = 10,6, 9,3, 2,6 Hz, 1H), 7,04 (td, J = 8,6, 2,6 Hz, 1H), 4,75 (dd, J = 5,9, 2,8 Hz, 1H), 4,53 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 4,12 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 3,90 -3,84 (m, 1H), 3,65 (dd, J = 14,7, 1,9 Hz, 1H), 3,07 (td, J = 6,6, 3,6 Hz, 1H), 2,02-1,94 (m, 1H), 1,89-1,74 (m, 3H), 1,62 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 1,12 (d, J = 12,1 Hz, 1H).

Síntesis de (7R)-12-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida y (7S)-12-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida **(25d-1, 25d-2):**

[0285] (7R)-12-(Benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida **(25d-1)** como pico 1 y (7S)-12-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida **(25d-2)** como pico 2 se separaron del racémico de

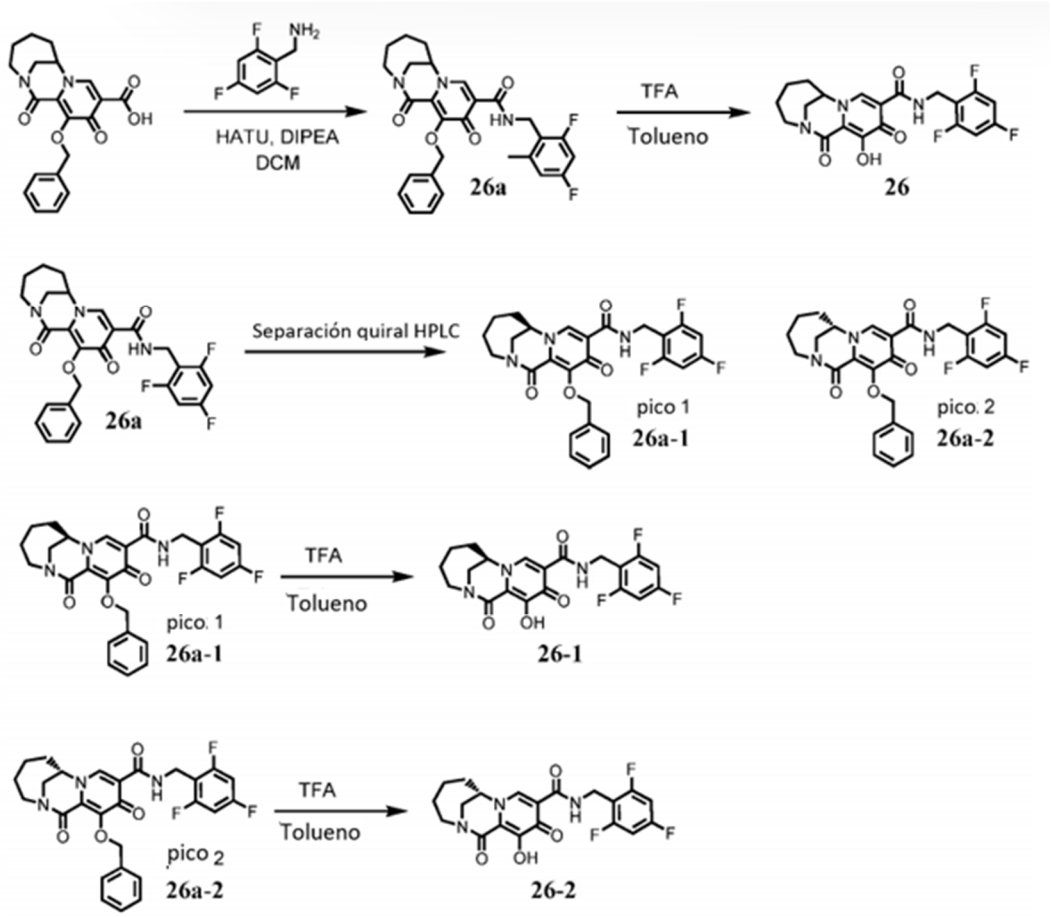
12-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,1 1-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida **(25d)** mediante separación por HPLC quiral (cromatografía SFC en una columna IB de 4,6 x 100 mm y 5 micras usando MeOH (20) como codisolvente). La estructura del pico 1 se confirmó mediante la síntesis a partir de (R)-azepan-3-amina.

Síntesis de (7R)-N-(2,4-difluorobencil)-12-hidroxi-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida **(25-1)** y (7S)-N-(2,4-difluorobencil)-12-hidroxi-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida **(25-2):**

[0286] (7R)-N-(2,4-difluorobencil)-12-hidroxi-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina- 10-carboxamida **(25-1)** y (7S)-N-(2,4-difluorobencil)-12-hidroxi-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida **(25-2)** se sintetizaron a partir del pico 1 y el pico 2 respectivamente, siguiendo condiciones de reacción similares a las utilizadas para preparar el compuesto **25.** Compuesto **25 -1:** EM *(m/z)* 404.186 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6ç) δ 10,59 (s, 1H), 10,38 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,38 (td, J = 8,7, 6,6 Hz, 1H), 7,22 (ddd, J = 10,6, 9,3, 2,6 Hz, 1H), 7,04 (tdd, J = 8,6, 2,6, 1,1 Hz, 1H), 4,75 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 4,53 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 4,17 - 4,05 (m, 1H), 3,86 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 3,65 (dd, J = 14,7, 1,9 Hz, 1H), 3,06 (ddd, J = 13,1, 6,9, 3,6 Hz, 1H), 1,99 (s, 1H), 1,89-1,74 (m, 3H), 1,62 (d, J = 8,0 Hz, 1H). Compuesto **25-2:** EM *(m/z)* 404,165 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6ç) δ 10,61 (s, 1H), 10,38 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,38 (td, J = 8,7, 6,6 Hz, 1H), 7,22 (ddd, J = 10,5, 9,3, 2,6 Hz, 1H), 7,09 - 6,99 (m, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,53 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 4,12 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 3,86 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 3,69 -3,60 (m, 1H), 3,06 (ddd, J = 13,1, 6,8, 3,6 Hz, 1H), 1,99 (s, 1H), 1,83 (d, J = 13,3 Hz, 3H), 1,67-1,60 (m, 1H).

Ejemplo 23: Preparación de racémico-12-hidroxi-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (26), (7R)-12-hidroxi-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (26-1) y (7S)-12-hidroxi-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (26-2):

[0287]



Síntesis de 12-hidroxi-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida **(26):**

[0288] Se disolvió ácido 12-(Benciloxi)-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,1 1-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-

carboxílico (57 mg, 0,155 mmol) en DCM (2 ml) con (2,4,6-trifluorofenil)metanamina (27 mg, 0,17 mmol) y trietilamina (60 mg, 0,464 mmol). Se añadió HATU (60 mg, 0,186 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de la reacción durante la noche, la reacción se concentró a sequedad, se purificó por cromatografía en gel de silicio para obtener el compuesto 12-(benciloxi)-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida **(26a)** EM *(m/z)* 512,06 $[M+H]^+$.

[0289] El compuesto 12-(benciloxi)-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida **(26a)** (7 mg, 0,014 mmol) se disolvió en tolueno (1 ml), seguido de la adición de TFA (1 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó por HPLC para obtener el compuesto del título **(26).** EM *(m/z)* 422,091 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6ç) δ 10,39 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,24 - 7,11 (m, 2H), 4,72 (dd, J = 5,9, 2,9 Hz, 1H), 4,54 (dd, J = 6,0, 2,4 Hz, 2H), 4,11 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 3,88 -3,79 (m, 1H), 3,64 (dd, J = 14,7, 1,9 Hz, 1H)), 3,05 (dq, J = 9,5, 3,4 Hz, 1H), 2,06-1,91 (m, 1H), 1,89-1,74 (m, 3H), 1,61 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 1,11 (d, J = 12,7 Hz, 1H).

Síntesis de (7S)-12-hidroxi-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2][1,4]diazonina-10-carboxamida (26-2) y (7R)-12-hidroxi-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida **(26-1):**

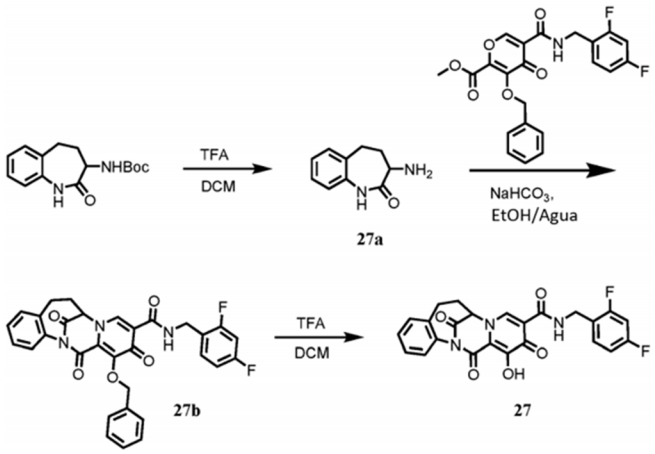
[0290] 12-(benciloxi)-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida racémica **(26a)** se separó mediante separación por HPLC quiral (cromatografía SFC en una columna IB de 4,6 x 100 mm y 5 micras usando MeOH(20) como codisolvente) para obtener los compuestos (7R)-12-(benciloxi)-1,11-dioxo **51** N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida **(26a-1)** y (7S)-12-(benciloxi)-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida **(26a-2)**

[0291] El Compuesto (7S)-12-(benciloxi)-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida **(26a-2)** (20 mg, 0,039 mmol) se disolvió en tolueno (1 ml), seguido de la adición de TFA (1 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó por HPLC para obtener el compuesto del título **(26-2).** (EM *(m/z)* 422,123 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6ç) δ 10,59 (s, 1H), 10,39 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,18 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 4,72 (s, 1H), 4,59 - 4,48 (m, 2H), 4,11 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,85 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 3,69 -3,59 (m, 1H), 3,05 (ddd, J = 11,3, 6,7, 3,6 Hz, 1H), 1,97 (m, 1H), 1,87-1,71 (m, 3H), 1,67-1,55 (m, 1H), 1,10 (m, 1H)

[0292] El Compuesto (7R)-12-(benciloxi)-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida **(26a-1)** ((20 mg, 0,039 mmol) se disolvió en tolueno (1 mL), seguido de la adición de TFA (1 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó por HPLC para obtener el compuesto del título **(26-1).** EM *(m/z)* 422,116 $[M+H]^+$ ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6ç) δ 10,58 (s, 1H), 10,39 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,18 (dd, J = 9,2, 8,0 Hz, 2H), 4,73 (s, 1H), 4,58 - 4,49 (m, 2H), 4,11 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 3,85 (d, J = 14. 6 Hz, 1H), 3,65 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 3,10 -3,00 (m, 1H), 1,96 (m, 1H), 1,82 (d, J = 12,2 Hz, 3H), 1,61 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 1,18-1,05 (m, 1H).

Ejemplo 24: Preparación de N-(2,4-difluorobencil)-7-hidroxi-6,8,15-trioxo-6,8,13,14-tetrahidro-12H-5,12-metanobenzo[e]pirido[1,2-a][1,4]diazonina-9-carboxamida (27):

[0293]



Síntesis de 3-amino-1,3,4,5-tetrahidro-2H-benzo[b]azepin-2-ona TFA sal **(27a):**

[0294] A la solución de (2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)carbamato de terc-butilo (55 mg, 0,02 mmol) en

DCM (3 mL) se añadió TFA (1 mL) a temperatura ambiente. Después de 4 h, se eliminaron el disolvente y el exceso de TFA para proporcionar 3-amino-1,3,4,5-tetrahidro-2H-benzo[b]azepin-2-ona. EM *(m/z)* 276,676 $[M+H]^+$.

Síntesis de 7-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-6,8,15-trioxo-6,8,13,14-tetrahidro-12H-5,12-metanobenzo[e]pirido[1,2-a][1,4]diazonina-9-carboxamida **(27b):**

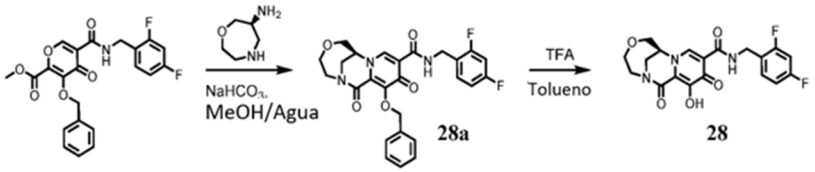
[0295] 7-(Benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-6,8,15-trioxo-6,8,13,14-tetrahidro-12H-5,12-metanobenzo[e]pirido[1,2-a][1,4]diazonina-9-carboxamida se preparó a partir de la sal de TFA de 3-amino-1,3,4,5-tetrahidro-2H-benzo[b]azepin-2-ona (45 mg, 0,163 mmol) y 3-(benciloxi)-5-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-4-oxo-4H-piran-2-carboxilato de metilo (70 mg, 0,163 mmol) siguieron un procedimiento similar al del compuesto **25.** EM (m/z) 555,034 $[M+H]^+$.

Síntesis de N-(2,4-difluorobencil)-7-hidroxi-6,8,15-trioxo-6,8,13,14-tetrahidro-12H-5,12-metanobenzo[e]pirido[1,2-a][1,4]diazonina-9-carboxamida (**27**):

[0296] N-(2,4-difluorobencil)-7-hidroxi-6,8,15-trioxo-6,8,13,14-tetrahidro-12H-5,12-metanobenzo[e]pirido[1,2-a][1,4]diazonina-9-carboxamida **(27)** se preparó siguiendo el mismo procedimiento que el compuesto 26, a partir de 7-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-6,8,15-trioxo-6,8,13,14-tetrahidro-12H-5,12-metanobenzo[e]pirido[1,2-a][1,4]diazonina-9-carboxamida (11 mg). EM *(m/z)* 465,05 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6ç) δ 10,25 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,42 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,29 (ddd, J = 12,1, 9,4, 2,8 Hz, 1H), 7,25 - 7,18 (m, 2H), 7,14 - 7,01 (m, 3H), 5,74 (s, 2H), 5,45 (s, 1H), 4,54 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 3,68 (s, 2H), 3,64 (d, J = 2,8 Hz, 1H).

Ejemplo 25: Preparación de (7S)-N-(2,4-difluorobencil)-12-hidroxi-1,11-dioxo-1,3,4,6,7,11-hexahidro-2,7-metanopirido[1,2-d][1,4,7]oxadiazonina-10-carboxamida (28):

[0297]



Síntesis de (7S)-12-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-1,11-dioxo-1,3,4,6,7,11-hexahidro-2,7-metanopirido[1,2-d][1,4,7]oxadiazonina-10-carboxamida **(28a):**

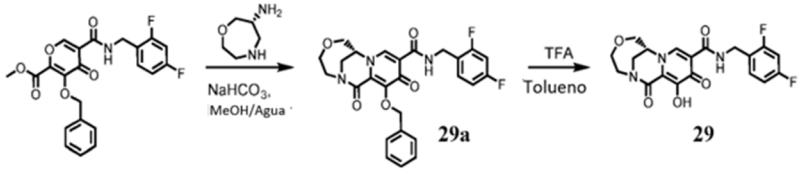
[0298] A la solución de 1,4-oxazepan-6-amina (18,9 mg, 0,16 mmol) en MeOH (6 mL) y agua (1 mL), se añadió bicarbonato de sodio (109,6 mg, 1,3 mmol) y metilo 3-(benciloxi)-5-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-4-oxo-4H-piran-2-carboxilato (70 mg, 0,163 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante la noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica se concentró al vacío. El residuo se usó en el siguiente paso sin purificación. EM *(m/z)* 496.016 $[M+H]^+$.

Síntesis de (7S)-N-(2,4-difluorobencil)-12-hidroxi-1,11-dioxo-1,3,4,6,7,11-hexahidro-2,7-metanopirido[1,2-d][1,4,7]oxadiazonina-10-carboxamida **(28):**

[0299] A la solución de (7S)-12-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-1,11-dioxo-1,3,4,6,7,11-hexahidro-2,7-metanopirido[1,2-d][1,4,7]oxadiazonina-10-carboxamida **(28a)** de la reacción anterior, se añadió tolueno (1 ml) y TFA (1 ml). Después de 4 h a temperatura ambiente, el disolvente y el exceso de TFA se eliminaron al vacío. El residuo se disolvió en DMF y se sometió a prep. Purificación por HPLC para proporcionar el compuesto del título. EM (m/z) 406,83 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6ç) δ 10,36 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,39 (td, J = 8,7, 6,6 Hz, 1H), 7,27 - 7,20 (m, 1H), 7,05 (td, J = 7,6, 6,7, 4,0 Hz, 1H), 5,73 (s, 2H), 4,54 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 4,34 - 4,23 (m, 1H), 4,10 (d, J = 14,3 Hz, 2H), 4,00 -3,82 (m, 4H).

Ejemplo 26: Preparación de (7R)-N-(2,4-difluorobencil)-12-hidroxi-1,11-dioxo-1,3,4,6,7,11-hexahidro-2,7-metanopirido[1,2-d][1,4,7]oxadiazonina-10-carboxamida (29):

[0300]

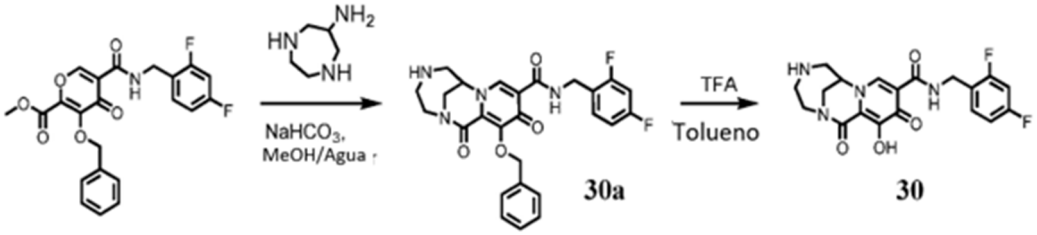


[0301] (7R)-N-(2,4-difluorobencil)-12-hidroxi-1,11-dioxo-1,3,4,6,7,11-hexahidro-2,7-metanopirido[1,2-

d][1,4,7]oxadiazonina-10-carboxamida **(29)** se sintetizó a partir de (R)-1,4-oxazepan-6-amina (18,9 mg, 0,163 mmol) y metil 3-(benciloxi)-5-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-4-oxo-4H-piran-2-carboxilato (70 mg, 0,163 mmol) siguió un procedimiento similar al del compuesto **(28).** EM *(m/z)* 406.136 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d6ç) δ 10,36 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,42 - 7,37 (m, 1H), 7,21 (dd, J = 9,9, 2,5 Hz, 1H), 7,07 - 7,02 (m, 1H), 4,70 (s, 1H), 4,54 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 4,30 - 4,23 (m, 1H), 4,09 (d, J = 5,8 Hz, 1H)), 4,00 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,89 (t, J = 8,9 Hz, 3H), 3,66 (d, J = 10,0 Hz, 2H).

Ejemplo 27: Preparación de N-(2,4-difluorobencil)-12-hidroxi-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4,7]triazonina-10-carboxamida (30):

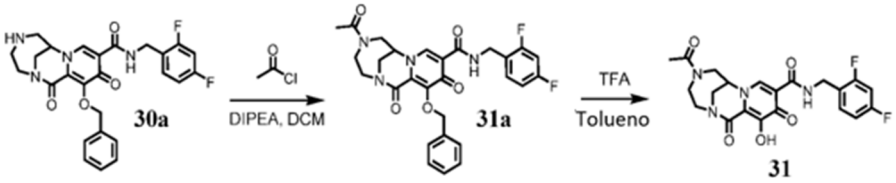
[0302]



[0303] N-(2,4-difluorobencil)-12-hidroxi-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4,7]triazonina-10-carboxamida **(30)** se sintetizó a partir de 1,4-diazepan-6-amina (75,1 mg, 0,652 mmol) y 3-(benciloxi)-5-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-4-oxo-4H-piran-2-carboxilato de metilo (140 mg, 0,326 mmol) siguieron un procedimiento similar como compuesto **28.** EM *(m/z)* 405,183 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d6ç) δ 10,70 (s, 1H), 10,37 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,42 - 7,34 (m, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,05 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,54 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 4,16 (d, J = 12,8 Hz, 2H), 3,92 (d, J = 14,8 Hz, 2H), 3,72 (d, J = 15,0 Hz, 2H), 3,15 (s, 2H).

Ejemplo 28: Preparación de 5-acetil-N-(2,4-difluorobencil)-12-hidroxi-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4,7]triazonina-10-carboxamida (31):

[0304]



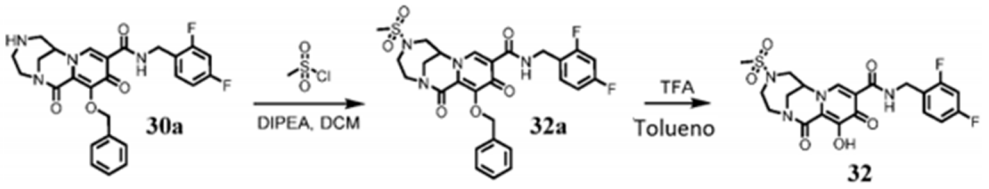
Síntesis de 5-acetil-12-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4,7]triazonina-10-carboxamida **(31):**

[0305] A la solución de 12-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[Se añadió 1,2-a][1,4,7]triazonina-10-carboxamida **(30a,** 26 mg, 0,053 mmol) en DCM (5 ml) DIPEA (27,2 mg, 0,21 mmol) y cloruro de acetilo (6,2 mg, 0,079 mmol) bajo enfriamiento con baño de agua helada. Después de agitar durante 4 horas, la reacción se extrajo con acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica se concentró al vacío. El residuo se usó en el siguiente paso sin purificación. EM *(m/z)* 537.013 $[M+H]^+$.

[0306] 5-acetil-N-(2,4-difluorobencil)-12-hidroxi-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4,7]triazonina-10-carboxamida **(31)** se sintetizó a partir de 5-acetil-12-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4,7]triazonina-10-carboxamida **(31a)** siguiendo condiciones de desbencilación similares a las utilizadas para preparar el compuesto **30.** EM (m/z) 447,159 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d6ç) δ 10,36 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,59 (d, J = 19,5 Hz, 1H), 7,39 (td, J = 8,7, 6,6 Hz, 1H), 7,22 (ddd, J = 10,6, 9,4, 2,7 Hz, 1H), 7,05 (ddt, J = 10,0, 7,4, 1,3 Hz, 1H), 5,73 (s, 2H), 4,54 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,42 - 4,32 (m, 1H), 3,97 -3,88 (m, 2H), 3,78 (d, J = 15,1 Hz, 2H), 3,20 -3,15 (m, 1H), 1,86 (s, 3H).

Ejemplo 29: Preparación de N-(2,4-difluorobencil)-12-hidroxi-5-(metilsulfonil)-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4,7]triazonina-10-carboxamida (32):

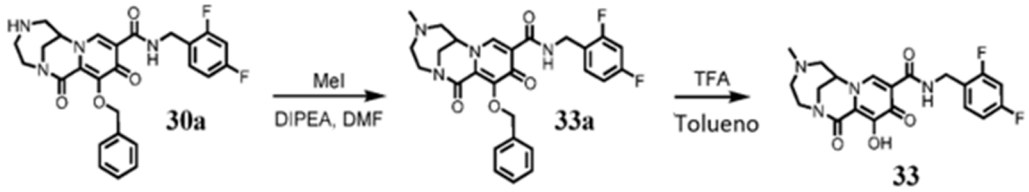
[0307]



[0308] N-(2,4-difluorobencil)-12-hidroxi-5-(metilsulfonilo)-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4,7]triazonina-10-carboxamida **(32)** se sintetizó a partir de 12-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4,7]triazonina-10-carboxamida (26 mg, 0,053 mmol) siguiendo el mismo procedimiento que se usó para preparar el compuesto **31** y usando cloruro de metanosulfonilo (9 mg, 0,079 mmol). EM *(m/z)* 483.083 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6ç) δ 10,36 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,38 (dd, J = 8,7, 6,7 Hz, 1H), 7,22 (ddd, J = 10,5, 9,3, 2,6 Hz, 1H), 7,14 - 6,96 (m, 1H), 4,54 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 4,21 (dd, J = 6,6, 3,3 Hz, 1H), 3,98 (s, 2H), 3,90 -3,75 (m, 4H), 3,45 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 3,29 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 3,23 -3,10 (m, 1H), 2,88 (s, 3H).

Ejemplo 30: Preparación de N-(2,4-difluorobencil)-12-hidroxi-5-metil-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4,7]triazonina-10-carboxamida (33):

[0309]



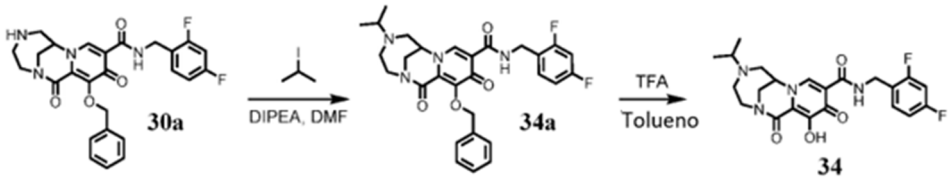
Síntesis de 12-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-5-metil-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4,7]triazonina-10-carboxamida **(33):**

[0310] A la solución de 12-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4,7]triazonina-10-carboxamida (24 mg, 0,049 mmol) en DMF (1,5 ml) se añadió DIPEA (25,1 mg, 0,194 mmol) y MeI (10,3 mg, 0,073 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 4 h, la reacción se extrajo con acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica se concentró al vacío. El residuo se usó en el siguiente paso sin purificación. EM *(m/z)* 509,11 $[M+H]^+$.

[0311] N-(2,4-difluorobencil)-12-hidroxi-5-metil-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4,7]triazonina-10-carboxamida **(33)** se sintetizó a partir de 12-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-5-metil-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4,7]triazonina-10-carboxamida **(33a)** siguen las mismas condiciones de desbencilación que las usado para preparar el compuesto **30.** EM *(m/z)* 419,2 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6ç) δ 8,60 - 8,18 (m, 2H), 7,40 (td, J = 8,6, 6,6 Hz, 1H), 7,23 (td, J = 9,9, 2,6 Hz, 1H), 7,05 (td, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 4,54 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 4,17 (dt, J = 13,1, 8,1 Hz, 1H), 3,89 -3,77 (m, 3H), 3,71 -3,60 (m, 1H), 3,28 (d, J = 7,3 Hz, 3H), 2,78 (s, 3H), 2,27 (s, 1H).

Ejemplo 31: Preparación de N-(2,4-difluorobencil)-12-hidroxi-5-isopropil-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4,7]triazonina-10-carboxamida (34):

[0312]

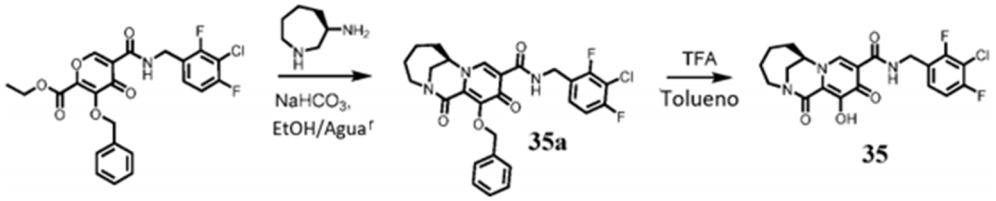


[0313] N-(2,4-difluorobencil)-12-hidroxi-5-isopropil-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4,7]triazonina-10-carboxamida **(34)** se sintetizó a partir de 12-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4,7] triazonina-10-carboxamida (24 mg, 0,049 mmol) siguiendo un procedimiento similar al utilizado para preparar el compuesto **33,** utilizando 2-yodopropano (12,38 mg, 0,073 mmol). EM *(m/z)* 447,2 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6ç) δ 10,43 (s, 1H), 10,40 - 10,30 (m, 1H), 8,58 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,81 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 9,0, 6,8 Hz, 2H), 7,22 (ddd, J = 10,7, 9,3, 2,6 Hz, 2H), 7,05 (td, J = 8,5, 2,5

Hz, 2H)), 4,53 (d, J = 5,7 Hz, 5H), 4,26 (s, 2H), 4,08 (s, 3H), 3,97 -3,80 (m, 3H), 3,04 (s, 4H), 2,71 (s, 2H), 0,83 (s, 3H), 0,66 (s, 3H).

Ejemplo 32: Preparación de (7R)-N-(3-cloro-2,4-difluorobencil)-12-hidroxi-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (35):

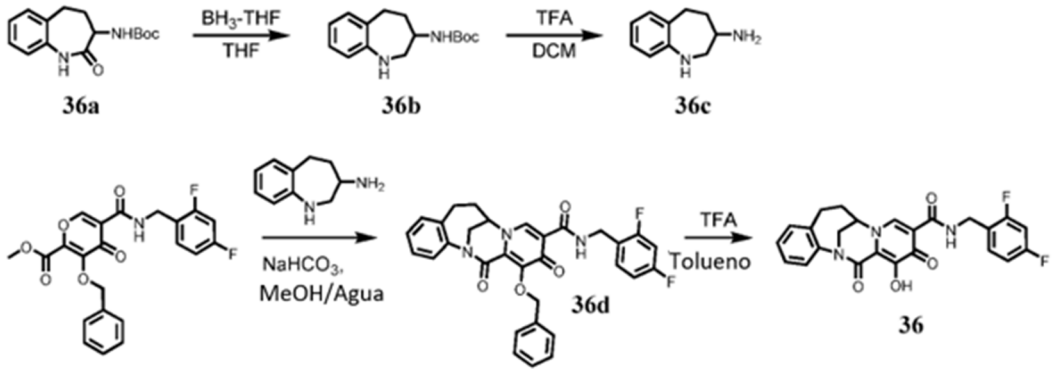
[0314]



[0315] (7R)-N-(3-cloro-2,4-difluorobencil)-12-hidroxi-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (35) se sintetizó a partir de 3-(benciloxi)-5-((3-cloro-2,4-difluorobencil)carbamoil)-4-oxo-4H-piran-2-carboxilato de etilo (170 mg, 0,356 mmol) y (R)-azepan-3-amina (48,7 mg, 0,427 mmol) siguiendo el mismo procedimiento que el utilizado para preparar el compuesto **28.** EM *(m/z)* 438,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d6ç) δ 10,42 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,37 (td, J = 8,4,6,2 Hz, 1H), 7,27 (td, J = 8,8, 1,6 Hz, 1H), 4,78 - 4,70 (m, 1H), 4,57 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 4,16 - 4,08 (m, 2H), 3,86 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 3,65 (dd, J = 14,7, 1,8 Hz, 1H), 3,06 (dd, J = 13,2, 6,9, 3,5 Hz, 1H), 1,98 (dd, J = 7,5, 4,4 Hz, 1H), 1,90-1,70 (m, 3H), 1,62 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 1,12 (d, J = 12,7 Hz, 1H).

Ejemplo 33: Preparación de N-(2,4-difluorobencil)-7-hidroxi-6,8-dioxo-6,8,13,14-tetrahidro-12H-5,12-metanobenzo[e]pirido[1,2-a][1,4]diazonina-9-carboxamida (36):

[0316]



Síntesis de (2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)carbamato de *terc-butilo* **(36b):**

[0317] A la solución de terc-butil (2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)carbamato **(36a)** (300 mg, 1,086 mmol) in THF (5 mL) se añadió una solución de BH_3 -THF **(**6 ml, IN, 6mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante la noche, la reacción se detuvo agregando MeOH y una solución acuosa de bicarbonato de sodio. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para proporcionar (2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)carbamato de terc-butilo. EM *(m/z)* 262,897 $[M+H]^+$.

Síntesis de 2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-amina **(36c):**

[0318] A la solución de terc-butil (2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[b]azepin-3-il)carbamato **(36b)** (13 mg, 0,05 mmol) en DCM (1 ml), se añadió TFA (1 ml) a temperatura ambiente. Después de 2 h, se eliminaron el disolvente y el exceso de TFA. El residuo se usó en el siguiente paso sin purificación. EM *(m/z)* 162,952 $[M+H]^+$.

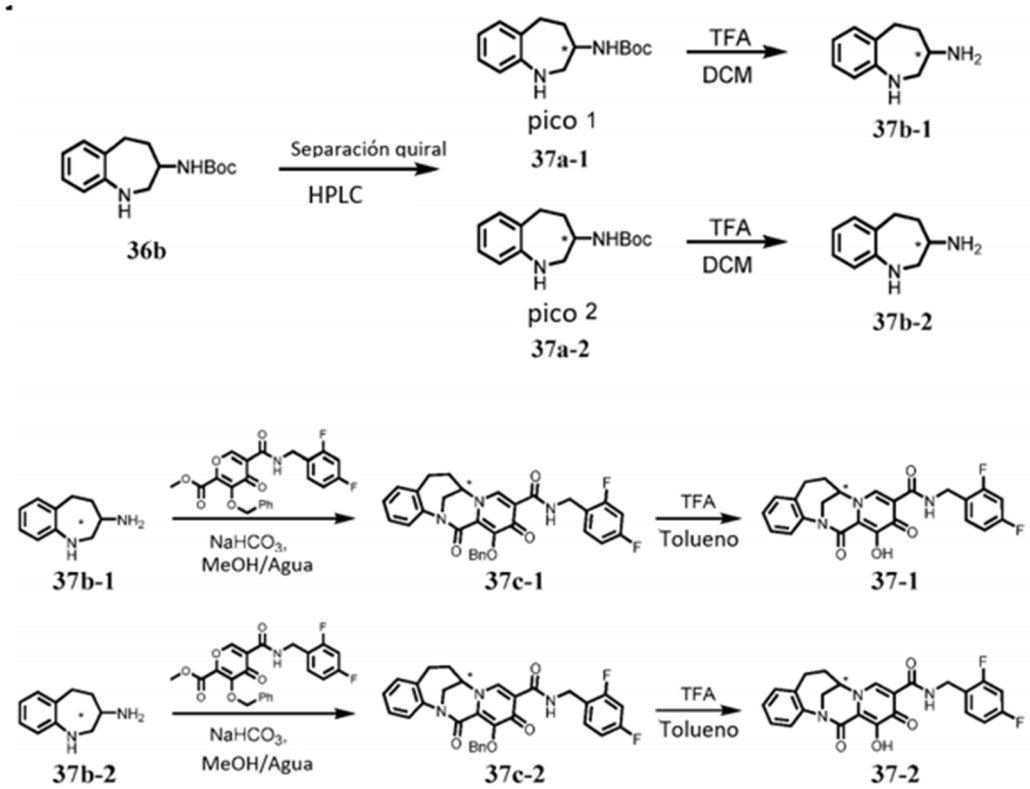
Síntesis de N-(2,4-difluorobencil)-7-hidroxi-6,8-dioxo-6,8,13,14-tetrahidro-12H-5,12-metanobenzo[e]pirido[1,2-a][1,4]diazonina-9-carboxamida (**36):**

[0319] N-(2,4-difluorobencil)-7-hidroxi-6,8-dioxo-6,8,13,14-tetrahidro-12H-5,12-metanobenzo[e]pirido[1,2-a][1,4]diazonina-9-carboxamida **(36)** se sintetizó a partir de metil 3-(benciloxi)-5-((2,4-difluorobencil)carbamoilo)-4-oxo-4H-piran-2-carboxilato (30 mg, 0,07 mmol) y 2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-amina siguen el mismo procedimiento que el utilizado para preparar compuesto **28.** EM *(m/z)* 452,152 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d6ç) δ 10,34 (t, J =

5,9 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,36 - 7,16 (m, 5H), 7,05 (tdd, J = 8,5, 2,7, 1,1 Hz, 1H), 4,89 (s, 1H), 4,55 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,18 (s, 1H), 3,74 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 2,83 - 2,67 (m, 2H), 2,24 (s, 1H), 2,10 (s, 1H).

Ejemplo 34: Preparación de (12R) y (12S)-N-(2,4-difluorobencil)-7-hidroxi-6,8-dioxo-6,8,13,14-tetrahidro-12H-5,12-metanobenzo[e]pirido[1,2-a][1,4]diazonina-9-carboxamida (37-1,37-2):

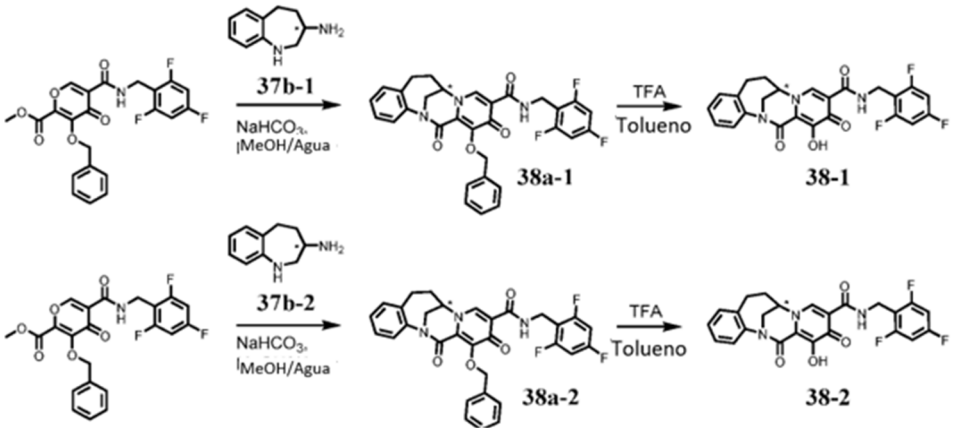
[0320]



[0321] (12R) y (12S)-N-(2,4-difluorobencil)-7-hidroxi-6,8-dioxo-6,8,13,14-tetrahidro-12H-5,12-metanobenzo [e]pirido[1,2-a][1,4]diazonina-9-carboxamida **(37-1,37-2)** se sintetizaron a partir de (R) y (S)-(2,3, 4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)carbamato de terc-butilo **(37a-1,37a-2,** 164 mg, 0,625 mmol, para cada enantiómero), que se separaron del (2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)carbamato de terc-butilo racémico **(36b)** mediante separación por HPLC quiral (cromatografía SFC en una columna IB de 4,6 x 100 mm y 5 micras usando EtOH (15 %) como codisolvente), siguiendo el mismo procedimiento que el usado para preparar el compuesto **28.** El pico 1 **(37a-1)** dio **37-1.** EM *(m/z)* 452,16 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6ç) δ 10,37 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,48 - 7,21 (m, 7H), 7,13 - 7,03 (m, 1H), 4,91 (dq, J = 4,9, 2,5 Hz, 1H), 4,58 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 4,23 - 4,14 (m, 1H), 3,75 (dd, J = 14,8, 2,1 Hz, 1H), 2,79 (dtd, J = 17,3, 14,5, 9,6 Hz, 2H), 2,27 (td, J = 12,1, 11,6, 4,8 Hz, 1H), 2,15 - 2,05 (m, 1H). El pico 2 **(37a-2)** dio **37-2.** EM *(m/z)* 452,2 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6ç) δ 10,33 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,40 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,36 - 7,18 (m, 5H), 7,05 (td, J = 8,4, 2,5 Hz, 1H), 4,89 (s, 1H), 4,55 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 4,16 (d, J = 14,5 Hz, 1H), 3,86 (s, 1H), 2,81 - 2,70 (m, 2H), 2,24 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 2,09 (d, J = 8,4 Hz, 1H).

Ejemplo 35: Preparación de (12R) y (12S)-7-hidroxi-6,8-dioxo-N-(2,4,6- trifluorobencil)-6,8,13,14-tetrahidro-12H-5, 12-metanobenzo[e]pirido[1,2-a][1,4]diazonina-9-carboxamida (38-1,38-2):

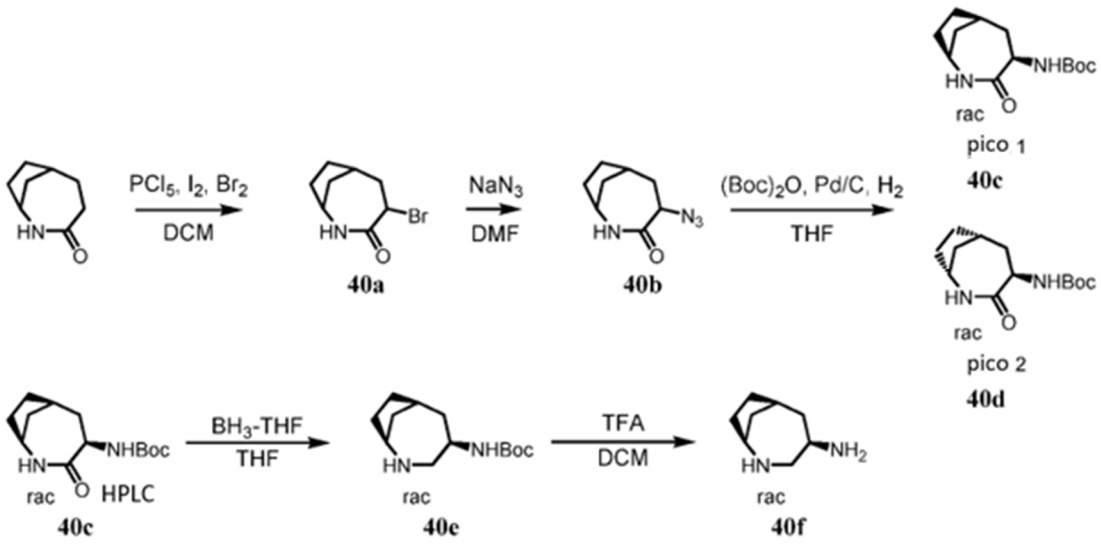
[0322]

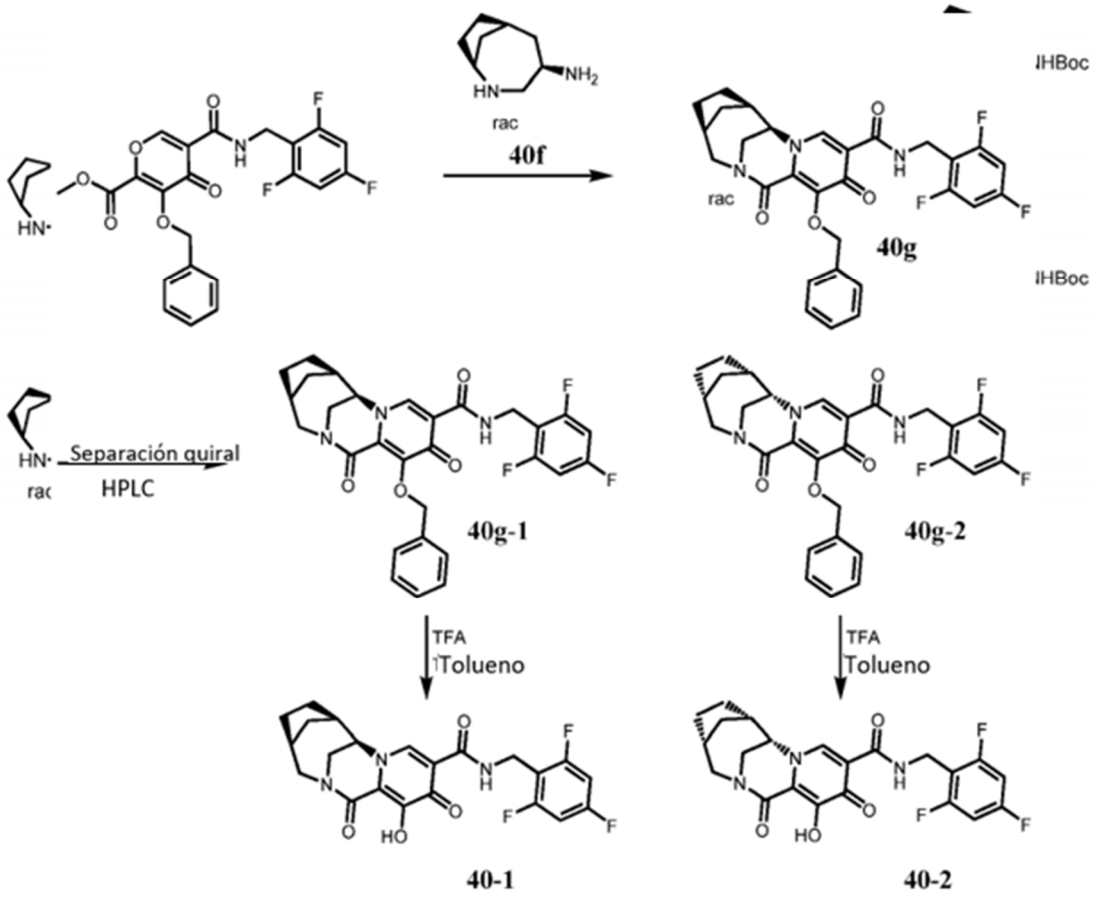


[0323] (12R) y (12S)-7-hidroxi-6,8-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-6,8,13,14-tetrahidro-12H-5,12-metanobenzo[e]pirido[1,2-a][1,4]diazonina-9-carboxamida **(38-1** y **38-2)** se sintetizaron de manera análoga a **37-1** y **37-2** utilizando 3-(benciloxi)-4-oxo-5-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-4H-piran-2-carboxilato de metilo en lugar de 3-(benciloxi)-5-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-4-oxo-4H-piran-2-carboxilato de metilo. EM *(m/z)* 470,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d6ç) δ 10,36 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 10,25 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,36 - 7,24 (m, 4H), 7,19 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 4,86 (s, 1H), 4,56 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 4,14 (d, J = 14,5 Hz, 1H), 3,71 (dd, J = 14,8, 2,0 Hz, 1H), 2,81 - 2,69 (m, 2H), 2,27 - 2,17 (m, 1H), 2,08 (d, J = 9,7 Hz, 1H).

Ejemplo 37: Preparación de (4R,7S,8S) y (4S,7R,8R)-13-hidroxi-1,12-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,3,4,5,6,7,8,12-octahidro-2,8:4,7-dimetanopirido[1,2-a][1,4]diazecina-11-carboxamida (40-1,40-2):

[0324]





Síntesis de 4-bromo-2-azabiciclo[4.2.1]nonan-3-ona **(40a):**

[0325] A una solución de 2-azabiciclo[4.2.1]nonan-3-ona (1 g, 7,18 mmol) en DCM (30 ml) se añadió PCl_5 (1,496 g, 7 mmol) enfriando con un baño de hielo y agua. Después de agitar a 0-5°C durante 1 h, se añadió yodo (18,2 mg, 0,7 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 minutos. Se añadió una solución de bromo (1,148 g, 7 mmol) en DCM (5 ml) a -5 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. Se añadió agua helada y se continuó agitando durante 30 minutos. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (100 ml) y se lavó con Na_2S2O_3 acuoso y salmuera. Después de secar y eliminar el disolvente, el residuo se cristalizó en DCM y hexano para proporcionar el compuesto del título. EM *(m/z)* 218,1 $[M+H]^+$.

Síntesis de 4-azido-2-azabiciclo[4.2.1]nonan-3-ona **(40b):**

[0326] Una mezcla de 4-bromo-2-azabiciclo[4.2.1]nonan-3-ona (**40a)** (330 mg, 1,513 mmol) y NaN_3 (394 mg, 6 mmol) en 10 ml de DMF) en un reactor de microondas a 120 °C durante la noche. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (100 ml) y los extractos se lavaron con salmuera y se secaron y el disolvente se eliminó. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para proporcionar 4-azido-2-azabiciclo[4.2.1]nonan-3-ona **(40b).** EM *(m/z)* 181,12 $[M+H]^+$.

Síntesis de *rel-terc-butilo* ((1R,4S,6S)-3-oxo-2-azabiciclo[4.2.1]nonan-4-il)carbamato **(40c)** y *rel-terc-butilo* ((1R,4R,6S)-3-oxo-2-azabiciclo[4.2.1]nonan-4-il)carbamato **(40d):**

[0327] Se cargó un reactor con 4-azido-2-azabiciclo[4.2.1]nonan-3- uno **(40b)** (500 mg, 2,775 mmol), dicarbonato de di-terc-butilo (1,21 g, 6 mmol) y paladio carbón (10 % en peso, húmedo, 296 mg) en EtOH (30 ml) bajo argón. La mezcla de reacción se puso al vacío y se rellenó con hidrógeno gaseoso. Después de dos horas de agitación vigorosa, la mezcla de reacción se diluyó con EtOH (50 ml), se filtró a través de Celite® y se lavó con acetato de etilo. Se eliminó el disolvente y se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice para obtener dos diastereómeros del producto, pico 1 y pico 2. Pico 1, ((1R,4S,6S)-3-oxo-2-azabiciclo [4.2.1]nonan-4-il)carbamato de *rel-terc-butilo* **(40c).** EM (m/z) 255,02 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 6,10 - 5,84 (m, 2H), 4,12 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 3,25 (dd, J = 14,6, 3,1 Hz, 1H), 3,10 (dddd, J = 14,8, 8,4,6,9, 1,4 Hz, 1H), 2,53 (s, 1H), 2,36 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 1,99-1,82 (m, 2H), 1,73-1,58 (m, 3H), 1,50 (d, J **60** = 1,9 Hz, 1H), 1,45 (s, 9H). Pico 2, ((1R,4R,6S)-3-oxo-2-azabiciclo[4.2.1]nonan-4-il)carbamato de *rel-terc-butilo* **(40d).** EM *(m/z)* 277,2 $[M+Na]^+$. ^1H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 5,89 (s, 1H), 5,56 (s, 1H), 4,02 (dd, J = 6,9, 4,5 Hz, 1H), 3,36

(ddd, J = 15,3, 7,6, 6,0 Hz, 1H), 2,76 (dt, J = 15,4,6,5 Hz, 1H), 2,42 - 2,31 (m, 1H), 2,17 (s, 1H), 1,97 (s, 2H), 1,75 (d, J = 12,7 Hz), 2H), 1,67-1,55 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,41 (d, J = 5,7 Hz, 1H).

Síntesis de rel-(1R,4S,6R)-2-azabiciclo[4.2.1]nonan-4-amina **(40f):**

[0328] rel-(1R,4S,6R)-2-Azabiciclo[4.2.1] La nonan-4-amina **(40f)** se sintetizó a partir de *rel* -terc-butil ((1R,4S,6S)-3-oxo-2-azabiciclo[4.2.1]nonan-4-il)carbamato **(40c)** de manera análoga a la síntesis de 2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-amina **(36c)** a partir de (2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)carbamato de terc-butilo **(36a).**

Síntesis de (4S,7R,8R) y (4R,7S,8S)-13-(benciloxi)-1,12-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,3,4,5,6,7,8,12-octahidro-2,8:4,7-dimetanopirido[1,2-a][1,4]diazecina-11-carboxamida **(40g-1,40g-2):**

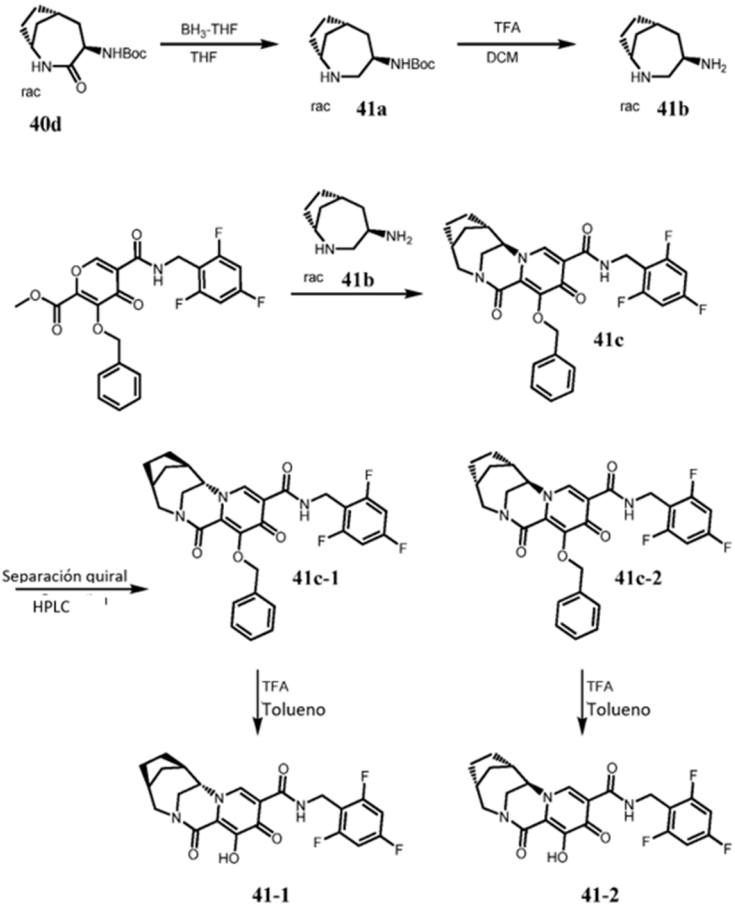
[0329] rel-(4R,7S,8S)-13-(Benciloxi)-1,12-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,3,4,5,6,7,8,12-octahidro-2,8:4,7-dimetanopirido[1,2-a][1,4]diazecina-11-carboxamida **(40 g)** se sintetizó a partir de rel-(1R,4S,6R)-2-azabiciclo[4.2.1]nonan-4-amina **(40f)** y 3-(benciloxi)-4-oxo-5-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-4H-piran-2-carboxilato de metilo por el mismo procedimiento que se utilizó para preparar el compuesto **28,** seguido de separación por HPLC quiral para proporcionar el pico 1 **(40 g-1)** y el pico 2 **(40 g-2).** EM *(m/z)* 538,2 $[M+H]^+$.

Síntesis de (4R,7S,8S) y (4S,7R,8R)-13-hidroxi-1,12-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,3,4,5,6,7,8,12-octahidro-2,8:4,7-dimetanopirido[1,2-a][1,4]diazecina-11-carboxamida **(40-1** y **40-2):**

[0330] (4R,7S,8S) y (4S,7R,8R)-13-hidroxi-1,12-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,3,4,5,6,7,8,12-octahidro-2,8:4,7-dimetanopirido[1,2-a][1,4]diazecina-11-carboxamida **(40-1,**40-2) se sintetizaron a partir de los compuestos **40h-1** y **40h-2,** respectivamente, siguiendo el mismo procedimiento que se usó para preparar el compuesto **28.** EM *(m/z)* 448,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d6ç) δ 10,37 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,19 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 4,55 (dd, J = 5,9, 2,8 Hz, 2H), 4,51 - 4,38 (m, 1H), 4,21 (dd, J = 13,4, 7,0 Hz, 1H), 3,80 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 2,90 - 2,68 (m, 2H), 2,68 - 2,59 (m, 1H), 2,57 - 2,50 (m, 1H), 2,15-1,99 (m, 1H), 1,74 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 1,49 (dd, J = 14,1, 6,9 Hz, 2H), 1,16 (d, J = 14,4 Hz, 1H).

Ejemplo 38: Preparación de (4S,7R,8S) y (4R,7S,8R)-13-hidroxi-1,12-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,3,4,5,6,7,8,12-octahidro-2,8:4,7-dimetanopirido[1,2-a][1,4]diazecina-11-carboxamida (41-1 y 41-2):

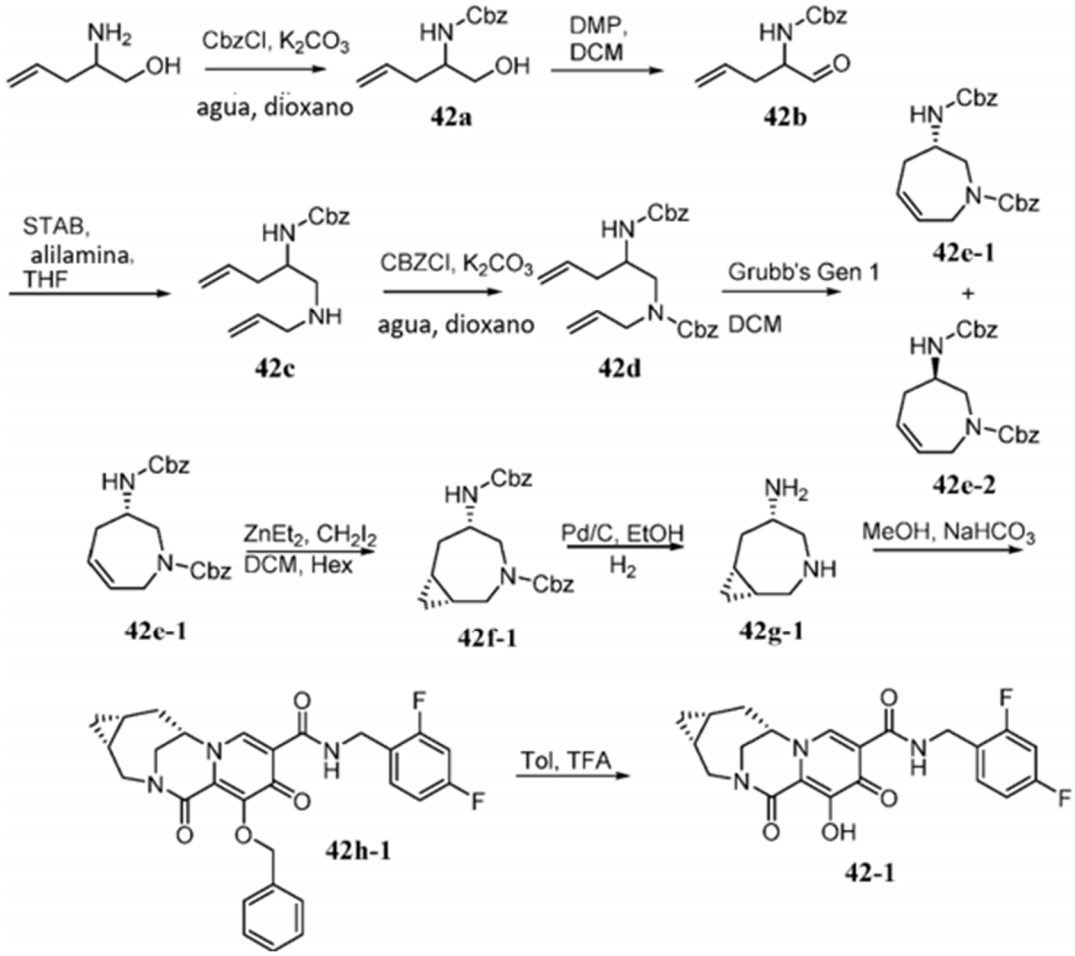
[0331]



[0332] (4S,7R,8S) y (4R,7S,8R)-13-hidroxi-1,12-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,3,4,5,6,7,8,12-octahidro-2,8:4,7-dimetanopirido[1,2-a][1,4]diazecina-11-carboxamida **(41-1** y **41-2)** se sintetizaron a partir de *rel -terc-butil* ((1R,4R,6S)-3-oxo-2-azabiciclo[4.2.1]nonan-4-il)carbamato **(40d)** análogo a la preparación de los compuestos **40-1** y **40-2.** EM (m/z) 448,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d6ç) δ 10,38 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,19 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 4,78 (d, J = 9,2 Hz), 1H), 4,55 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 4,08 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 3,82 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 3,05 - 2,88 (m, 2H), 2,42 (s, 1H), 2,19 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 1,63 (dd, J = 13,2, 7,2 Hz, 3H), 1,40 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 0,92 (d, J = 3,7 Hz, 1H).

Ejemplo 39a: Preparación de N-(2,4-difluorobencil)-5-hidroxi-4,6-dioxo-1,1a,2,4,6,10,11,11a-octahidro-3,10-metanociclopropa[f]pirido[1,2-a][1,4]diazonina-7-carboxamida (42-1):

[0333]



Síntesis de (1-hidroxipent-4-en-2-il)carbamato de bencilo **(42a):**

[0334] A un matraz de fondo redondo se añadió 2-aminopent-4-en-1-ol (2000 mg, 19,8 mmol), 100 ml de agua y carbonato de potasio anhidro (2,5 g, 40 mmol). A un segundo matraz de fondo redondo se añadieron 100 mL de dioxano y cloroformiato de bencilo (3,1 mL, 22 mmol). Cada mezcla se agitó para disolver. La mezcla de aminas se enfrió en un baño de hielo y se añadió la mezcla de dioxanos. La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente mientras se agitaba durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se extrajo dos veces con DCM. Los extractos orgánicos se lavaron con NH_4Cl, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para proporcionar el compuesto del título. EM (m/z) 235,9 $[M+H]^+$.

Síntesis de (1-oxopent-4-en-2-il)carbamato de bencilo **(42b):**

[0335] A un matraz de fondo redondo se añadió (1-hidroxipent-4-en-2-il)carbamato de bencilo **(42a,** 3 g, 13 mmol) y 200 ml de DCM, seguido de peryodinano Dess Martin (6 g, 14,2 mmol). Después de agitar durante 1 h, se añadió más peryodinano de Dess-Martin (2 g, 4,7 mmol) a la mezcla de reacción y se continuó agitando durante otros 30 minutos. La mezcla se diluyó con DCM, se añadió una solución de $NaHCO_3$ saturada y 11 g de tiosulfato de sodio. La mezcla resultante se agitó durante aproximadamente 10 min y se extrajo dos veces con DCM. Los extractos orgánicos se lavaron con una mezcla de salmuera, agua y $NaHCO_3$, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar el compuesto del título. EM *(m/z)* 234,0 $[M+H]^+$.

Síntesis de (1-(alilamino)pent-4-en-2-il)carbamato de bencilo **(42c):**

[0336] A un matraz de fondo redondo se añadió (1-oxopent-4-en-2-il)carbamato de bencilo (6 g, 26 mmol) y THF (100 ml). Se añadieron alilamina (2,1 ml, 28,3 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (8,2 g, 39 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. La reacción se inactivó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (20 mL) y la mezcla se extrajo con EtOAc (100 mL 3 3). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron *al vacío* para proporcionar el compuesto del título. EM *(m/z)* 275,2 $[M+H]^+$.

Síntesis de alil(2-(((benciloxi)carbonil)amino)pent-4-en-1-il)carbamato de bencilo (42d):

[0337] A un matraz de fondo redondo se añadió (1-(alilamino)pent-4-en-2-il)carbamato de bencilo **(42c,** 6,3 g, 23,1 mmol), 120 ml de agua y carbonato de potasio anhidro (2,9 g, 46,2 mmol). A un segundo matraz de fondo redondo se añadieron 120 ml de dioxano y cloroformiato de bencilo (3,6 ml, 25,4 mmol). Cada mezcla se agitó para disolver. La mezcla de aminas se enfrió en un baño de hielo y se añadió la mezcla de dioxanos. La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente mientras se agitaba durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se extrajo dos veces con DCM. Los extractos orgánicos se lavaron con NH_4Cl, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para proporcionar el compuesto del título. EM *(m/z)* 409,7 $[M+H]^+$.

Síntesis de bencil-3-(((benciloxi)carbonil)amino)azepano-1-carboxilato **(42e-1** y **42e-2):**

[0338] A un matraz de fondo redondo se añadió alil(2-(((benciloxi)carbonil)amino)pent-4-en-1-il)carbamato de bencilo **(42d,** 6,3 mg, 16 mmol), DCM (400 ml) y dicloruro de bis(triciclohexilfosfina)bencilidina rutenio (IV) (Grubbs Catalyst™ 1st Generation) (500 mg, 0,6 milimoles). La mezcla se calentó a reflujo durante la noche y se concentró. El residuo se disolvió en DCM y se purificó por cromatografía en gel de sílice. La mezcla de enantiómeros se separó en enantiómeros individuales mediante cromatografía SFC preparativa en una columna Chiralcel® OJ-H utilizando el codisolvente MeOH para proporcionar **42e-1** (pico 1) y **42e-2** (pico 2). EM *(m/z)* 381,5 $[M+H]^+$.

Síntesis de 5-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-azabiciclo[5.1.0]octano-3-carboxilato de bencilo **(42f-1):**

[0339] A un matraz de tres bocas se añadió **42e-1** (626 mg, 1,6 mmol) y DCM (3 ml). La mezcla resultante se enfrió a 0 °C y se añadió lentamente dietilzinc 1 M en hexano (3,46 ml), seguido de la adición lenta de diyodometano (0,5 ml, 6,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 10 min y se añadió una segunda carga de dietilcinc y diyodometano. La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h, se retiró del baño de hielo y se agitó durante otras 2 h. Se añadió una tercera carga de dietilcinc y diyodometano y la mezcla se agitó durante la noche. La reacción se inactivó con agua y se extrajo dos veces con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para proporcionar el compuesto del título. EM *(m/z)* 395,3 $[M+H]^+$.

Síntesis de 5-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-4,6-dioxo-1,1a,2,4,6,10,11,11a-octahidro-3,10-metanociclopropa[f]pirido[1,2-a][1,4]diazonina-7-carboxamida **(42h-1):**

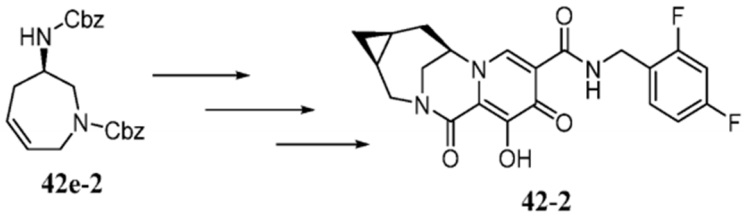
[0340] A un matraz de fondo redondo se añadió **42f-1** (200 mg, 0,5 mmol), etanol (20 ml) y paladio sobre carbono 10 wt. % de carga (base seca), matriz de polvo de carbono, soporte húmedo (216 mg, 0,2 mmol). La mezcla se burbujeó con N_2 y se añadió un globo de H_2. La mezcla de reacción se agitó durante la noche, se filtró sobre Celite® y se concentró. El residuo se combinó con 3-benciloxi-5-[(2,4-difluorofenil)metilcarbamoil]-4-oxo-piran-2-carboxilato de metilo (108,9 mg, 0,5 mmol), $NaHCO_3$ (85 mg, 1 mmol) y MeOH (3 ml). La mezcla se agitó a 70 °C durante aproximadamente 4 h hasta que se completó la ciclación. Los sólidos se filtraron y la solución se concentró. El residuo se disolvió en DMF/agua/TFA y se purificó por HPLC para proporcionar el diastereoisómero principal del compuesto del título. EM (m/z) 506,2 $[M+H]^+$.

Síntesis de N-(2,4-difluorobencil)-5-hidroxi-4,6-dioxo-1,1a,2,4,6,10,11,11a-octahidro-3,10-metanociclopropa[f]pirido[1,2-a][1,4]diazonina-7-carboxamida (42-1):

[0341] A un vial se le añadió 5-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-4,6- dioxo-1,1a,2,4,6,10, 11,11a-octahidro-3,10-metanociclopropa[f]pirido[1,2-a][1,4]diazonina-7-carboxamida **(42h-1,**63 mg, 0,12 mmol), tolueno (2 ml) y TFA (1 ml). La mezcla de reacción se agitó hasta que la LCMS indicó una desprotección completa, se concentró, se diluyó con DMF y se purificó por HPLC para proporcionar el compuesto del título. EM *(m/z)* 416,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,59 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,41 - 7,32 (m, 1H), 6,89 - 6,78 (m, 2H), 4,67 (d, 2H), 4,64 - 4,55 (m, 1H), 4,48 (dd, 1H), 4,22 (dd, 1H), 3,94 -3,83 (m, 1H), 3,75 -3,66 (m, 1H), 2,96 - 2,84 (m, 1H), 1,38-1,07 (m, 3H), 0,49 - 0,41 (m, 1H).

Ejemplo 39b: Preparación de (1aS,10R,11aS)-N-(2,4-difluorobencil)-5-hidroxi-4,6-dioxo-1,1a,2,4,6,10,11,11aoctahidro-3,10-metanociclopropa[f]pirido[1,2-a][1,4]diazonina-7-carboxamida (42-2):

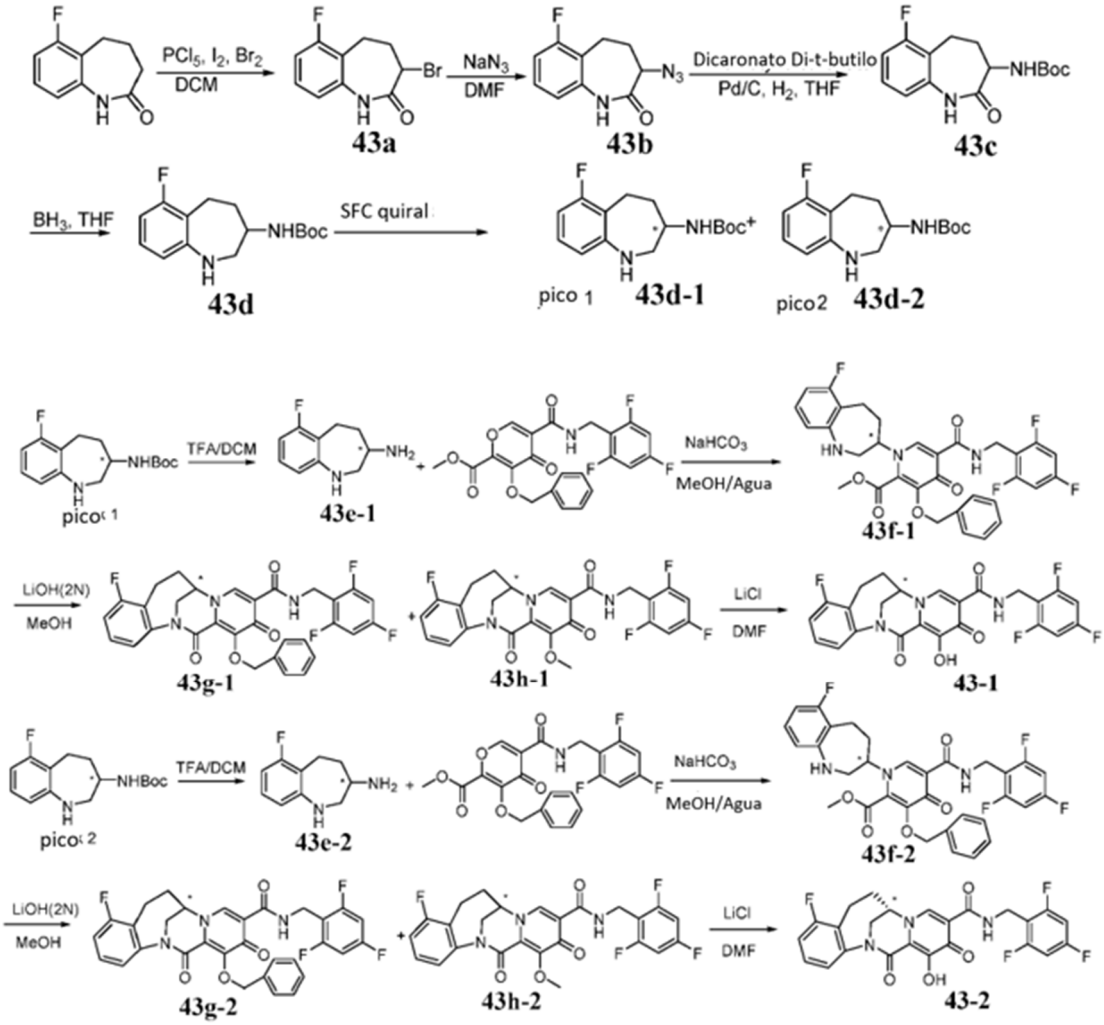
[0342]



[0343] (1aS,10R,11aS)-N-(2,4-difluorobencil)-5-hidroxi-4,6-dioxo-1,1a,2,4,6,10,11,11a-octahidro-3,10-metanociclopropa[f]pirido[1,2-a][1,4]diazonina-7-carboxamida **(42-2)** se preparó de manera análoga a **42-1,** comenzando con **42e-2** (pico 2) en su lugar de **42e-1** (pico 1). EM (m/z) 416,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,46 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,40 - 7,30 (m, 1H), 6,87 - 6,75 (m, 2H), 4,64 (d, 2H), 4,56 - 4,50 (m, 1H), 4,50 - 4,40 (m, 1H), 4,18 (dd, 1H), 3,86 (dd, 1H), 3,67 (d, 1H), 2,93 -2,80 (m, 1H), 1,37-1,04 (m, 3H), 0,91 - 0,76 (m, 1H), 0,47 - 0,34 (m, 1H).

Ejemplo 40: Preparación de (7S)-2,4,6-trifluorobencil 12-metoxi-1,11-dioxo-1,3,4,5,6,11-hexahidro-7l3-2,7-metanopirido[2,1-c][1,4]diazonina-10-carboxilato y (7R)-2,4,6-trifluorobencil 12-metoxi-1,11-dioxo-1,3,4,5,6,11-hexahidro- 7l3-2,7-metanopirido[2,1-c][1,4]diazonina-10-carboxilato (43-1,43-2):

[0344]



Síntesis de 3-bromo-6-fluoro-1,3,4,5-tetrahidro-2H-benzo[b]azepin-2-ona **(43a):**

[0345] En una solución de 6-fluoro-1,3,4,5-tetrahidro-2H-benzo[b]azepin-2-ona (1 g, 5,58 mmol) en DCM (25 ml), pentacloruro de fósforo (1,16 g, 5,58 mmol) se añadió en un baño de enfriamiento con hielo. Después de agitar la mezcla de reacción durante 5 h, se añadió yodo (14,2 mg, 0,558 mmol), seguido de bromo (0,892 g, 5,58 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a ta y se agitó durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y se lavó

con una solución acuosa de $Na_2S_2SO_3$ y salmuera. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y el disolvente se eliminó en un evaporador rotatorio. El compuesto del título se cristalizó en una mezcla de DCM/acetato de etilo. EM (m/z) 260 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d6ç) δ 10,18 (s, 1H), 7,25 (td, J = 8,1, 6,3 Hz, 1H), 6,99 (ddd, J = 9,4, 8,4, 1,1 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,65 (dd, J = 9,2, 7,3 Hz, 1H), 2,96 - 2,83 (m, 1H), 2,76 - 2,59 (m, 2H), 2,47 - 2,41 (m, 1H).

Síntesis de 3-azido-6-fluoro-1,3,4,5-tetrahidro-2H-benzo[b]azepin-2-ona **(43b):**

[0346] En una solución de 3-bromo-6-fluoro-1,3,4,5-tetrahidro-2H-benzo[b]azepin-2-ona (43a, 109 mg, 0,422 mmol) en DMF (5 ml), azida de sodio (110 mg, 1,69 mmol) se añadió. Después de agitar durante 4 h a 60 °C, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y el disolvente se eliminó en un evaporador rotatorio. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice para proporcionar el compuesto del título. EM *(m/z)* 221 $[M+H]^+$.

Síntesis de (6-fluoro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)carbamato de terc-butilo (**43c):**

[0347] En una solución de 3- azido-6-fluoro-1,3,4,5-tetrahidro-2H-benzo[b]azepin-2-ona **(43b,** 880 mg, 4 mmol) en THF (30 ml), dicarbonato de di-terc-butilo (1,308 g, 5,99 mmol) y Pd/C al 10 % (425 mg), luego la mezcla se burbujeó en atmósfera de hidrógeno (presión de globo). Después de agitar la reacción durante 2 h, se filtró a través de una capa de Celite® y se lavó con acetato de etilo y el filtrado se concentró en un evaporador rotatorio. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice, proporcionando el compuesto del título. EM (m/z) 317,1 $[M+Na]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d6ç) δ 9,87 (s, 1H), 7,32 - 7,21 (m, 1H), 7,00 (q, J = 8,5 Hz, 2H), 6,85 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 3,91 -3,78 (m, 1H), 2,96 (dd, J = 14,0, 6,3 Hz, 1H), 2,45 - 2,28 (m, 1H), 2,23-1,98 (m, 2H), 1,32 (s, 9H).

Síntesis de (S)-(6-fluoro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)carbamato de terc-butilo y (R)-(6-fluoro-2,3),4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)carbamato **(43d-1** y **43d-2):**

[0348] En una solución de (6-fluoro-2-oxo-2) de terc-butilo,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)carbamato **(43c,** 800 mg, 2,72 mmol) en THF (30 ml), solución de BH_3-THF (1 N, 13 ml) añadido a temperatura ambiente. Después de agitar la reacción durante la noche, la reacción se inactivó con MeOH (1 ml) y solución acuosa de bicarbonato de sodio. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (100 ml) y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice para proporcionar (6-fluoro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)carbamato de terc-butilo **(43d).** EM *(m/z)* 281,2 $[M+H]^+$.

[0349] 43d se separó en enantiómeros individuales mediante HPLC quiral (cromatografía SFC en una columna IB de 4,6 x 100 mm y 5 mic usando EtOH (15 %) como codisolvente) para proporcionar los compuestos del título.

Síntesis de (S)-6-fluoro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-amina y (R)-6-fluoro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-amina **(43e-1** y **43e-2)**

[0350] En una solución de (S)-(6-fluoro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)carbamato o (R)-(6-fluoro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)carbamato (65 mg, 0,232 mmol) en Se añadió DCM (5 ml), TFA (1 ml) a ta. Después de 2 h, el solvente y el exceso de TFA se eliminaron mediante un evaporador rotatorio para proporcionar los compuestos del título **(43e-1** o **43e-2),** que se llevaron al siguiente paso, sin más purificación. EM *(m/z)* 181,2 $[M+H]^+$.

Síntesis de (S)-3-(benciloxi)-1-(6-fluoro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-4-oxo-5-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-1,4-dihidropiridin-2-carboxilato de metilo y (R)-3-(benciloxi)-1-(6-fluoro-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[b]azepin-3-il)-4-oxo-5-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-1,4-dihidropiridin-2-carboxilato **(43f-1** y **43f-2):**

[0351] En una solución de (S)-6-fluoro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-amina o (R)-6-fluoro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-amina **(43e-1** o **43e-2,** 40 mg, 0,143 mmol) en MeOH/agua (v/v=6/1, 3,5 ml), bicarbonato de sodio (59,9 mg, 0,713 mmol) y 3-(benciloxi)-4-oxo-5-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-4H-piran-2-carboxilato de metilo (60 mg, 0,134 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 60 °C, se extrajo con acetato de etilo (100 ml) y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y el disolvente se eliminó mediante un evaporador rotatorio para dar los compuestos del título **(43f-1** o **43f-2),** que se llevaron adelante sin más purificación. EM (m/z) 610,2 $[M+H]^+$.

Síntesis de una mezcla de (12S)-7-(benciloxi)-1-fluoro-6,8-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-6,8,13,14-tetrahidro-12H-5,12-metanobenzo[e]pirido[1,2-a][1,4]diazonina-9-carboxamida y (12S)-1-fluoro-7-metoxi-6,8-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-6,8,13,14-tetrahidro-12H-5,12-metanobenzo[e]pirido[1,2-a][1,4]diazonina-9-carboxamida, y (12R)-7-(benciloxi)-1-fluoro-6,8-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-6,8,13,14-tetrahidro-12H-5,12-metanobenzo[e]pirido[1,2-a][1,4]diazonina-9-carboxamida y (12R)-1-fluoro-7-metoxi-6,8-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-6,8,13,14-tetrahidro-12H-5,12-metanobenzo[e]pirido[1,2-a][1,4]diazonina-9-carboxamida (mezcla de **43g-1** y **43h-1)** y (mezcla de **43g-2** y **43h-2):**

[0352] En una solución de crudo de (S)-o (R)-2-metil 5-(2,4,6-trifluorobencil) 3-(benciloxi)-1-(6-fluoro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-2,5-dicarboxilato **(43f-1** o **43f-2,** 80 mg, 0,131 mmol) en MeOH (6 mL), se añadió solución acuosa de LiOH (2 N, 2 mL). Después de agitar la reacción durante 2 h, se eliminó el disolvente y se extrajo con acetato de etilo (100 ml). Después de secar la capa orgánica sobre $MgSO_4$, el solvente se eliminó mediante

un evaporador rotatorio proporcionando los compuestos del título (mezcla de **43g-1** y **43h-1** o mezcla de **43g-2** y **43h-2),** que se tomaron en bruto, sin más. purificación. **43g-1,43g-2:** EM *(m/z)* 578,2 $[M+H]^+$. **43h-1,43h-2:** EM *(m/z)* 501,2 $[M+H]^+$.

Síntesis de (12S)-1-fluoro-7-hidroxi-6,8-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-6,8,13,14-tetrahidro-12H-5,12-metanobenzo[e]pirido[1,2-a][1,4]diazonina-9-carboxamida y (12R)-1-fluoro-7-hidroxi-6,8-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencilo)-6,8,13,14-tetrahidro-12H-5,12-metanobenzo[e]pirido[1,2-a][1,4]diazonina-9-carboxamida **(43-1** y **43-2):**

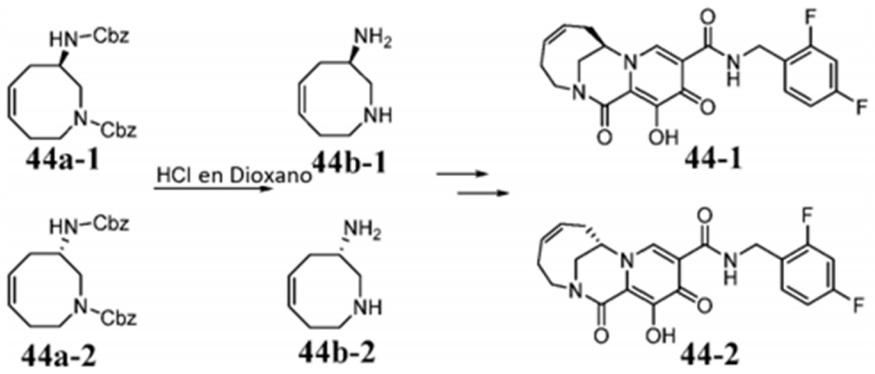
[0353] A la mezcla de (12S)-7-(benciloxi)-1-fluoro-6,8-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-6,8,13,14-tetrahidro-12H-5,12-metanobenzo[e]pirido[1,2-a][1,4]diazonina-9-carboxamida con 1-fluoro-7-metoxi-6,8-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-6,8,13,14-tetrahidro-12H-5,12-metanobenzo[e]pirido[1,2-a][1,4]diazonina-9-carboxamida **(43g-1/43h-1,**198 mg, 0,343 mmol) o (12R)-7-(benciloxi)-1-fluoro-6,8-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-6,8,13,14-tetrahidro-12H-5,12-metanobenzo[e]pirido[1,2-a][1,4]diazonina-9-carboxamida con 1-fluoro-7-metoxi-6,8-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-6,8,13,14-tetrahidro-12H-5,12-metanobenzo[e]pirido[1,2-a][1,4]diazonina-9-carboxamida **(43g-2/43h-2,** 98 mg, 0,17 mmol) en DMF (6 ml), se añadió LiCl (10 eq.). Después de agitar a 105 °C durante 1,5 h, la mezcla de reacción se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa (Gemini 10u C18 110A), eluyendo con 15-80 % de acetonitrilo en agua (0,1 % TFA) durante 15 min, para dar el título compuestos **(43-1** o **43-2).**

[0354] 43-1: EM *(m/z)* 488,2 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6ç) δ 10,34 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,32 (dd, J = 8,1, 6,1 Hz, 1H), 7,19 (td, J = 8,3, 3,5 Hz, 4H), 4,95 - 4,85 (m, 1H), 4,56 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 4,13 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 3,85 (dd, J = 14,9, 2,1 Hz, 1H), 2,88 (dd, J = 17,0, 9,7 Hz, 1H), 2,71 (dd, J = 16,9, 9,2 Hz, 1H), 2,42 - 2,28 (m, 1H), 2,03-1,92 (m, 1H).

[0355] 43-2: EM *(m/z)* 488,1 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6ç) δ 10,34 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,33 (td, J = 8,1, 6,1 Hz, 1H), 7,19 (td, J = 8,4, 4,0 Hz, 3H), 4,90 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 4,56 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 4,13 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 3,87 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 2,88 (dd, J = 16,5, 10,1 Hz, 1H), 2,71 (dd, J = 16,9, 9,2 Hz, 1H), 2,35 (q, J = 7,7, 7,0 Hz, 1H), 1,98 (d, J = 8,6 Hz, 1H).

Ejemplo 41: Preparación de (8R,Z)-N-(2,4-difluorobencil)-13-hidroxi-1,12-dioxo-1,3,4,7,8,12-hexahidro-2,8-metanopirido[1,2-a][1,4]diazecina-11-carboxamida y (8S,Z)-N-(2,4-difluorobencil)-13-hidroxi-1,12-dioxo-1,3,4,7,8,12-hexahidro-2,8-metanopirido[1,2-a][1,4]diazecina-11-carboxamida (44-1 y 44-2):

[0356]



Síntesis de (R,Z)-3-(((benciloxi)carbonil)amino)-3,4,7,8-tetrahidroazocino-1(2H)-carboxilato de bencilo y (S,Z)-3-(((benciloxi)carbonil)amino)-3,4,7,8-tetrahidroazocino-1(2H)-carboxilato **(44a-1** y **44a-2)**

[0357] Los compuestos del título se sintetizaron a partir de 2-aminopent-4-en-1-ol de manera análoga a **42e-1** y 42e- **2,** excepto que **42-b** se hizo reaccionar con but-3-en-1-amina en lugar de alilamina. **44a-1:** EM *(m/z)* 395,2 $[M+H]^+$. **44b-1:** EM *(m/z)* 395,2 $[M+H]^+$.

Síntesis de (R,Z) y (S,Z)-1,2,3,4,7,8-hexahidroazocin-3-amina **(44b-1** y **44b-2)**

[0358] A un vial se le añadió bencilo (R,Z)-3-(((benciloxi)carbonil)amino)-3,4,7,8-tetrahidroazocina-1(2H)-carboxilato o (S,Z)-3-(((benciloxi)carbonilo) amino)-3,4,7,8-tetrahidroazocino-1(2H)-carboxilato **(44a-1** o **44a-2,5**00 mg, 1,3 mmol) y HCl 4 N en dioxano (6,3 ml, 25 mmol). La reacción se agitó a 95 °C durante la noche, se enfrió a ta y se concentró para dar los compuestos del título **(44b-1** o **44b-2),** que se usaron posteriormente sin más purificación. EM *(m/z)* 127,2 $[M+H]^+$.

Síntesis de (8R,Z)-N-(2,4-difluorobencil)-13-hidroxi-1,12-dioxo-1,3,4,7,8,12-hexahidro-2,8-metanopirido[1,2-a][1,4]diazecina-11-carboxamida y (8S,Z)-N-(2,4-difluorobencil)-13-hidroxi-1,12-dioxo-1,3,4,7,8,12-hexahidro-2,8-metanopirido[1,2-a][1,4]diazecina-11-carboxamida **(44-1** y 44-2)

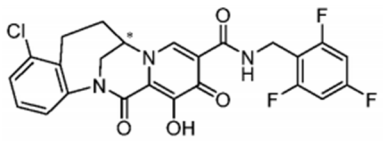
[0359] Los compuestos del título se sintetizaron a partir de (R,Z)-1,2,3,4,7,8-hexahidroazocin-3-amina o (S,Z)-1,2,3,4,7,8-hexahidroazocin-3-amina **(44b-1** o **44b-2,** 18,9 mg, 0,163 mmol) y 3-(benciloxi)-5-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-4-oxo-4H-piran-2-carboxilato de etilo (70 mg, 0,163 mmol) siguiendo un procedimiento similar al procedimiento de preparación del compuesto **28.**

[0360] 44-1: EM *(m/z)* 416,3 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,71 - 10,56 (m, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,38 (q, 1H), 6,91 - 6,78 (m, 2H), 6,05 (q, 1H), 5,71 (q, 1H), 4,76 - 4,61 (m, 2H), 4,55 (ddd, 1H), 4,48 - 4,34 (m, 1H), 4,02 -3,90 (m, 1H), 3,75 (d, 1H), 3,09 - 2,97 (m, 1H), 2,73 - 2,64 (m, 1H), 2,63 - 2,52 (m, 1H), 2,52 - 2,45 (m, 1H), 2,45 - 2,32 (m, 1H).

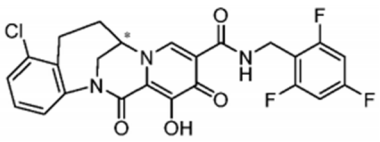
[0361] 44-2: EM *(m/z)* 416,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,66 - 10,51 (m, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,38 (q, 1H), 6,84 (q, 2H), 6,05 (q, 1H), 5,71 (q, 1H), 4,74-4,62 (m, 2H), 4,56 (ddd, 1H), 4,46 - 4,35 (m, 1H), 3,97 (dd, 1H), 3,75 (d, 1H), 3,08 - 2,99 (m, 1H), 2,71 - 2,63 (m, 1H), 2,63 - 2,54 (m, 1H), 2,53 - 2,45 (m, 1H), 2,44 - 2,32 (m, 1H).

Ejemplo 42: Preparación de (12S)-1-cloro-7-hidroxi-6,8-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-6,8,13,14-tetrahidro-12H-5,12-metanobenzo[e]pirido[1,2-a][1,4]diazonina-9-carboxamida y (12R)-1-cloro-7-hidroxi-6,8-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencilo))-6,8,13,14-tetrahidro-12H-5,12-metanobenzo[e]pirido[1,2-a][1,4]diazonina-9-carboxamida (45-1 y 45-2):

[0362]



45-1



45-2

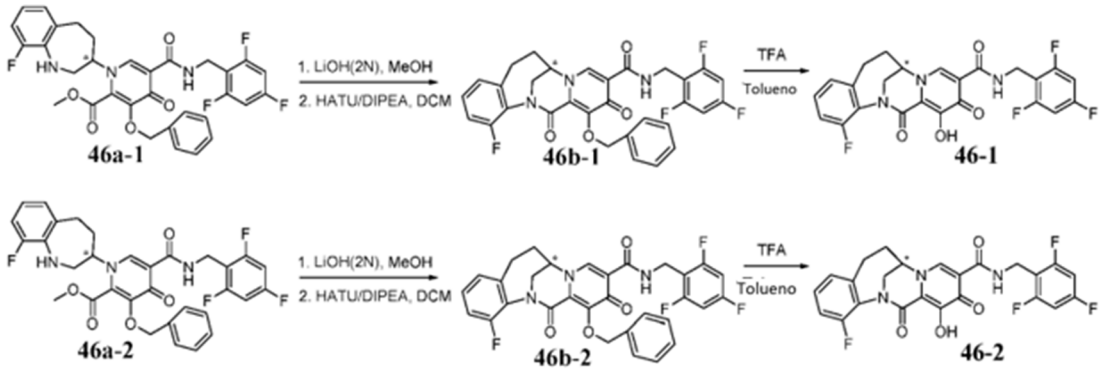
[0363] Los compuestos del título se prepararon de manera similar a **43-1** y **43-2,** usando 6-cloro-1,3,4,5-tetrahidro-2H-benzo[b]azepin-2-ona en lugar de 6-fluoro-1,3,4,5-tetrahidro-2H-benzo[b]azepin-2-ona.

[0364] 45-1: EM *(m/z)* 504,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d6ç) δ 10,38 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,47 (dd, J = 6,7, 2,8 Hz, 1H), 7,40 - 7,30 (m, 2H), 7,29 - 7,16 (m, 2H), 4,96 - 4,88 (m, 1H), 4,59 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 4,15 (dd, J = 15,0, 1,9 Hz, 1H), 3,86 (dd, J = 14,7, 2,2 Hz, 1H), 3,04 (ddd, J = 17,1, 9,7, 2,3 Hz, 1H), 2,86 (ddd, J = 15,8, 10,3, 5,6 Hz, 1H), 2,41 - 2,32 (m, 1H), 2,06 (dd, J = 13,4,6,9 Hz, 1H).

[0365] 45-2: EM *(m/z)* 504,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d6ç) δ 10,38 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 10,27 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,47 (dd, J = 6,7, 2,7 Hz, 1H), 7,41 - 7,30 (m, 2H), 7,29 -7,16 (m, 2H), 4,96-4,88 (m, 1H), 4,59 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 4,20 - 4,11 (m, 1H), 3,86 (dd, J = 14,7, 2,2 Hz, 1H), 3,04 (ddd, J = 17,2, 9,8, 2,3 Hz, 1H), 2,86 (dd, J = 16,8, 9,2 Hz, 1H), 2,42 - 2,33 (m, 1H), 2,04 (q, J = 13,0, 9,4 Hz, 1H).

Ejemplo 43: Preparación de (12S)-4-fluoro-7-hidroxi-6,8-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-6,8,13,14-tetrahidro-12H-5,12-metanobenzo[e]pirido[1,2-a][1,4]diazonina-9-carboxamida y (12R)-4-fluoro-7-hidroxi-6,8-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-6,8,13,14-tetrahidro-12H-5,12-metanobenzo[e]pirido[1,2-a][1,4]diazonina-9-carboxamida (46-1 y 46-2):

[0366]



Síntesis de (S) y (R)-3-(benciloxi)-1-(9-fluoro-2,3,4.5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-4-oxo-5-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-1,4-dihidropiridin-2-carboxilato de metilo **(46a-1** y **46a-2):**

[0367] Los compuestos del título se prepararon de manera similar a (S)-3-(benciloxi)-1-(6-fluoro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-4-oxo-5-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-1,4-dihidropiridin-2-carboxilato de metilo y (R)-3-(benciloxi)-1-(6-fluoro-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[b]azepin-3-il)-4-oxo-5-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-1,4-dihidropiridin-2-carboxilato **(43f-1** y **43f-2)** usando 9-fluoro-1,3,4,5-tetrahidro-2H-benzo[b]azepina-2-ona en lugar de 6-fluoro-1,3,4,5-tetrahidro-2H-benzo[b]azepin-2-ona.

Síntesis de (12S)-7-(benciloxi)-4-fluoro-6,8-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-6,8,13,14-tetrahidro-12H-5,12-metanobenzo[eli]yiido[1,2-al[1,4]diazonina-9-carboxamida y (12R)-7-(benciloxi)-4-fluoro-6,8-dioxo-N-(2,4,6)-trifluorobencil)-6,8,13,14-tetrahidro-12H-5,12-metanobenzo[e]pirido[1,2-a][1,4]diazonina-9-carboxamida **(46b-1** y 46b- **2):**

[0368] En una solución de metil (S)-3-(benciloxi)-1-(9-fluoro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-4-oxo-5-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-1,4-dihidropiridin-2-carboxilato o (R)-3-(benciloxi)-1-(9-fluoro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-4-oxo-5-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-1,4-dihidropiridina-2-carboxilato **(46a- 1** o **46a-2,** 80 mg, 0,13 mmol) en MeOH (20 ml), se añadió LiOH (2 N, 4 ml) a ta. Después de calentar a 50 °C y agitar durante 2 h, se añadió una solución de ácido cítrico (al 5 % en agua) y la reacción se extrajo con acetato de etilo (100 ml). La eliminación del disolvente dio (S)-3-(benciloxi)-1-(9-fluoro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-4-oxo-5-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-1,4-dihidropiridin-2-ácido carboxílico o ácido (R)-3-(benciloxi)-1-(9-fluoro-2,3,4,5-tetrahidro)-1H-benzo[b]azepin-3-il)-4-oxo-5-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-1,4-dihidropiridin-2-carboxílico, que se prosiguió sin más purificación. EM (*m/z)* 596,2 $[M+H]^+$.

[0369] En una solución de ácido (S)-3-(benciloxi)-1-(9-fluoro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-4-oxo-5-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-1,4-dihidropiridin-2-carboxílico o ácido (R)-3-(benciloxi)-1-(9-fluoro-2,3,4,5-tetrahidro-1Hbenzo[b]azepin-3-il)-4-oxo-5-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-1,4-dihidropiridin-2-carboxílico en DCM (5 mL), DIPEA (39 mg, 0,302 mmol) y HATU (86,1 mg, 0,227 mmol) se añadieron a ta. Después de 1 h, la mezcla de reacción se purificó mediante una columna de gel de sílice provocada con acetato de etilo para proporcionar los compuestos del título **(46b-1** o **46b-2).** EM *(m/z)* 578,2 $[M+H]^+$.

Síntesis de (12S)-4-fluoro-7-hidroxi-6,8-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-6,8,13,14-tetrahidro-12H-5,12-metanobenzo[eli)yiido[1,2-al[1,4]diazonina-9-carboxamida y (12R)-4-fluoro-7-hidroxi-6,8-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-6,8,13,14-tetrahidro-12H-5,12-metanobenzo[e]pirido[1,2-a][1,4]diazonina-9-carboxamida **(46-1** y **46-2):**

[0370] En una solución de (12S)-7-(benciloxi)-4-fluoro-6,8-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-6,8,13,14-tetrahidro-12H-5,12-metanobenzo[e]pyiido[1,2-a][1,4]diazonina-9-carboxamida o (12R)-7-(benciloxi)-4-fluoro-6,8-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-6,8,13,14-tetrahidro-12H-5,12-metanobenzo[e]pirido[1,2-a][1,4]diazonina-9-carboxamida **(46b-1** o **46b-2,** 80 mg, 0,13 mmol) en tolueno (4 ml), se añadió TFA (1 ml) a ta. Después de agitar durante la noche, el disolvente y el exceso de TFA se eliminaron mediante evaporación rotatoria y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar los compuestos del título.

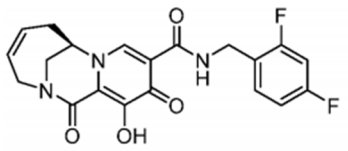
[0371] 46-1: EM *(m/z)* 488,1 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6ç) δ 10,35 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,29 (dd, J = 7,9, 5,5 Hz, 1H), 7,25 -7,03 (m, 4H), 4,90 (s, 1H), 4,57 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 4,19 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 3,77 (dd, J = 14,9, 2,0 Hz, 1H), 2,90 - 2,81 (m, 1H), 2,76 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 2,32 - 2,19 (m, 1H), 2,07 (d, J = 7,8 Hz, 1H).

[0372] 46-2: EM (*m/z)* 488,1 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6ç) δ 10,34 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 10,27 (s, 1H), 10,22 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,34 -7,26 (m, 1H), 7,23 -7,05 (m, 4H), 4,90 (s, 1H), 4,57 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 4,19 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 3,77 (dd, J = 14,8, 2,0 Hz, 1H), 2,86 (dd, J = 16,8, 7,8 Hz, 1H), 2,77 - 2,70 (m, 1H), 2,30 - 2,19 (m, 1H), 2,07 (d, J = 7,8 Hz, 1H).

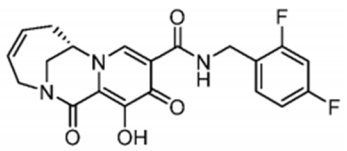
Ejemplo 44: Preparación de (7R)-N-(2,4-difluorobencil)-12-hidroxi-1,11-dioxo-1,6,7,11-tetrahidro-3H-2,7-

metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida y (7S)-N-(2,4-difluorobencil)-12-hidroxi-1,11-dioxo-1,6,7,11-tetrahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (47-1 y 47-2):

[0373]



47-1



47-2

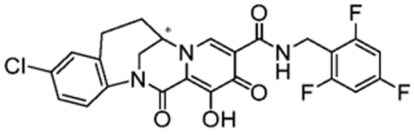
[0374] Los compuestos del título se sintetizaron de manera análoga a **44- 1** y **44-2,** utilizando bencil-3-(((benciloxi)carbonil)amino)azepano-1-carboxilato **(42e-1** o **42e-2)** en lugar de bencilo (R,Z)-3-(((benciloxi)carbonil)amino)-3,4,7,8-tetrahidroazocina-1(2H)-o (S,Z)-3-(((benciloxi)carbonil)amino)-3,4,7,8-tetrahidroazocina- 1(2H)-carboxilato **(44a-1** o **44a-2).**

[0375] 47-1: EM *(m/z)* 402,4 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, acetonitrilo-d_3) δ 10,38 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,60-7,23 (m, 1H), 7,15-6,90 (m, 2H), 5,79-5,50 (m, 2H), 5,17-4,87 (m, 1H), 4,78 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,60 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 3,96 -3,83 (m, 1H), 3,82 -3,66 (m, 2H), 3,14 - 2,86 (m, 1H), 2,61 - 2,34 (m, 1H), 2,15 - 2,13 (m, 1H).

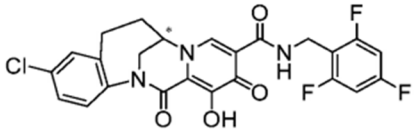
[0376] 47-1: EM *(m/z)* 402,3 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, acetonitrilo-d_3) δ 10,37 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,43 (td, J = 8,7, 6,4 Hz, 1H), 7,06 - 6,87 (m, 2H), 5,69 -5,54 (m, 2H), 4,96 (dd, J = 18,1, 3,2 Hz, 1H), 4,79 (ddt, J = 9,1, 4,5, 2,1 Hz, 1H), 4,60 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 3,88 (dd, J = 14,2, 1,7 Hz, 1H), 3,82-3,68 (m, 2H), 3,11- 2,93 (m, 1H), 2,50-2,36 (m, 1H).

Ejemplo 45: Preparación de (12S)-2-cloro-7-hidroxi-6,8-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-6,8,13,14-tetrahidro-12H-5,12-metanobenzo[e]pirido[1,2-a][1,4]diazonina-9-carboxamida y (12R)-2-cloro-7-hidroxi-6,8-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencilo))-6,8,13,14-tetrahidro-12H-5,12-metanobenzo[e]pirido[1,2-a][1,4]diazonina-9-carboxamida (48-1 y 48-2):

[0377]



48-1



48-2

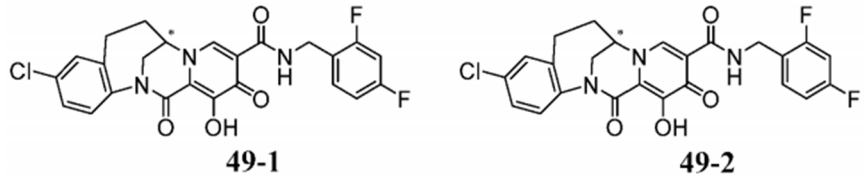
[0378] Los compuestos del título se prepararon de manera análoga a **43-1** y **43-2,** usando 7-cloro-1,3,4,5-tetrahidro-2H-benzo[b]azepin-2-ona en lugar de 6-fluoro-1,3,4,5-tetrahidro-2H-benzo[b]azepin-2-ona.

[0379] 48-1: EM *(m/z)* 505,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d6ç) δ 10,38 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,47 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 1,8 Hz), 2H), 7,30 - 7,04 (m, 2H), 4,89 (td, J = 5,0, 2,4 Hz, 1H), 4,59 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 2,95 - 2,64 (m, 2H), 2,40 - 2,24 (m, 1H), 2,15-1,98 (m, 1H).

[0380] 48-2: EM *(m/z)* 504,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d6ç) δ 10,38 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,47 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,22 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 4,89 (s, 1H), 4,59 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 4,15 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,76 (dd, J = 14,7, 2,0 Hz, 1H), 2,92 - 2,79 (m, 1H), 2,73 (dd, J = 9,9, 6,6 Hz, 1H), 2,27 (s, 2H), 2,07 (d, J = 10,2 Hz, 2H).

Ejemplo 46: Preparación de (12S)-2-cloro-N-(2,4-difluorobencil)-7-hidroxi-6,8-dioxo-6,8,13,14-tetrahidro-12H-5,12-metanobenzo [e]pirido[1,2-a][1,4]diazonina-9-carboxamida y (12R)-2-cloro-N-(2,4-difluorobencil)-7-hidroxi-6,8-dioxo-6,8,13,14-tetrahidro-12H-5,12-metanobenzo[e]pirido[1,2-a][1,4]diazonina-9-carboxamida (49-1 y 49-2):

[0381]



49-1 49-2

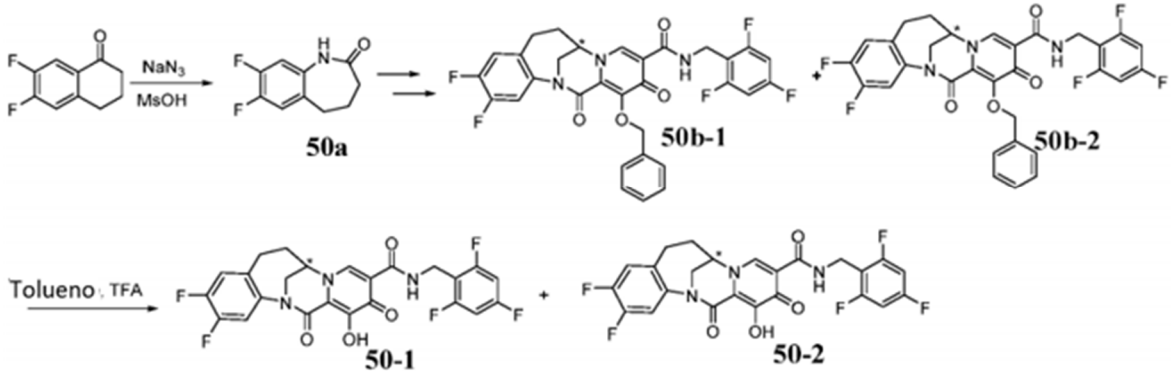
[0382] Los compuestos del título se prepararon de manera análoga a **43-1** y **43-2,** usando 7-cloro-1,3,4,5-tetrahidro-2H-benzo[b]azepin-2-ona en lugar de 6-fluoro-1,3,4,5-tetrahidro-2H-benzo[b]azepin-2-ona y metil 3-(benciloxi)-5-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-4-oxo-4H-piran-2-carboxilato en lugar de 3-(benciloxi)-4-oxo-5-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-4H-piran-2-carboxilato de metilo.

[0383] 49-1: EM *(m/z)* 487,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d6ç) δ 10,35 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,55 - 7,33 (m, 4H), 7,29 - 7,18 (m, 1H), 7,12-6,97 (m, 1H), 4,97 - 4,83 (m, 1H), 4,58 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 4,22 - 4,10 (m, 1H), 2,97 - 2,59 (m, 2H), 2,30 (m, 1H), 2,08 (m, 1H).

[0384] 49-2: EM *(m/z)* 486,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d6ç) δ 10,35 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 10,06 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,50 - 7,38 (m, 2H), 7,38 (d, J = 1,4 Hz, 2H), 7,26 (ddd, J = 10,5, 9,4, 2,6 Hz, 1H), 7,08 (tt, J = 8,6, 1,7 Hz, 1H), 4,91 (dq, J = 5,0, 2,5 Hz, 1H)), 4,58 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 4,16 (dd, J = 14,8, 2,0 Hz, 1H), 3,82 -3,69 (m, 1H), 2,86 (ddd, J = 16,8, 9,3, 3,1 Hz, 1H), 2,79 - 2,68 (m, 1H), 2,29 (s, 1H), 2,12-2,03 (m, 1H).

Ejemplo 47: Preparación de (12S)-2,3-difluoro-7-hidroxi-6,8-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-6,8,13,14-tetrahidro-12H-5,12-metanobenzo[e]pirido[1,2-a][1,4]diazonina-9-carboxamida y (12R)-2,3-difluoro-7-hidroxi-6,8-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-6,8,13,14-tetrahidro-12H-5,12-metanobenzo[e]pirido[1,2-a][1,4]diazonina-9-carboxamida (50-1 y 50-2):

[0385]



Síntesis de 7,8-difluoro-1,3,4,5-tetrahidro-2H-benzo[b]azepin-2-ona **(50a):**

[0386] A una solución de 6,7-difluoro-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona (1 g, 5,49 mmol) en ácido metanosulfónico (7 ml), azida de sodio (428 mg, 6,59 mmol) se añadió en tres porciones en un baño de enfriamiento con hielo durante 15 min. Después de 30 min, se añadió agua (100 ml) y el producto precipitó fuera de la solución. El sólido se lavó con agua y se secó para dar el compuesto del título **(50a).** EM *(m/z)* 198 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,88 (s, 1H), 7,04 (dd, J = 10,4, 8,4 Hz, 1H), 6,85 (dd, J = 10,5, 7,1 Hz, 1H), 2,75 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,36 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,22 (t, J = 7,3 Hz, 2H).

Síntesis de (12R)-7-(benciloxi)-2,3-difluoro-6,8-dioxo-N-(2,4,6-tiifluorobencil)-6,8,13,14-tetrahidro-12H-5,12-metanobenzo[eli)yiido[1,2-al[1,4]diazonina-9-carboxamida y (12S)-7-(benciloxi)-2,3-difluoro-6,8-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-6,8,13,14-tetrahidro-12H-5,12-metanobenzo[e]pirido[1,2-a][1,4]diazonina-9-carboxamida **(50b- 1** y **50b-2):**

[0387] Los compuestos del título se prepararon de manera análoga a **43g-1** y **43g-2,** usando 7,8-difluoro-1,3,4,5-tetrahidro-2H-benzo[b]azepin-2-ona **(50a)** en lugar de 6-fluoro-1,3,4,5-tetrahidro-2H-benzo[b]azepin-2-ona.

Síntesis de (12S)-2,3-difluoro-7-hidroxi-6,8-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-6,8,13,14-tetrahidro-12H-5,12-metanobenzo[e]pirido[1,2-a][1,4]diazonina-9-carboxamida y (12R)-2,3-difluoro-7-hidroxi-6,8-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-6,8,13,14-tetrahidro-12H-5,12-metanobenzo[e]pirido[1,2-a][1,4]diazonina-9-carboxamida **(50-1** y **50- 2):**

[0388] Los compuestos del título se prepararon de manera análoga a **46-1** y **46-2,** usando (12R)-7-(benciloxi)-2,3-difluoro-

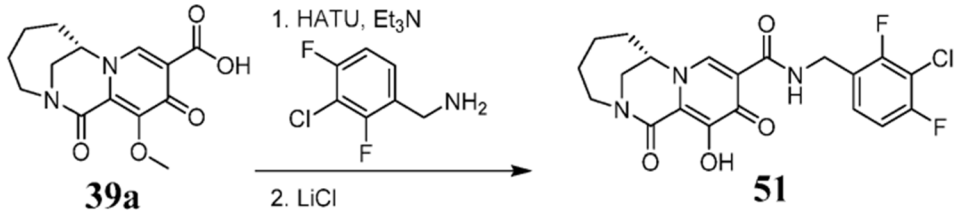
6,8-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-6,8,13,14-tetrahidro-12H-5,12-metanobenzo[e]pirido[1,2-a][1,4]diazonina-9-carboxamida o (12S)-7-(benciloxi)-2,3-difluoro-6,8-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-6,8,13,14-tetrahidro-12H-5,12-metanobenzo[e]pirido[1,2-a][1,4]diazonina-9-carboxamida **(50b-1** o **50b-2)** en lugar de (S)-o (R)-3-(benciloxi)-1-(9-fluoro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-4-oxo-5-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-1,4-dihidropiridina-2-carboxilato **(46a-1** o **46a-2).**

[0389] 50-1: EM (*m/z)* 488,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,31 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,54 - 7,42 (m, 2H), 7,40 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,22 (td, J = 9,9, 2,6 Hz, 1H), 7,05 (td, J = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 4,89 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,55 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 4,13 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 3,76 (s, 1H), 2,79 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 2,70 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 2,24 (s, 1H), 2,07 (d, J = 8,6 Hz, 1H).

[0390] 50-2: EM (*m/z)* 488,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,31 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,48 (dt, J = 11,6, 8,5 Hz, 2H), 7,39 (dd, J = 8,7, 6,7 Hz, 1H), 7,22 (td, J = 10,0, 2,6 Hz, 1H), 7,05 (td, J = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 4,89 (s, 1H), 4,55 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 4,13 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 3,80 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 2,79 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 2,75 - 2,62 (m, 1H), 2,24 (s, 1H), 2,13 - 2,00 (m, 1H).

Ejemplo 48: Preparación de (7S)-N-(3-cloro-2,4-difluorobencil)-12-hidroxi-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (51):

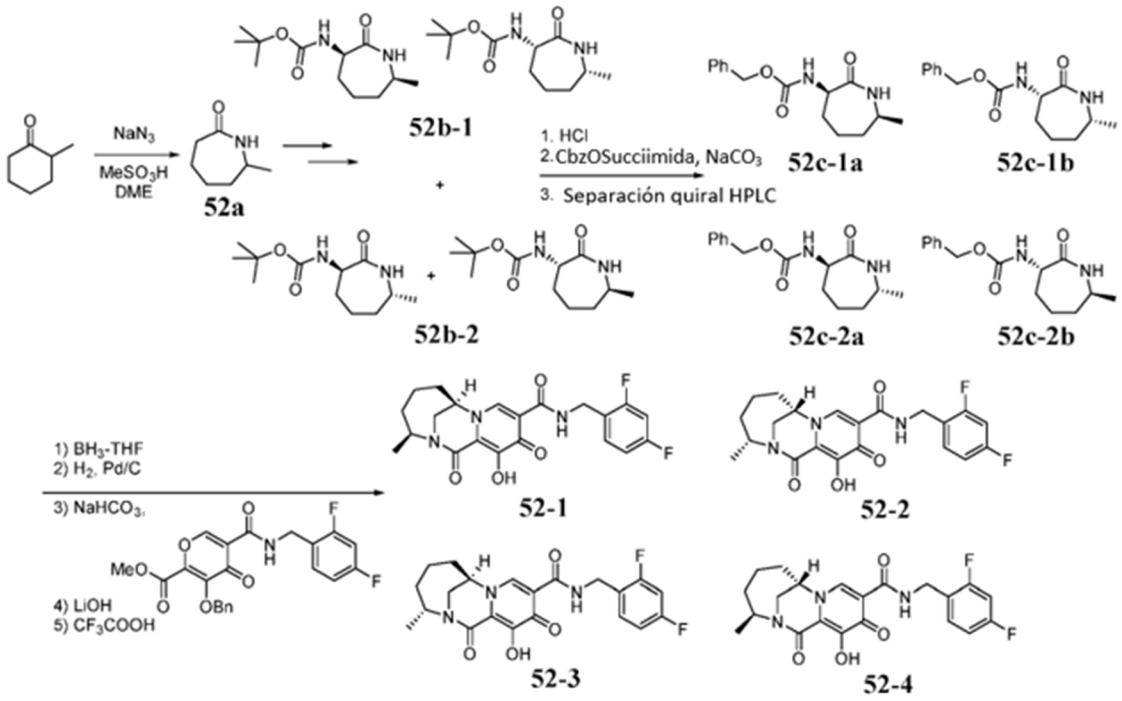
[0391]



[0392] A una solución de ácido (7S)-12-metoxi-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxílico (39a, 100 mg, 0,31 mmol), (3-cloro-2,4-difluorofenil)metanamina (82 mg, 0,46 mmol) y trietilamina (0,128 ml, 0,924 mmol) en DCM (2 ml) se añadió HATU (152 mg, 0,400 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min, luego la capa orgánica se enjuagó con 3 x 3 de HCl 1 M, 3 x 3 de NaOH 1 M y 1 x 3 de $NaHCO_3$ sat. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se disolvió en DMF (1 ml) y se añadió cloruro de litio (261 mg, 6,16 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 30 minutos, luego se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con TFA acuoso, se purificó mediante HPLC preparativa (MeCN/agua con TFA al 0,1 %) y se liofilizó para proporcionar el compuesto del título **(51).** EM (*m/z)* 438,9 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, acetonitrilo-d_3) δ 10,41 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,37 (td, J = 8,4,6,1 Hz, 1H), 7,09 (td, J = 8,7, 1,8 Hz, 1H), 4,73 - 4,53 (m, 3H), 4,24 (ddd, J = 13,3, 9,3, 7,3 Hz, 1H), 3,91 (dt, J = 14,7, 1,9 Hz, 1H), 3,60 (dd, J = 14,8, 1,8 Hz, 1H), 3,18 (ddd, J = 13,3, 7,2, 2,7 Hz, 1H), 2,09-1,99 (m, 3H), 1,89-1,59 (m, 2H), 1,38-1,09 (m, 1H).

Ejemplo 49: Preparación de (3*R*,7*S)-N-*(2,4-difluorobencil)-12-hidroxi-3-metil-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida, (*3S,7R)-N-(*2,4-difluorobencil)-12-hidroxi-3-metilo-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida, (*3R,7R)-N-(*2,4-difluorobencil)-12-hidroxi-3-metil-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida y (3*S,7S)-N-*(2,4-difluorobencil)-12-hidroxi-3-metil-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (52-1, 52-2, 52-3 y 52-4):

[0393]



Síntesis de 7-metilazepan-2-ona **(52a):**

[0394] El compuesto del título se preparó de manera análoga a **50a,** usando 2-metilciclohexanona en lugar de 6,7-difluoro-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona. EM (*m/z)* 171,74 $[M+H-C_4H_8]^+$.

Síntesis de ((*syn*)-y (*trans)*-7-metil-2-oxoazepan-3-il)carbamato de terc-butilo *(***52b-1** y **52b-2)**

[0395] Los compuestos del título se prepararon de manera análoga a 43c, usando 7-metilazepan-2-ona **(52a)** en lugar de 6-fluoro-1,3,4,5-tetrahidro-2H-benzo[b]azepin-2-ona. Los diastereoisómeros **52b-1** y **52b-2** se separaron mediante cromatografía en columna de gel de sílice. **52b-1:** EM (m/z) 242,73 $[M+H]^+$; **52b-2:** EM (m/z) 242,73 $[M+H]^+$.

Síntesis de bencilo ((*3S, 7R), (3R, 7S), (3R, 7R*)-y (*3S, 7S)*-7-metil-2-oxoazepan-3-il)carbamato **(52c-1a, 52c-1b, 52c-2b** y **52c-2b)**

[0396] Una suspensión de ((Z)-7-metil-2-oxoazepan-3-il)carbamato de terc-butilo (**52b-1,**480 mg, 1,981 mmol) en diclorometano (2 ml) se agitó a temperatura ambiente mientras se añadía HCl 4 N en dioxano (5 ml). Después de 1 h, la mezcla de reacción se concentró y se secó al vacío. Una mezcla del residuo resultante, N-carbobenzoxioxisuccinimida (598,3 mg, 2,401 mmol) y carbonato de sodio (743,9 mg, 7,019 mmol) en dioxano (5 ml) y agua (5 ml) se agitó a ta. Después de 18 h, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (~60 ml) y se lavó con agua (~10 ml) y salmuera (~50 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (~60 mL). Las fracciones orgánicas se lavaron con salmuera, se combinaron, se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 0-100 % en hexano para obtener el ((Z)-7-metil-2-oxoazepan-3-il)carbamato de bencilo racémico. EM (*m/z)* 276,94 $[M+H]^+$.

[0397] Se separó ((*Z)*-7-metil-2-oxoazepan-3-il)carbamato de bencilo en sus enantiómeros individuales mediante cromatografía SFC preparativa en una columna AZ-H usando codisolvente de ácido etanoltrifluoroacético para proporcionar bencilo ((*3S, 7R)*-7-metil-2-oxoazepan-3-il)carbamato y (*3R, 7S)*-7-metil-2-oxoazepan-3-il)carbamato de bencilo **(52c-1a** y **52c-1b).**

[0398] ((*3R, 7R)*-7-metil-2-oxoazepan-3-il)carbamato de bencilo y *(3S, 7S)*-7-metil-2-oxoazepan-3-il)carbamato de bencilo **(52c-2a,** y **52c-2b)** se prepararon de manera similar a partir de ((*E)*-7-metil-2-oxoazepan-3-il)carbamato **(52b-2).**

Síntesis de (*3S, 7R)*-N-(2,4-difluorobencil)-12-hidroxi-3-metil-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida, (*3R, 7S)*-N-(2,4-difluorobencil)-12-hidroxi-3-metil-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida, (*3R, 7R)*-N-(2,4-difluorobencil)-12-hidroxi-3-metil-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida y (*3S, 7S)*-N-(2,4-difluorobencil)-12-hidroxi-3-metil-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida **(52-1,52-2,52-3** y **52-4)**

[0399] A una solución de (*3R, 7S)*-7-metil-2-oxoazepan-3-il)carbamato de bencilo **(52c-2b,** 244 mg, 0,883 mmol) en

tetrahidrofurano (6 ml) se agitó en un baño de hielo como borano-THF 1 M Se añadió complejo en THF (7,1 ml, 7,1 mmol). La solución se agitó a ta. Después de 20 h, la mezcla de reacción se agitó en un baño de hielo, se diluyó con acetato de etilo (10 mL) y se añadió lentamente metanol (7-8 mL). Después de 5 min, la mezcla se concentró a 3 mL, se diluyó con acetato de etilo (30 mL) y se lavó con bicarbonato de sodio saturado (30 mL) y agua. Las fracciones acuosas se extrajeron con acetato de etilo (30 ml), las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron.

[0400] La amina bruta se disolvió en etanol (5 ml) y se añadió paladio al 10 % sobre carbono (38,8 mg). La mezcla resultante se agitó en atmósfera de H_2 durante 1 h. La mezcla se filtró a través de celite, la capa se lavó con etanol y el filtrado se concentró para obtener la diamina bruta.

[0401] Una mezcla de 3-(benciloxi)-5-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-4-oxo-4H-piran-2-carboxilato de metilo (385,8 mg, 0,846 mmol), la diamina bruta y bicarbonato de sodio (171,5 mg, 2,042 mmol) en agua (2 ml) y metanol (10 ml) se agitó a ta durante la noche y luego a 50 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró para eliminar la mayor parte del disolvente y se diluyó con acetato de etilo (40 ml) y salmuera (40 ml) y se separaron dos fracciones. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (40 ml) y la capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró. A la solución del residuo en metanol (10 ml) se le añadió hidróxido de litio 1 N (5 ml) y la mezcla resultante se agitó en un baño a 50 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se neutralizó con HCl 2 N (~2,5 ml), se concentró para eliminar el metanol y el residuo acuoso restante se diluyó con agua antes de extraer con acetato de etilo (40 ml x 2). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera (x 1), se combinaron, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con metanol al 0-6 % en diclorometano para obtener (*3S, 7R)*-12-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-3-metil-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida. EM (*m/z)* 508,20 $[M+H]^+$.

[0402] (*3S, 7R)*-12-(Benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-3-metil-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (238,4 mg, 0,470 mmol) se disolvió en tolueno (1 ml) y ácido trifluoroacético (4 ml) y se agitó a temperatura ambiente. durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa, eluyendo con 20-53 % de acetonitrilo (0,1 % de ácido trifluoroacético) en agua (0,1 % de ácido trifluoroacético) seguido de liofilización para producir (*3R, 7S)*-N-(2,4-difluorobencil)-12-hidroxi-3-metil-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (52-1).

[0403] (*3S, 7R)*-N-(2,4-difluorobencil)-12-hidroxi-3-metil-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida, (*3R, 7R)*-N-(2,4-difluorobencil)-12-hidroxi-3-metil-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida, y (*3S, 7S)*-N-(2,4-difluorobencil)-12-hidroxi-3-metil-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida **(52-2, 52-3** y **52-4)** se prepararon de manera análoga a partir de bencilo (*3R, 7S)*-7-metil-2-oxoazepan-3-il)carbamato, (*3R, 7R)*-7-metil-2-oxoazepan-3-il)carbamato de bencilo y (*3S, 7S)*-7-metil-2-oxoazepan-3-il)carbamato de bencilo **(52c-1b, 52c-2b,** y **52c-2b),** respectivamente.

[0404] 52-1: EM (*m/z)* 418,23 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, metanol-d_4) δ 8,43 (s, 1H), 7,52 - 7,28 (m, 1H), 7,05 - 6,80 (m, 2H), 4,61 (s, 3H), 3,92 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 3,68 (dd, J = 14,8, 2,6 Hz, 1H), 3,53 (s, 1H), 2,64 (dd, J = 16,0, 7,9 Hz, 1H), 2,09-1,95 (m, 1H), 1,84-1,72 (m, 3H), 1,76 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,59-1,43 (m, 1H). ^{19}F RMN (376 MHz, metanol-d_4) δ -114,00 (q, J = 7,8 Hz), -116,90 (q, J = 8,8 Hz).

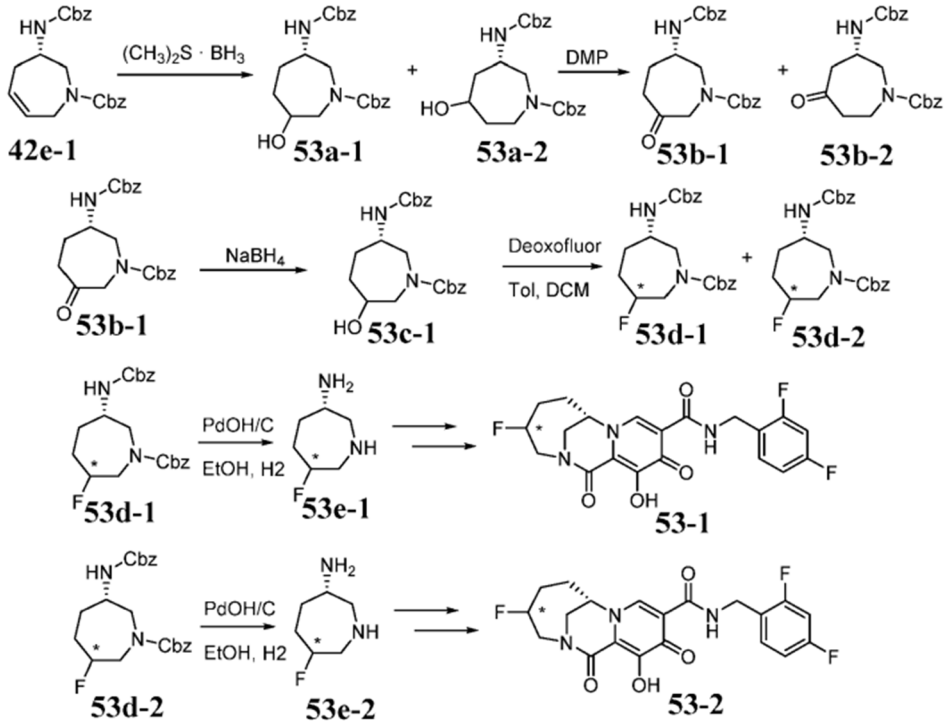
[0405] 52-2: EM *(m/z)* 418,23 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, metanol-d_4) δ 8,43 (s, 1H), 7,41 (q, J = 8,2 Hz, 1H), 6,93 (q, J = 9,5, 9,1 Hz, 2H), 4,61 (s, 3H), 3,92 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 3,68 (dd, J = 14,9, 2,6 Hz, 1H), 3,61 -3,49 (m, 1H), 2,64 (dd, J = 16,1, 7,9 Hz, 1H), 2,03 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 1,86-1,72 (m, 3H), 1,76 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,52 (s, 1H). ^{19}F RMN (376 MHz, metanol-d_4) δ -113,99 (t, J = 7,9 Hz), -116,90 (q, J = 8,6 Hz).

[0406] 52-3: EM *(m/z)* 418,24 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, metanol-d_4) δ 8,46 (s, 1H), 7,41 (td, J = 8,5, 6,4 Hz, 1H), 7,03 - 6,83 (m, 2H), 4,67 (s, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,57 (ddd, J = 13,3, 8,7, 5,4 Hz, 1H), 3,74 (s, 2H), 2,15 (td, J = 15,9, 15,1, 8,0 Hz, 2H), 2,01-1,85 (m, 1H), 1,74 (ddt, J = 15,4, 7,7, 4,0 Hz, 1H), 1,52 (dt, J = 14,8, 11,1 Hz, 1H), 1,27 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,23-1,07 (m, 1H). ^{19}F RMN (376 MHz, metanol-d_4) δ -78,26, -113,94 (ddd, J = 15,4, 8,7, 6,9 Hz), -116,87 (q, J = 8,4 Hz).

[0407] 52-4: EM *(m/z)* 418,23 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, metanol-d_4) δ 8,46 (s, 1H), 7,41 (td, J = 8,5, 6,3 Hz, 1H), 7,02 - 6,84 (m, 2H), 4,72 - 4,63 (m, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,60 - 4,52 (m, 1H), 3,75 (t, J = 1,6 Hz, 2H), 2,15 (td, J = 15,7, 14,9, 7,9 Hz, 2H), 1,93 (ddt, J = 18,8, 15,6, 4,3 Hz, 1H), 1,74 (ddt, J = 15,3, 7,7, 3,9 Hz, 1H), 1,51 (dt, J = 14,8, 11,1 Hz, 1H), 1,27 (d, J = 6,7 Hz, 3H)), 1,22-1,04 (m, 1H). ^{19}F RMN (376 MHz, metanol-d_4) δ -78,28, -113,93 (ddd, J = 15,4, 8,5, 6,7 Hz), -116,86 (q, J = 8,4 Hz).

Ejemplo 50a: Preparación de (*4R, 7S)*-N-(2,4-difluorobencil)-4-fluoro-12-hidroxi-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida y (*4S,7S)*-N-(2,4-difluorobencil)-4-fluoro-12-hidroxi-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (53-1 y 53-2) (SDS1, diastereoisómero 1):

[0408]



Síntesis de (3S)-3-(((benciloxi)carbonil)amino)-6-hidroxiazepano-1-carboxilato de bencilo y (3S)-3-(((benciloxi)carbonil)amino)-5-hidroxiazepano-1-carboxilato de bencilo **(53a-1** y **53a-2):**

[0409] A una solución de (S)-3-(((benciloxi)carbonil)amino)-2,3,4,7-tetrahidro-1H-azepina-1-carboxilato de bencilo **(42e-1,**6,0 g, 15,8 mmol) en THF (100 ml) a 0 °C, complejo de sulfuro de dimetilo de borano (4,5 ml, 47,3 mmol) se añadió. La solución se dejó calentar a ta, se agitó durante la noche y se inactivó con hidróxido de sodio 2 M (9,5 ml) y peróxido de hidrógeno (2,7 ml, 78,9 mmol) a 0 °C, agitando durante 3 horas. El peróxido se inactivó con tiosulfito de sodio. La reacción se extrajo dos veces con EtOAc y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se concentró y se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar los compuestos del título **(53a-1** y **53a-2),** como una mezcla de regioisómeros. EM *(m/z)* 399,4 $[M+H]^+$.

Síntesis de (S)-3-(((benciloxi)carbonil)amino)-6-oxoazepane-1-carboxilato de bencilo **(53b-1)** y (S)-3-(((benciloxi)carbonil)amino)-5-oxoazepano-1-carboxilato de bencilo **(53b-2):**

[0410] A una solución de la mezcla de (3S)-3-(((benciloxi)carbonil)amino)-5-hidroxiazepano-1-carboxilato de bencilo y (3S)-3-(((benciloxi)carbonil)amino)-6-hidroxiazepano-1-carboxilato de bencilo **(53a-1** y **53a-2**, 4,2 g, 10,6 mmol) en DCM (100 ml) a 0 °C, se añadió Peryodinano de Dess Martin (5,4 g, 12,8 mmol). La reacción se dejó calentar a ta y se agitó durante la noche. La reacción se inactivó con sat. sulfito de sodio y se extrajo dos veces con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se concentró y se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar 53b-1 como el isómero que eluyó primero y 53b-2 como el último. **53b-1:** EM (*m/z)* 397,3 $[M+H]^+$; **53b-2:** EM (*m/z)* 397,0 $[M+H]^+$.

Síntesis de (3S)-3-(((benciloxi)carbonil)amino)-6-hidroxiazepano-1-carboxilato de bencilo **(53c-1):**

[0411] Una solución de bencilo (S)-3-(((benciloxi)carbonil)amino)-6-oxoazepano-1-carboxilato **(53b-1,**400 mg, 1 mmol) y $NaBH_4$ (76 mg, 2 mmol) en metanol (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se inactivó con NH_4Cl saturado y se extrajo dos veces con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título **(53c-1),** que se usó posteriormente sin más purificación. EM (*m/z)* 399,3 $[M+H]^+$.

Síntesis de (*3S.6R)* y (*3S, 6S)*-3-(((benciloxi)carbonil)amino)-6-fluoroazepano-1-carboxilato de bencilo **(53d-1** y **53d-2):**

[0412] A una solución de (3S)-3-(((benciloxi)carbonil)amino)-6-fluoroazepane-1-carboxilato de bencilo **(53c-1,** 300 mg, 0,8 mmol) en DCM (10 ml) a 0 °C en un recipiente de teflón botella se añadió lentamente deoxofluor (50% en tolueno, 1,4 mL, 3,8 mmol). La mezcla se dejó calentar a ta y se agitó durante la noche. La mezcla se enfrió a 0 °C, se inactivó con NaCl sat. bicarbonato de sodio y se agitó durante 15 minutos, antes de extraer dos veces con DCM. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se purificó por cromatografía en gel de sílice para obtener los compuestos del título, la estereoquímica se asignó arbitrariamente. **53d-1:** EM (*m/z)* 401,7 $[M+H]^+$; **53d-2:** EM (*m/z)* 401,7 $[M+H]^+$.

Síntesis de (*3S,6R)*-6-fluoroazepan-3-amina y (*3S,6S)*-6-fluoroazepan-3-amina **(53e-1** y **53e-2):**

[0413] A una solución de (*3S, 6R)*-6-fluoroazepan-3-amina o (*3S,6S)*-3-(((benciloxi)carbonil)amino)-6-fluoroazepan-1-carboxilato **(53d-1** o **53d-2,** 82 mg, 0,2 mmol), en etanol (8 ml), se añadió PdOH/C (28,8 mg, 0,04 mmol). La mezcla se burbujeó con N_2 y se añadió un globo de H_2. Se agitó durante 2 h, luego la mezcla se filtró sobre Celite®. La mezcla se concentró para dar los compuestos del título **(53e-1** o **53e-2),** que se usaron posteriormente sin más purificación. EM (*m/z)* 133,7 $[M+H]^+$.

Síntesis de (*4R,7S)*-N-(2,4-difluorobencil)-4-fluoro-12-hidroxi-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida y (*4S,7S)*-N-(2,4-difluorobencil)-4-fluoro-12-hidroxi-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-al[1,4]diazonina-10-carboxamida **(53-1** y **53-2):**

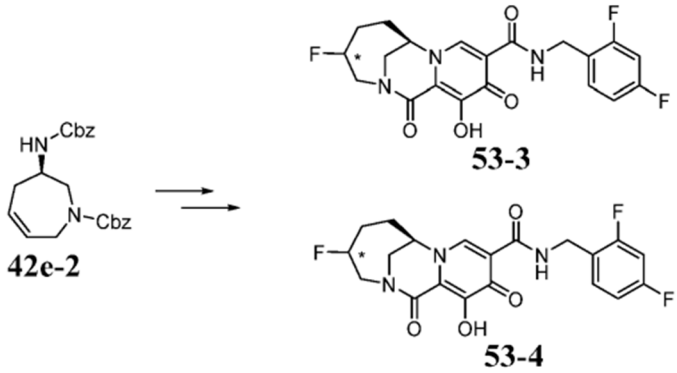
[0414] Los compuestos del título se prepararon de manera análoga a **44-1** y 44-2, usando (*3S,6R)*-6-fluoroazepan-3-amina y (*3S, 6S)*-6-fluoroazepan-3-amina **(53e-1** y **53e -2)** en lugar de (R,Z)-3-(((benciloxi)carbonil)amino)-3,4,7,8-tetrahidroazocina-1(2H)-carboxilato de bencilo o (S,Z)-3 de bencilo-(((benciloxi)carbonil)amino)-3,4,7,8-tetrahidroazocina-1(2H)-carboxilato **(44a-2** y 44b-2).

[0415] 53-1: EM *(m/z)* 422,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, cloroformo-*d)* δ 10,45 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,43 - 7,34 (m, 1H), 6,91 - 6,76 (m, 2H), 5,31 -5,11 (m, 1H), 4,78 - 4,61 (m, 1H), 4,70 - 4,66 (m, 2H), 4,53 (s, 1H), 4,02 (d, 1H), 3,80 -3,72 (m, 1H), 3,49 (dd, 1H), 2,55 - 2,40 (m, 1H), 2,38-2,25 (m, 1H), 2,14 - 2,00 (m, 1H), 1,68-1,41 (m, 1H).

[0416] 53-2: EM *(m/z)* 422,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, cloroformo-*d)* δ 10,50 (t, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,42-7,32 (m, 1H), 6,88 - 6,75 (m, 2H), 5,13 - 4,91 (m, 1H), 4,86 - 4,73 (m, 1H), 4,72 - 4,59 (m, 2H), 4,58 - 4,47 (m, 1H), 4,00 (dd, 1H), 3,49 (dd, 1H), 3,29 (ddd, 1H), 2,47 - 2,33 (m, 1H), 2,31 - 2,20 (m, 1H), 2,13-1,99 (m, 1H), 1,98-1,84 (m, 1H).

Ejemplo 50b: Preparación de (*4S, 7R)*-N-(2,4-difluorobencil)-4-fluoro-12-hidroxi-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida y (*4R, 7S)*-N-(2,4-difluorobencil)-4-fluoro-12-hidroxi-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (53-3 y 53-4):

[0417]



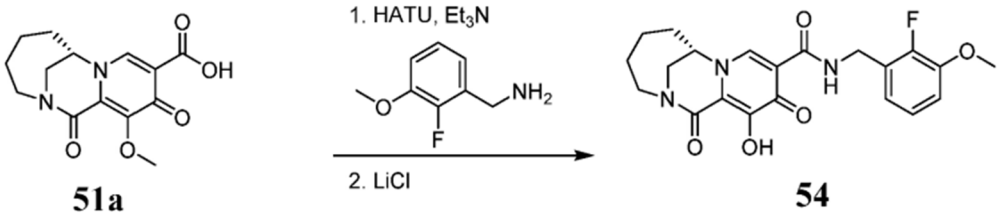
[0418] Los compuestos del título se prepararon de manera análoga a **53-1** y **53-2,** usando bencilo (R)-3-(((benciloxi)carbonil)amino)-2,3,4,7-tetrahidro-1H-azepina-1-carboxilato **(42e-2)** en lugar de bencilo (S)-3-(((benciloxi)carbonil)amino)-2,3,4,7-tetrahidro-1H-azepina-1-carboxilato **(42e-1).**

[0419] 53-3: EM *(m/z)* 422,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, cloroformo-*d)* δ 10,37 (t, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,43 - 7,32 (m, 1H), 6,90 - 6,76 (m, 2H), 5,34 -5,09 (m, 1H), 4,78 - 4,61 (m, 1H), 4,69 - 4,65 (m, 2H), 4,57 - 4,44 (m, 1H), 4,07 -3,95 (m, 1H), 3,75 (dd, 1H), 3,49 (dd, 1H), 2,48 (dddd, 1H), 2,31 (dddd, 1H), 2,15 - 2,01 (m, 1H), 1,55 (dddd, 1H).

[0420] 53-4: EM *(m/z)* 422,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, cloroformo-*d)* δ 10,44 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,44 - 7,34 (m, 1H), 6,90 - 6,77 (m, 2H), 5,14 - 4,92 (m, 1H), 4,90 - 4,74 (m, 1H), 4,74 - 4,57 (m, 2H), 4,56 - 4,41 (m, 1H), 4,07 -3,90 (m, 1H), 3,49 (dd, 1H), 3,29 (ddd, 1H), 2,46 - 2,32 (m, 1H), 2,32 - 2,15 (m, 1H), 2,15-1,80 (m, 2H).

Ejemplo 51: Preparación de (*7S)*-N-(2-fluoro-3-metoxibencil)-12-metoxi-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (54):

[0421]

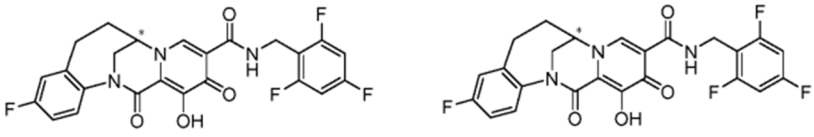


51a 54

[0422] El compuesto del título se preparó a partir de ácido (7S)-12-metoxi-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxílico **(51a)** y (2-fluoro-3-metoxifenilo)metanamina según el método descrito para el compuesto **51.** EM *(m/z)* 416,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, acetonitrilo-d_3) δ 10,19 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,11 (td, J = 7,9, 1,4 Hz, 1H), 7,03 (td, J = 8,2, 1,7 Hz, 1H)), 6,99 - 6,90 (m, 1H), 4,67 - 4,57 (m, 3H), 4,25 (ddd, J = 13,3, 9,3, 7,4 Hz, 1H), 3,96 -3,83 (m, 4H), 3,61 (dd, J = 14,8, 1,9 Hz, 1H), 3,18 (ddd, J = 13,3, 7,2, 2,7 Hz, 1H), 2,07 - 2,00 (m, 2H), 1,90-1,68 (m, 2H), 1,40-1,15 (m, 1H)).

Ejemplo 52: Preparación de (*12S)*-2-fluoro-7-hidroxi-6,8-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-6,8,13,14-tetrahidro-12H-5,12-metanobenzo[e]pirido[1,2-a][1,4]diazonina-9-carboxamida y (*12R)*-2-fluoro-7-hidroxi-6,8-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencilo))-6,8,13,14-tetrahidro-12H-5,12-metanobenzo[e]pirido[1,2-a][1,4]diazonina-9-carboxamida (55-1 y 55-2):

[0423]



55-1 55-2

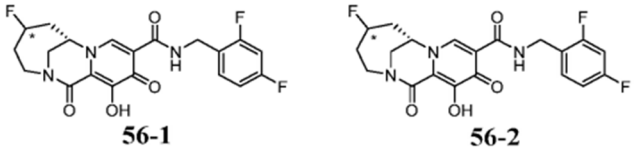
[0424] Los compuestos del título se prepararon de manera similar a los compuestos **50-1** y **50-2** utilizando 7-fluoro-1,3,4,5-tetrahidro-2H-benzo[b]azepin-2-ona en lugar de 6- fluoro-1,3,4,5-tetrahidro-2H-benzo[b]azepin-2-ona.

[0425] 55-1: EM *(m/z)* 470,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,32 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,38 (td, J = 9,7, 8,8, 6,2 Hz, 2H), 7,23 (ddd, J = 9,5, 7,1, 2,8 Hz, 2H), 7,15 - 7,09 (m, 1H), 7,08 - 7,02 (m, 1H), 4,88 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,55 (d, J = 5,9 Hz), 2H), 4,14 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 3,72 (dd, J = 14,7, 2,0 Hz, 1H), 2,85 - 2,76 (m, 1H), 2,70 (dd, J = 14,7, 12,0 Hz, 1H), 2,30 - 2,20 (m, 1H), 2,12-1,99 (m, 1H).

[0426] 55-2: EM *(m/z)* 470 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,32 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,46 - 7,32 (m, 2H), 7,22 (ddt, J = 9,8, 5,9, 2,7 Hz, 2H), 7,16 - 7,07 (m, 1H), 7,08 - 6,99 (m, 1H), 4,88 (t, J = 2,5 Hz, 1H), 4,55 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 4,14 (d, J = 14,5 Hz, 1H), 3,74 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 2,80 (ddd, J = 10,8, 8,3,4,0 Hz, 1H), 2,75 - 2,66 (m, 1H), 2,30 - 2,20 (m, 1H), 2,10 (t, J = 6,8 Hz, 1H).

Ejemplo 53a: (*5S, 7S)*-N-(2,4-difluorobencil)-5-fluoro-12-hidroxi-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida y (*5R,7S)*-N-(2,4-difluorobencil)-5-fluoro-12-hidroxi-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (56-1 y 56-2):

[0427]



56-1 56-2

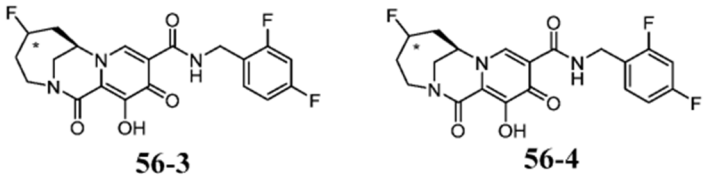
[0428] Los compuestos del título se sintetizaron de una manera similar a **53-1** y **53-2,** usando (S)-3-(((benciloxi)carbonil)amino)-5-oxoazepano-1-carboxilato de bencilo **(53b-2)** en lugar de bencilo (S)-3-(((benciloxi)carbonil)amino)-6-oxoazepano-1-carboxilato **(53b-1),** y separando los estereoisómeros como el alcohol protegido con bencilo en lugar de antes de acoplamiento de amida.

[0429] 56-1: EM *(m/z)* 422,3 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, cloroformo-*d)* δ 10,53 (t, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,43 - 7,32 (m, 1H), 6,88 - 6,71 (m, 2H), 5,26 - 4,99 (m, 1H), 4,73 - 4,59 (m, 3H), 4,51 (ddd, 1H), 4,10 -3,96 (m, 1H), 3,57 (dd, 1H), 3,27 (ddd, 1H), 2,57 - 2,42 (m, 2H), 2,38 - 2,24 (m, 1H), 2,24 - 2,05 (m, 1H).

[0430] 56-2: EM *(m/z)* 422,3 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, cloroformo-*d)* δ 10,33 (t, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,42 - 7,32 (m, 1H), 6,92 - 6,75 (m, 2H), 5,02 - 4,84 (m, 1H), 4,74 - 4,61 (m, 2H), 4,61 - 4,48 (m, 2H), 4,03 -3,94 (m, 1H), 3,81 (dd, 1H), 3,26 - 3,08 (m, 1H), 2,90 - 2,72 (m, 1H), 2,37 - 2,23 (m, 1H), 2,23-1,94 (m, 2H).

Ejemplo 53b: (*5S, 7R)*-N-(2,4-difluorobencil)-5-fluoro-12-hidroxi-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida y (*5R,7R)*-N-(2,4-difluorobencil)-5-fluoro-12-hidroxi-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (56-3 y 56-4):

[0431]



56-3 **56-4**

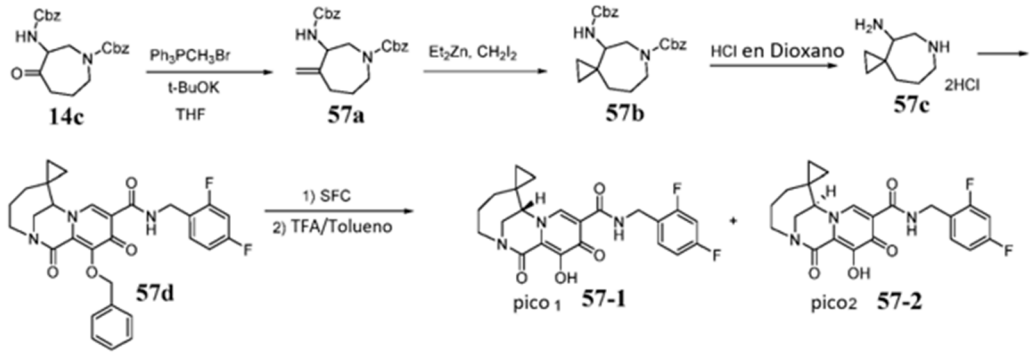
[0432] Los compuestos del título se sintetizaron de una manera similar a **56-1** y **56-2,** usando bencilo (R)-3-(((bencilloxi)carbonil)amino)-2,3,4,7-tetrahidro-1H-azepina-1-carboxilato **(42e-2)** en lugar de bencilo (S)-3-(((benciloxi)carbonil)amino)-2,3,4,7-tetrahidro-1H-azepina-1-carboxilato **(42e-1),** y separando los estereoisómeros como el alcohol protegido con bencilo en lugar de antes del acoplamiento de amida.

[0433] 56-3: EM *(m/z)* 422,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, cloroformo-*d)* δ 10,54 (t, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,41 - 7,34 (m, 1H), 6,89 - 6,70 (m, 1H), 5,13 (dt, 1H), 4,76 - 4,62 (m, 2H), 4,60 - 4,46 (m, 2H), 4,04 (d, 1H), 3,57 (dd, 1H), 3,27 (ddd, 1H), 2,60 - 2,43 (m, 2H), 2,42 - 2,26 (m, 1H), 2,25-1,97 (m, 1H).

[0434] 56-4: EM *(m/z)* 422,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, cloroformo-*d)* δ 10,39 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,44 - 7,33 (m, 1H), 6,90 - 6,76 (m, 2H), 5,08 - 4,87 (m, 1H), 4,67 (d, 2H), 4,61 - 4,55 (m, 1H), 4,54 (d, 1H), 3,99 (dd, 1H), 3,82 (dd, 1H), 3,19 (dt, 1H), 2,90 - 2,72 (m, 1H), 2,40 - 2,23 (m, 1H), 2,23 - 2,13 (m, 1H), 2,13-1,87 (m, 1H).

Ejemplo 54: Preparación de (7'S)-N-(2,4-difluorobencil)-12'-hidroxi-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H, 7'Hspiro[ciclopropano-1,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida y (7'R)-N-(2,4-difluorobencil)-12'-hidroxi-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[ciclopropano-1,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida (57-1 y 57-2):

[0435]



Síntesis de bencilo 3-(((benciloxi)carbonil)amino)-4-metilenazepano-1-carboxilato **(57a):**

[0436] A una suspensión de bromuro de metiltrifenilfosfonio (1,44 g, 4,04 mmol) en THF anhidro (15 ml) en un baño de agua con hielo, se añadió t-butóxido de potasio (368 mg, 3,28 mmol) en atmósfera de nitrógeno. La suspensión resultante se agitó a 0 °C durante 30 min y luego a temperatura ambiente durante 10 min. Se añadió una solución de 3-(benciloxicarbonilamino)-4-oxo-azepano-1-carboxilato de bencilo (**14c,** 400 mg, 1,01 mmol) en THF (8 ml). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 1 hora y se añadió salmuera para extinguir la reacción. Se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en hexano para proporcionar el producto del título **(57a).** EM *(m/z)* 395,66 $[M+H]^+$.

Síntesis de 4-(((benciloxi)carbonil)amino)-6-azaspiro[2,6]nonano-6-carboxilato de bencilo **(57b):**

[0437] Se cargó un matraz con una solución de CH_2I2 (1,97 g, 7,35 mmol) en tolueno anhidro (10 ml) bajo argón a 0 °C. Se añadió solución de dietilcinc (5,88 ml, 5,88 mmol, 1,0 M en hexano). La mezcla se agitó durante 15 min y se añadió una solución de 3-(benciloxicarbonilamino)-4-metilen-azepano-1-carboxilato de bencilo **(57a,** 290 mg, 0,735 mmol) en tolueno (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 días, luego se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en hexano para proporcionar el producto del título **(57b).** EM *(m/z)* 409,89 $[M+H]^+$.

Síntesis de 6-azaspiro[2.6]nonan-4-amina;diclorhidrato **(57c):**

[0438] 4-(((benciloxi)carbonil)amino)-6-azaspiro[2.6]nonano-6-carboxilato de bencilo **(57b,** 95 mg, 0,233 mmol) en un vial a presión de 40 ml sellado. Se le añadieron 5 mL de HCl en dioxano (4 M). La reacción se calentó a 95 °C durante la noche y se enfrió a temperatura ambiente. Se eliminó el disolvente para proporcionar el producto del título **(57c).** EM *(m/z)* 141,15 $[M+H]^+$.

Síntesis de 12'-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[ciclopropano-1,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida **(57d):**

[0439] El producto del título se preparó de manera similar a **28a** utilizando diclorhidrato de 6-azaspiro[2,6]nonan-4-amina **(57c)** en lugar de 1,4-oxazepan-6-amina. EM *(m/z)* 520,20 $[M+H]^+$.

Síntesis de (7'S)-N-(2,4-difluorobencil)-12'-hidroxi-1',11'-dioxo-1',4',5', 11'-tetrahidro-3'H,7'H -espiro[ciclopropano-1,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida y (7'R)-N-(2,4-difluorobencilo))-12'-hidroxi-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[ciclopropano-1,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida **(57-1** y **57-2):**

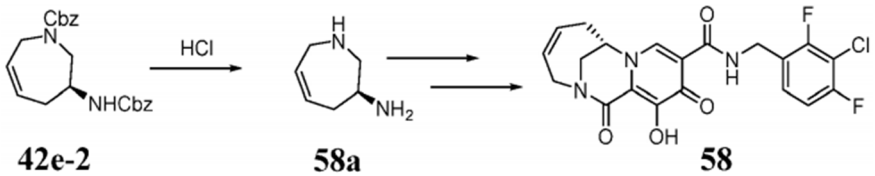
[0440] 12'-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencilo)-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[ciclopropano-1,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida (57d) se separó en sus enantiómeros individuales mediante cromatografía SFC preparativa en una columna OD-H utilizando el codisolvente MeOH. Los enantiómeros separados se disolvieron en 1 ml de tolueno y 1 ml de TFA y se agitaron a temperatura ambiente durante 1 hora. Las reacciones se concentraron y purificaron mediante RP-HPLC eluyendo con ACN/agua (0,1 % TFA) para proporcionar los compuestos del título.

[0441] 57-1: EM *(m/z)* 430,24 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,84 (s, 1H), 10,40 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,41 (td, J = 8,7, 6,6 Hz, 1H), 7,26 (ddd, J = 10,5, 9,3, 2,6 Hz, 1H), 7,07 (tdd, J = 8,6, 2,6, 1,0 Hz, 1H), 4,55 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 4,22 (dt, J = 13,2, 8,9 Hz, 1H), 4,04 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 3,96 (dd, J = 14,6, 2,7 Hz, 1H), 3,75 (dd, J = 14,6, 1,8 Hz, 1H), 3,23 -3,13 (m, 1H), 1,95-1,84 (m, 2H), 1,49-1,38 (m, 1H), 0,77 (qt, J = 10,6, 5,8 Hz, 3H), 0,55 - 0,39 (m, 2H).

[0442] 57-2: EM *(m/z)* 430,21 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,84 (s, 1H), 10,40 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,42 (td, J = 8,7, 6,6 Hz, 1H), 7,26 (ddd, J = 10,5, 9,3, 2,6 Hz, 1H), 7,07 (tdd, J = 8,6, 2,6, 1,1 Hz, 1H), 4,55 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 4,22 (dt, J = 13,2, 8,8 Hz, 1H), 4,04 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 3,96 (dd, J = 14,5, 2,7 Hz, 1H), 3,75 (dd, J = 14,5, 1,8 Hz, 1H), 3,18 (ddd, J = 13,1, 6,8, 2,5 Hz, 1H), 1,95-1,84 (m, 2H), 1,49-1,38 (m, 1H), 0,85 - 0,70 (m, 3H), 0,52 - 0,39 (m, 2H).

Ejemplo 55: Preparación de (7S)-N-(3-cloro-2,4-difluorobencil)-12-hidroxi-1,11-dioxo-1,6,7,11-tetrahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (58):

[0443]



42e-2 **58a** **58**

Síntesis de (S)-2,3,4,7-tetrahidro-1H-azepin-3-amina **(58a):**

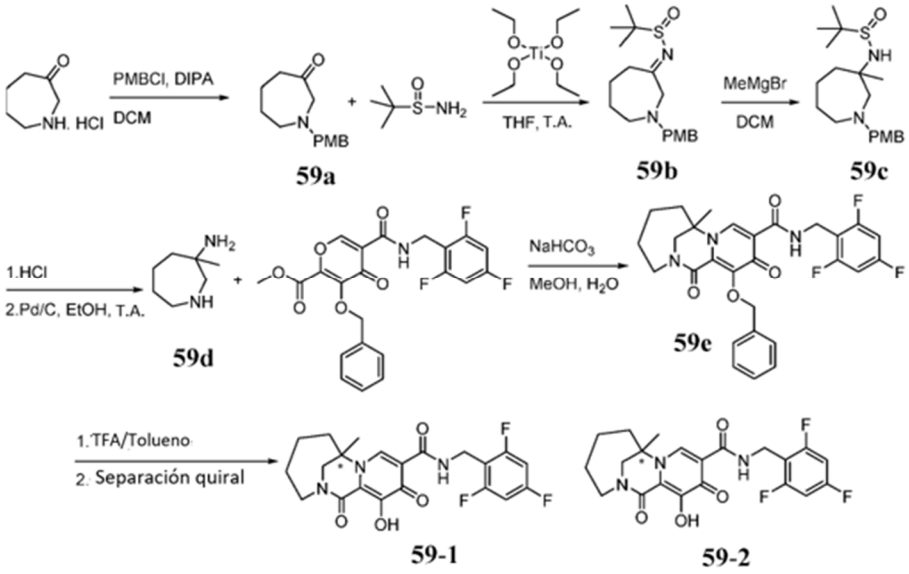
[0444] (S)-3-(((benciloxi)carbonil)amino)-2,3,4,7-tetrahidro-1H-azepina-1-carboxilato de bencilo **(42e-2,** 648 mg, 1,70 mmol) fue disuelto en HCl en dioxano (4 M, 8,5 ml) en un recipiente a presión. La mezcla se agitó a 95 °C durante 3 horas, se enfrió a ta, se diluyó con éter dietílico (17 ml) y se agitó durante 5 minutos. El precipitado se recogió por filtración y se enjuagó con éter adicional para dar el compuesto del título **(58a),** que se usó posteriormente sin más purificación.

Síntesis de (7S)-N-(3-cloro-2,4-difluorobencil)-12-hidroxi-1,11-dioxo-1.6.7.11-tetrahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida **(58):**

[0445] El compuesto del título se preparó de manera análoga a **51,** usando (S)-2,3,4,7-tetrahidro-1H-azepin-3-amina **(58a)** en lugar de (3S)-azepan-3-amina. EM (*m/z)* 436,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, acetonitrilo-d_3) δ 10,42 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,58 - 7,25 (m, 1H), 7,10 (td, J = 8,8, 1,9 Hz, 1H), 5,70 -5,43 (m, 2H), 5,10 - 4,83 (m, 1H), 4,79 (ddt, J = 8,9, 4,4, 2,2 Hz, 1H), 4,63 (dd, J = 6,0, 1,4 Hz, 2H), 3,88 (dd, J = 14,3, 1,8 Hz, 1H), 3,82 -3,61 (m, 2H), 3,22 - 2,94 (m, 1H), 2,49-2,37 (m, 1H).

Ejemplo 56: Preparación de (7S)-12-hidroxi-7-metil-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro- 3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida y (7R)-12-hidroxi-7-metil-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (59-1 y 59-2):

[0446]



Síntesis de 1-(4-metoxibencil)azepan-3-ona (**59a)**:

[0447] Se añadió a una suspensión PMB-Cl (0,653 g, 4,17 mmol) seguido de DIPA (1,18 ml, 6,95 mmol). de clorhidrato de azepan-3-ona (0,52 g, 3,48 mmol) en DCM (5 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (**59a)**. EM (*m/z)* 234,2 $[M+H]^+$.

Síntesis de N-(1-(4-metoxibencil)azepan-3-iliden)-2-metilpropano-2-sulfinamida (**59b)**:

[0448] A una solución de 1-(4-metoxibencil)azepan-3-ona (**59a,** 0,809 g, 3,47 mmol) y 2-metilpropano-2-sulfinamida (0,504 g, 4,16 mmol) en THF (10 mL) se añadió etóxido de titanio (IV) (1,46 mL, 6,98 mmol) a temperatura ambiente, y el resultante la solución se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (10 ml) y se inactivó con solución ac. $NaHCO_3$ (5 ml). Luego se añadió Celite, el sólido se filtró y la torta del filtro se lavó con acetato de etilo (10 ml x 2). El disolvente combinado se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice utilizando EtOAc/Hexanos, para proporcionar el compuesto del título (**59b)**. EM (*m/z)* 337,2 $[M+H]^+$.

Síntesis de N-(1-(4-metoxibencil)-3-metilazepan-3-il)-2-metilpropano-2-sulfinamida (**59c)**:

[0449] Se añadió gota a gota $MeMgBr_3M$ (0,91 ml) a una solución de N-(1-(4-metoxibencil)azepan-3-iliden)-2-metilpropano-2-sulfinamida (**59b,** 0,23 g, 0,68 mmol) en DCM a -78 °C, luego la mezcla se calentó a temperatura ambiente, y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución sat. de NH_4Cl y salmuera. La mezcla se secó sobre $MgSO_4$ y el disolvente se eliminó al vacío. El material bruto se purificó mediante una columna de gel de sílice con acetato de etilo/hexano para proporcionar el compuesto del título (**59c)**. EM (*m/z)* 353,2 $[M+H]^+$.

Síntesis de 3-metilazepan-3-amina (**59d)**:

[0450] Se añadió HCl_4 M (1 ml) en dioxano a una solución de N-(1-(4-metoxibencil)-3-metilazepan-3-il)-2-metilpropano-2-sulfinamida (**59c,** 0,05 g, 0,142 mmol) en DCM (2 ml) a temperatura ambiente y la reacción se agitó durante 2 h. El disolvente se eliminó al vacío, el material bruto se disolvió en EtOH (5 ml) y se añadió una carga de paladio sobre carbono al 10 % en peso (base seca), polvo de matriz de carbono, soporte húmedo (15 mg). La mezcla resultante se agitó a

temperatura ambiente durante 1 h bajo N_2 para eliminar la cantidad traza de subproducto que contenía S y luego se filtró el sólido negro. Paladio sobre carbono 10% en peso de carga (base seca), polvo de carbono de matriz, soporte húmedo (15 mg) se recargó en la solución y se purgó con H_2 (3X). Luego, la mezcla de reacción se agitó bajo H_2 durante 2 h. El sólido negro se filtró y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo resultante se usó directamente para el siguiente paso. EM (*m/z)* 129,2 $[M+H]^+$.

Síntesis de 12-(benciloxi)-7-metil-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (**59e)**:

[0451] A una mezcla de 3-metilazepan-3-amina (**59d,** 0,013 g, 0,1 mmol) y bicarbonato de sodio (45,07 mg, 0,54 mmol) en MeOH (2 ml) y H_2O (2 ml), se añadió 3-benciloxi-4-oxo-5-[(2,4,6-trifluorofenil)metilcarbamoil]piran-2-carboxilato de metilo (30 mg, 0,07 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 60 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con H_2O y salmuera y se secó sobre $MgSO_4$. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (**59e)**. EM (*m/z)* 526,2 $[M+H]^+$.

Síntesis de (7S)-12-hidroxi-7-metil-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida y (7R)-12-hidroxi-7-metil-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencilo)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (**59-1** y **59-2)**:

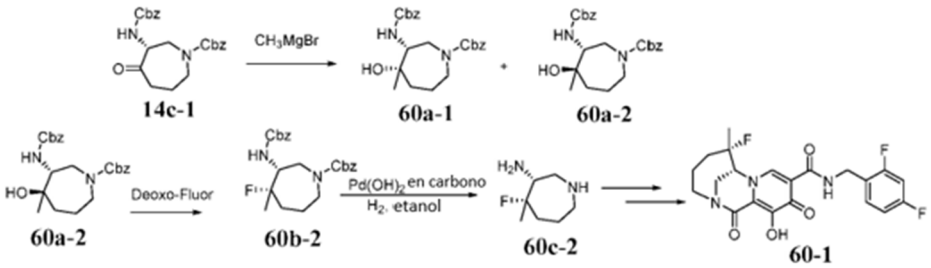
[0452] 12-(benciloxi)-7-metil-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (**59e,** 0,03 g, 0,06 mmol) se disolvió en tolueno (2 ml) y se añadió TFA (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó por HPLC para proporcionar una mezcla racémica. La mezcla se separó en sus enantiómeros mediante cromatografía SFC preparativa en una columna IA utilizando metanol codisolvente para proporcionar los compuestos del título (**59-1** y **59-2)**.

[0453] 59-1: EM (*m/z)* 436,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, metanol-d_4) 8,57 (s, 1H), 6,90 (m, 2H), 4,69 (s, 2H), 4,39 (m, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,20 (m, 1H), 2,15-1,22 (m, 9H).

[0454] 59-2: EM (*m/z)* 436,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, metanol-d_4) 8,57 (s, 1H), 6,90 (m, 2H), 4,69 (s, 2H), 4,38 (m, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,71 (m, 1H), 3,19 (m, 1H), 2,15-1,25 (m, 9H).

Ejemplo 57a: Preparación de (6S,7R)-N-(2,4-difluorobencil)-6-fluoro-12-hidroxi-6-metil-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (60-1):

[0455]



Síntesis de (3R,4S)-3-(((benciloxi)carbonil)amino)-4-hidroxi-4-metilazepano-1-carboxilato de bencilo (**60a-1)** y (3R,4R)-3-(((benciloxi)carbonil)amino)-4-hidroxi-4-metilazepano-1-carboxilato de bencilo (**60a-2)**:

[0456] A un matraz se añadió metilo Grignard (3 M en Et_2O, 1,02 ml, 3,05 mmol) a 0 °C. Se añadió lentamente una solución de (R)-3-(((benciloxi)carbonil)amino)-4-oxoazepane-1-carboxilato de bencilo (**14c-1**, 302 mg, 0,76 mmol) en 3 ml de THF, se dejó calentar a temperatura ambiente y agitar durante 1 h. Luego se inactivó con NH_4Cl (solución acuosa saturada) y se extrajo en acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en hexano para proporcionar los compuestos del título (**60a-1** y **60a-2)**, con la estereoquímica asignada arbitrariamente. EM (*m/z)* 413,24 $[M+H]^+$.

Síntesis de (3R,4S)-3-(((benciloxi)carbonil)amino)-4-fluoro-4-metilazepano-1-carboxilato de bencilo (**60b-2)**:

[0457] El compuesto del título se preparó de manera similar a **13a** utilizando (3R,4R)-3-(((benciloxi)carbonil)amino)-4-hidroxi-4-metilazepano-1-carboxilato de bencilo (**60a-2)** en lugar de 12-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-6-hidroxi-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (**12a)**. EM (*m/z)* 415,78 $[M+H]^+$. La estructura fue confirmada por cristalografía de rayos X.

Síntesis de (3R,4S)-4-fluoro-4-metilazepan-3-amina (**60c-2)**:

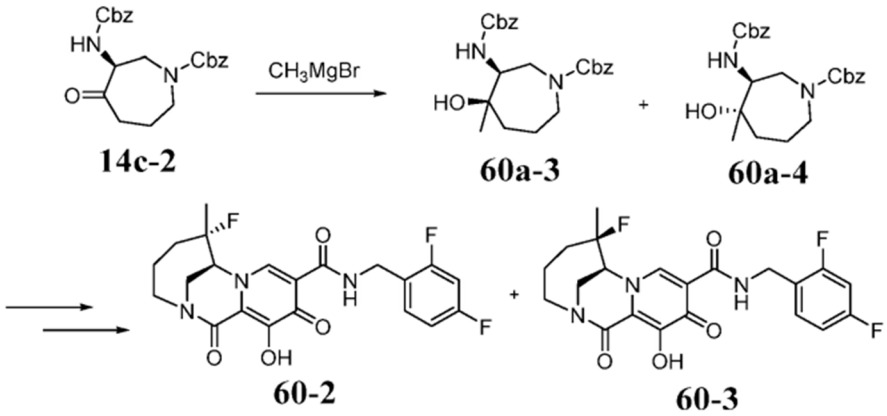
[0458] Se disolvió (3R,4S)-3-(((benciloxi)carbonil)amino)-4-fluoro-4-metilazepano-1-carboxilato de bencilo (**60b-2,** 110 mg, 0,265 mmol) en 20 ml de etanol absoluto y se burbujeó en atmósfera de argón. Se añadió hidróxido de paladio sobre carbono (37,3 mg, 0,05 mmol, peso de Pd al 20 %) y la mezcla se burbujeó en atmósfera de hidrógeno (1 atm, (globo). La mezcla se agitó vigorosamente durante 1 día y se burbujeó en atmósfera de argón. Se filtró a través de una capa de Celite®.La torta del filtro se lavó con etanol absoluto y el filtrado se concentró al vacío para producir el compuesto del título (**60c-2)**.EM (m/z) 147,23 $[M+H]^+$

Síntesis de (6S,7R)-N-(2,4-difluorobencil)-6-fluoro-12-hidroxi-6-metil-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (**60-1)**:

[0459] El compuesto del título se preparó de manera similar al compuesto **28** usando (3R, 4S)-4-fluoro-4-metilazepan-3-amina (**60c-2)** en lugar de 1,4-oxazepan-6-amina EM (*m/z)* 436,18 $[M+H]^+$,1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,68 (s, 1H), 10,34 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,43 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,41 (td, J = 8,7, 6,6 Hz, 1H), 7,25 (ddd, J = 10,5, 9,3, 2,6 Hz, 1H), 7,07 (td, J = 8,6, 2,6 Hz, 1H), 4 0,82 (s, 1H), 4,56 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 4,19 (dt, J = 13,2, 8,4 Hz, 1H), 3,96 (ddd, J = 15,4,6,3, 3,0 Hz, 1H), 3,75 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 3,16 -3,06 (m, 1H), 1,95-1,68 (m, 3H), 1,63 (d, J = 23,8 Hz, 3H), 1,39 (td, J = 13,8, 12,7, 5,2 Hz, 1H).

Ejemplo 57b: Preparación de (*6S,7S)*-N-(2,4-difluorobencil)-6-fluoro-12-hidroxi-6-metil-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida y (*6R,7S)*-N-(2,4-difluorobencil)-6-fluoro-12-hidroxi-6-metil-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (60-2 y 60-3):

[0460]



Síntesis de (*3S,4R)*-3-(((benciloxi)carbonil)amino)-4-hidroxi-4-metilazepano-1-carboxilato de bencilo y (*3S,4S)*-3-(((benciloxi)carbonil)amino)-4-hidroxi-4-metilazepano-1-carboxilato de bencilo (**60a-3** y **60a-4)**:

[0461] Los compuestos del título se prepararon de manera similar al (*3R,4S)*-3-(((benciloxi)carbonil)amino)-4-hidroxi-4-metilazepano-1-carboxilato de bencilo (**60a-1)** usando (S)-3-(((benciloxi)carbonil)amino)-4-oxoazepane-1-carboxilato de bencilo (14c**-2)** en lugar de (*R)*-3-(((benciloxi)carbonil)amino)-4-oxoazepano-1-carboxilato de bencilo (**14c-1)**. EM (*m/z)* 415,52 $[M+H]^+$.

Síntesis de (*6S,7S) y* (*6R,7S)*-N-(2,4-difluorobencil)-6-fluoro-12-hidroxi-6-metil-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (**60-2** y **60-3)**:

[0462] Los compuestos del título se prepararon en de manera similar a **60-1** usando (*3S,4R)* 3-(((benciloxi)carbonil)amino)-4-hidroxi-4-metilazepano-1-carboxilato de bencilo - o (*3S,4S)*-3-(((benciloxi)carbonil)amino)-4-hidroxi-4-metilazepano-1-carboxilato de bencilo (**60a-3** o **60a-4)** en lugar de (3R,4R)-3-(((benciloxi)carbonil)amino)-4 -hidroxi-4-metilazepano-1-carboxilato de bencilo (**60a-2)**.

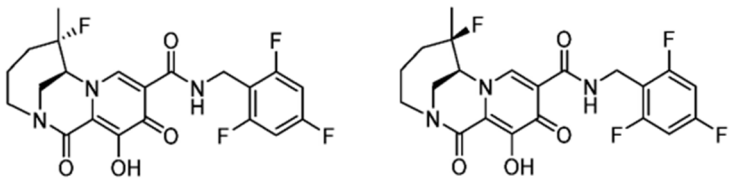
[0463] 60-2: EM (*m/z)* 436,16 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,80 (s, 1H), 10,34 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,65 (s, 1H), 7,47 - 7,36 (m, 1H), 7,26 (td, J = 9,9, 2,6 Hz, 1H), 7,08 (td, J = 8,6, 2,6 Hz, 1H), 4,81 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 4,56 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 4,16 (q, J = 11,3 Hz, 1H), 3,92 (dd, J = 15,3, 2,5 Hz, 1H), 3,80 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 3,16 (dd, J = 12,9, 7,7 Hz, 1H), 2,17-2,04 (m, 1H), 1,91 (dd, J = 14,9, 7,1 Hz, 1H), 1,74 (dd, J = 15,0, 7,6 Hz, 1H), 1,50-1,21 (m, 4H).

[0464] 60-3: EM (*m/z)* 436,17 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,68 (s, 1H), 10,34 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,43 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,41 (td, J = 8,6, 6,6 Hz, 1H), 7,26 (ddd, J = 10,6, 9,4, 2,6 Hz, 1H), 7,12-7,02 (m, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,56 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 4,19 (dt, J = 13,1, 8,4 Hz, 1H), 3,96 (ddd, J = 15,3, 6,3, 3,0 Hz, 1H), 3,75 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 3,16 -3,05

(m, 1H), 2,00-1,68 (m, 3H), 1,63 (d, J = 23,8 Hz, 3H), 1,49-1,26 (m, 1H).

Ejemplo 58: Preparación de (*6S,7S)*-6-fluoro-12-hidroxi-6-metil-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida y (*6R,7S)*-6-fluoro-12-hidroxi-6-metil-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (61-1 y 61-2):

[0465]



61-1 **61-2**

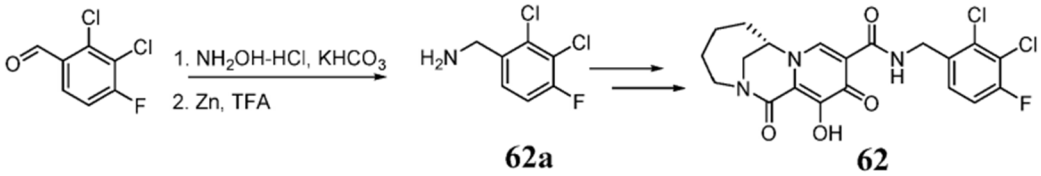
[0466] Los compuestos del título se prepararon de manera similar a **60-2** y **60-3** utilizando 3-(benciloxi)-4-oxo-5-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-4H-pirano-2-carboxilato de metilo en lugar de 3-(benciloxi)-5-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-4-oxo-4H-pirano-2-carboxilato de metilo.

[0467] 61-1: EM (*m/z)* 454,19 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,80 (s, 1H), 10,36 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,22 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 4,79 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 4,57 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 4,22 - 4,09 (m, 1H), 3,90 (dd, J = 15,0, 2,5 Hz, 1H), 3,79 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 3,15 (dd, J = 13,0, 7,7 Hz, 1H), 2,10 (q, J = 11,4 Hz, 1H), 1,91 (dt, J = 15,6, 6,5 Hz, 1H), 1,73 (dt, J = 14,3, 6,6 Hz, 1H), 1,44-1,23 (m, 4H).

[0468] 61-2: EM (*m/z)* 454,19 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,63 (s, 1H), 10,36 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,41 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,27 - 7,17 (m, 2H), 4,80 (s, 1H), 4,57 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 4,18 (dt, J = 13,2, 8,4 Hz, 1H), 3,94 (ddd, J = 15,3, 6,2,3,0 Hz, 1H), 3,74 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 3,10 (td, J = 8,3, 3,8 Hz, 1H), 1,84 (ddt, J = 33,9, 13,2, 7,2 Hz, 3H), 1,62 (d, J = 23,8 Hz, 3H), 1,38 (t, J = 15,3 Hz, 1H).

Ejemplo 59: Preparación de (7S)-N-(2,3-dicloro-4-fluorobencil)-12-hidroxi-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-*a*][1,4]diazonina-10-carboxamida (62):

[0469]



62a **62**

Síntesis de (2,3-dicloro-4-fluorofenil)metanamina (**62a)**

[0470] Se preparó una solución de NH_2OH-HCl (6,95 g, 0,1 mol) y $KHCO_3$ (5 g, 0,05 mol) en 250 ml de agua. Se añadieron lentamente 5,2 ml de la solución a 2,3-dicloro-4-fluorobenzaldehído (1 g, 5 mmol) en etanol (20 ml). Se agitó durante 20 min, se añadió un volumen igual de agua (20 mL) y se filtró el sólido. El sobrenadante se secó para dar oxima de (Z)-2,3-dicloro-4-fluorobenzaldehído, que se usó tal cual en la siguiente reacción. EM (*m/z)* 208,1 $[M+H]^+$.

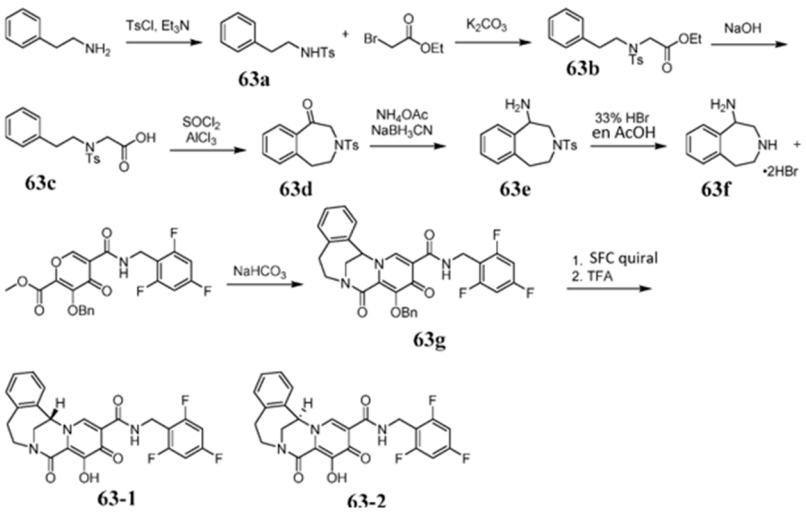
[0471] Se añadió polvo de zinc (1,3 g, 19,2 mmol) a una solución de oxima de (Z)-2,3-dicloro-4-fluorobenzaldehído (1 g, 4,8 mmol) en agua (1 ml) y TFA (3 ml). La reacción se agitó durante 6 horas. Los sólidos se filtraron y el sobrenadante se diluyó con EtOAc, seguido de solución sat. $NaHCO_3$ hasta básico. La mezcla se extrajo dos veces con EtOAc, luego la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para obtener el compuesto del título (**62a)** que se llevó al siguiente paso sin más purificación. EM (*m/z)* 194,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, cloroformo-*d)* δ 7,37 - 7,32 (m, 1H), 7,11 (t, 1H), 3,97 (s, 1H), 1,59 (s, 2H).

Síntesis de (7S)-N-(2,3-dicloro-4-fluorobencil)-12-hidroxi-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-*a*][1,4]diazonina-10-carboxamida (**62)**

[0472] El compuesto del título se preparó de manera análoga al compuesto **51,** usando (2,3-dicloro-4-fluorofenil)metanamina (**62a)** en lugar de (3-cloro-2,4-difluorofenil)metanamina. EM (*m/z)* 454,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, cloroformo-*d)* δ 10,72 - 10,57 (m, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,07 (t, 1H), 4,82 - 4,61 (m, 2H), 4,51 - 4,35 (m, 2H), 4,07 -3,90 (m, 1H), 3,54 (dd, 1H), 3,18 (ddd, 1H), 2,22-1,95 (m, 3H), 1,94-1,75 (m, 2H), 1,45-1,33 (m, 1H).

Ejemplo 60: Preparación de (13S)-4-hidroxi-3,5-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-3,5,8,13-tetrahidro-7H-6,13-metanobenzo[g]pirido[1,2-a][1,4]diazonina-2-carboxamida y (13R)-4-hidroxi-3,5-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-3,5, 8,13-tetrahidro-7H-6,13-metanobenzo[g]pirido[1,2-a][1,4]diazonina-2-carboxamida (63-1 y 63-2):

[0473]



Síntesis de 4-metil-N-fenetilbencenosulfonamida (**63a)**:

[0474] A una solución agitada de 2-feniletano-1-amina (14,55 g, 120 mmol) y Et_3N (33 mL, 237 mmol) en DCM (120 mL) bajo argón a 0 °C, se añadió cloruro de *p* -toluenosulfonilo (23,3 g, 122,2 mmol) en porciones. Después de la adición, la reacción se agitó bajo argón a 30 °C durante 7 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (200 ml) y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con DCM (2x) y los extractos orgánicos combinados se concentraron. El residuo se secó al vacío y se disolvió en DCM (300 ml), se lavó con solución ac. HCl (0,5 M, 100 ml), salmuera (100 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtró. El filtrado se concentró para dar el compuesto del título (**63a)**, que se usó más sin más purificación. EM (*m/z)* 276,3 $[M+H]^+$.

Síntesis de N-fenetil-N-tosilglicinato de etilo (**63b)**:

[0475] A una solución agitada de 4-metil-N-fenetilbencenosulfonamida (**63a,** 33,8 g, 120 mmol) en acetona (360 mL) bajo argón a temperatura ambiente se añadió K_2CO_3 (49,8 g, 360 mmol) y 2-bromoacetato de etilo (15,3 ml, 138 mmol). La reacción se agitó bajo argón a 75 °C durante 18 h. La mezcla de reacción enfriada se concentró. El residuo se suspendió en agua (150 ml) y se extrajo con EtOAc (3x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró para dar el compuesto del título (**63b)**, que se usó más sin más purificación. EM (*m/z)* 362,3 $[M+H]^+$.

Síntesis de N-fenetil-N-tosilglicina (63c)**:**

[0476] A una mezcla agitada de N-fenetil-N-tosilglicinato de etilo (**63b,** 47,1 g, 120 mmol) en EtOH/H_2O (120 mL/200 mL) a temperatura ambiente, se añadió NaOH (12,0 g, 300 mmol). La suspensión resultante se agitó a 50 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró para eliminar la mayor parte del EtOH, se enfrió a 0 °C y se concentró. Se añadió gota a gota HCl (30 ml). El precipitado sólido se recogió por filtración, se enjuagó con agua (100 ml) y éter de petróleo (100 ml), se disolvió en EtOAc (500 ml), se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtró. El filtrado se concentró para dar el compuesto del título (**63c)**, que se usó sin más purificación. EM (*m/z)* 334,2 $[M+H]^+$.

Síntesis de 3-tosil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-1-ona (**63d)**:

[0477] A una solución agitada de N-fenetil-N-tosilglicina (63c, 41.3 g, 120 mmol) en DCM (300 mL) bajo argón a temperatura ambiente, se añadieron SOCl2 (43 mL, 593 mmol) y DMF (0,3 mL). La reacción se agitó bajo argón a 40 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a sequedad y luego se secó a alto vacío durante 30 minutos. El residuo se disolvió en DCM seco (400 ml) bajo argón y se enfrió a -20 °C. Se añadió en porciones AlCl3 (56 g, 420 mmol). Después de la adición, la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y luego a 30 °C durante la noche. La mezcla de reacción enfriada se vertió en solución ac. HCl (6 M, 200 ml), que se había enfriado a -20 °C. La mezcla resultante se extrajo con DCM (200 ml, 2x) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución ac. HCl (1 M, 200 ml), salmuera (100 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtró. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 20-50 %/PE, luego EtOAc al 50 %/DCM) para proporcionar el compuesto del título (**63d)**. EM (*m/z)* 316,3 $[M+H]^+$.

Síntesis de 3-tosil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-1-ona (**63e)**:

[0478] A una suspensión agitada de 3-tosil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-1-ona (**63d,** 20,0 g, 63,4 mmol) en *i* -PrOH (630 ml) bajo argón a temperatura ambiente, se añadió NH_4OAc (98 g, 1271 mmol). Luego se añadió en porciones $NaBH_3CN$ (19,95 g, 317,5 mmol). La reacción se agitó bajo argón a 85 °C durante la noche. La mezcla de reacción enfriada se inactivó con agua (300 mL), seguido de NaOH acuoso (2 M, 100 mL). La suspensión se concentró a presión reducida para eliminar la mayor parte de *i* -PrOH. La suspensión resultante se diluyó con DCM (200 ml), se filtró y la torta del filtro se lavó con DCM (100 ml). La torta del filtro se disolvió en MeOH (200 ml) y se mezcló con solución ac. Se añadió gota a gota HCl (3 M, 100 ml) con agitación a temperatura ambiente. Después de la adición, la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió MeOH (100 mL) seguido de NaOH acuoso (2 M), hasta que el pH fue igual a 11. La mezcla resultante se concentró para eliminar el MeOH, se diluyó con agua (300 mL) y se extrajo con DCM (300 mL, 2x). Los extractos orgánicos combinados se filtraron a través de una capa de Na_2SO_4 anhidro y se concentraron para dar el compuesto del título, que se usó sin más purificación. EM (*m/z)* 317,3 $[M+H]^+$.

Síntesis de dihidrobromuro de 2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-1-amina **(63f)**

[0479] Una mezcla de 3-tosil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo [d]azepin-1-amina (**63e,** 11,55 g, 36,5 mmol) y HBr (33 % en peso en AcOH) (110 ml) se agitó bajo argón a 75 °C durante la noche. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con EtOAc (1 L), se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se filtró. La torta del filtro se lavó con EtOAc (100 ml), se recogió y se secó al vacío para producir el compuesto del título (**63f)**, que se usó sin más purificación. EM (*m/z)* 163,5 $[M+H]^+$.

Síntesis de 4-(benciloxi)-3,5-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-3,5,8,13-tetrahidro-7H-6,13-metanobenzo[g]pirido[1,2-a][1,4]diazonina-2-carboxamida (**63g)**:

[0480] A una suspensión de metil 3-(benciloxi)-4-oxo-5-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoilo)-4H-piran-2-carboxilato (0,20 g, 0,45 mmol) y dihidrobromuro de 2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-1-amina (**63f,** 0,145 g, 0,45 mmol) en 6:1 $MeOH/H_2O$ (14 ml) se añadió $NaHCO_3$ (0,376 g, 4,47 mmol). La suspensión se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró y se volvió a disolver en EtOAc y H_2O. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2x). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc al 25-100 %/hexanos) para proporcionar el compuesto del título (**63 g)**. EM *(m/z)* 560,07 $[M+H]^+$.

Síntesis de (13S)-4-hidroxi-3,5-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-3,5,8,13-tetrahidro-7H-6,13-metanobenzo[g]pirido[1,2-a][1,4]diazonina-2-carboxamida y (13R)-4-hidroxi-3,5-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-3,5,8,13-tetrahidro-7H-6,13-metanobenzo[g]pirido[1,2-a][1,4]diazonina-2-carboxamida **(63-1** y **63-2)**:

[0481] 4-(benciloxi)-3,5-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-3,5,8,13-tetrahidro-7H-6,13-metanobenzo[g]pirido[1,2-a][1,4]diazonina-2-carboxamida (**63 g)** se separó en sus enantiómeros individuales mediante SFC preparativa en una columna OD-H usando un 50 % de codisolvente de EtOH para proporcionar (13S)-4-(benciloxi)-3,5-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-3,5,8,13-tetrahidro-7H-6,13-metanobenzo[g]pirido[1,2-a][1,4]diazonina-2-carboxamida como el primer pico de elución y (13R)-4-(benciloxi)-3,5-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-3,5,8,13-tetrahidro-7H-6,13-metanobenzo [g]pirido[1,2-a][1,4]diazonina-2-carboxamida como segundo pico de elución.

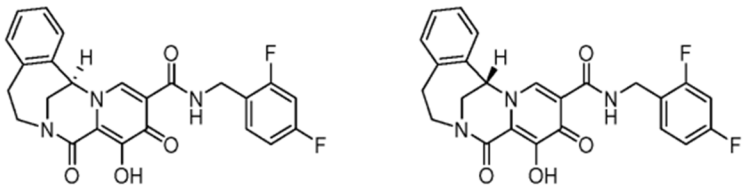
[0482] Los enantiómeros separados se disolvieron en tolueno/TFA 1:1 (4 ml). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 horas y se concentró. El residuo se disolvió en MeCN y se purificó mediante HPLC preparativa (columna, Gemini 10µ C18 110A, AXI/; 250 x 21,2 mm) eluyendo con 5-100 % de acetonitrilo (0,1 % TFA) en agua (0,1 % TFA) durante 30 minutos para proporcionar los compuestos del título (**63-1** y **63-2)**.

[0483] 63-1: EM (*m/z)* 470,16 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,39 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 9,01 (s, 1H), 7,37 - 7,12 (m, 6H), 6,02 (s, 1H), 4,60 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 4,45 (dd, *J* = 15,0, 2,7 Hz, 1H), 4,28 (td, *J* = 12,6, 5,5 Hz, 1H), 4,00 (d, *J* = 14,7 Hz, 1H), 3,61 (td, *J* = 14,1, 13,2, 7,4 Hz, 1H), 3,42 (dd, *J* = 12,6,7,2 Hz, 1H), 2,83 (dd, *J* = 15,3, 5,5 Hz, 1H). ^{19}F RMN (376 MHz, DMSO-d_6) δ -109,25 (tt, *J* = 9,4,6,2 Hz), -112,54 (p, *J* = 7,2 Hz).

[0484] 63-2: EM (*m/z)* 470,13 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,39 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 9,01 (s, 1H), 7,38 - 7,14 (m, 6H), 6,02 (s, 1H), 4,60 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 4,45 (dd, *J* = 15,0, 2,7 Hz, 1H), 4,28 (td, *J* = 12,6, 5,5 Hz, 1H), 4,00 (d, *J* = 13,9 Hz, 1H), 3,61 (td, *J*= 14,0, 13,2, 7,3 Hz, 1H), 3,42 (dd, *J* = 12,7, 7,2 Hz, 1H), 2,83 (dd, *J* = 15,3, 5,4 Hz, 1H). ^{19}F RMN (376 MHz, DMSO-d_6) δ -109,25 (tt, *J* = 9,1, 6,3 Hz), -112,54 (t, *J* = 7,4 Hz).

Ejemplo 61: Preparación de (13R)-N-(2,4-difluorobencil)-4-hidroxi-3,5-dioxo-3,5,8,13-tetrahidro-7H-6,13-metanobenzo[g]pirido[1,2-a][1,4]diazonina-2-carboxamida y (13S)-N-(2,4-difluorobencil)-4-hidroxi-3,5-dioxo-3,5,8,13-tetrahidro-7H-6,13-metanobenzo[g]pirido[1,2-a][1,4]diazonina-2-carboxamida (64-1 y 64-2):

[0485]



64-1 64-2

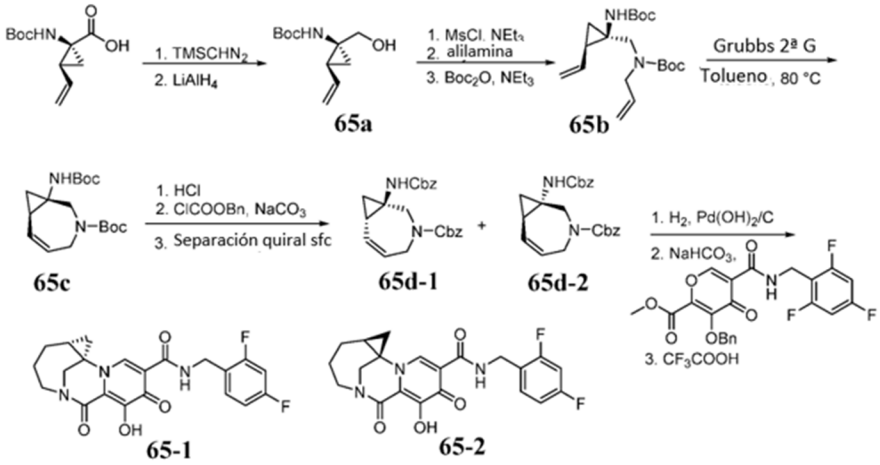
[0486] Los compuestos del título fueron preparado de manera similar a **63-1** y **63-2,** usando 3-(benciloxi)-5-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-4-oxo-4H-piran-2-carboxilato de metilo en lugar de 3-(benciloxi)-4-oxo-5-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-4H-piran-2-carboxilato de metilo. La separación quiral se llevó a cabo antes de la desprotección usando SFC preparativa en una columna IA con 40 % de MeOH como codisolvente.

[0487] 64-1: EM (*m/z)* 452,14 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,36 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 9,02 (s, 1H), 7,45 (td, J = 8,7, 6,6 Hz, 1H), 7,33 - 7,18 (m, 5H), 7,09 (td, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 6,05 (s, 1H), 4,67 - 4,51 (m, 2H), 4,47 (dd, J = 15,0, 2,6 Hz, 1H), 4,29 (td, J = 12,7, 5,5 Hz, 1H), 4,01 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 3,71 -3,55 (m, 1H), 3,43 (dd, J = 12,6,7,2 Hz, 1H), 2,84 (dd, J = 15,3, 5,4 Hz, 1H). ^{19}F RMN (376 MHz, DMSO-d_6) δ -112,30 (p, J = 7,9 Hz), -114,92 (q, J = 8,9 Hz).

[0488] 64-2: EM (*m/z)* 452,17 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,37 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 9,03 (s, 1H), 7,46 (td, J = 8,7, 6,6 Hz, 1H), 7,35 - 7,18 (m, 5H), 7,10 (td, J = 8,6, 2,2 Hz, 1H), 6,06 (s, 1H), 4,67-4,52 (m, 2H), 4,47 (dd, J = 15,1, 2,7 Hz, 1H), 4,30 (td, J = 12,6, 5,5 Hz, 1H), 4,02 (d, J = 14,5 Hz, 1H), 3,63 (td, J = 14,2, 13,7, 7,5 Hz, 1H), 3,44 (dd, J = 12,6,7,2 Hz, 1H), 2,85 (dd, J = 15,3, 5,5 Hz, 1H). ^{19}F RMN (376 MHz, DMSO-d_6) δ -112,30 (p, J = 7,9 Hz), -114,92 (q, J = 8,8 Hz).

Ejemplo 62: Preparación de (*1aR, 11aR)*-N-(2,4-difluorobencil)-7-hidroxi-6,8-dioxo-1a,2,3,4,6,8-hexahidro-1H-5,11a-metanociclopropa[h]pirido[1,2-a][1,4]diazonina-9-carboxamida y (*1aS,11aS)*-N-(2,4-difluorobencil)-7-hidroxi-6,8-dioxo-1a,2,3,4,6,8-hexahidro-1H-5,11a-metanociclopropa[h]pirido[1,2-a][1,4]diazonina-9-carboxamida (65-1 y 65-2):

[0489]



65a 65b 65c 65d-1 65d-2 65-1 65-2

Síntesis de ((1R,2S)-1-(hidroximetil)-2-vinilciclopropil)carbamato de rel-terc-butilo (**65a)**

[0490] Una solución de ácido *rel-(*1R,2S)-1-((terc-butoxicarbonilo)amino)-2-vinilciclopropano-1-carboxílico (993,5 mg, 4,37 mmol) en metanol (20 ml) se agitó a 0 °C mientras se añadía (trimetilsilil)diazometano 2 M en éter dietílico (7 ml) hasta que persistió el color amarillo. Después de 30 min, se añadió gota a gota una solución de ácido acético en metanol hasta que desapareció el color amarillo. La solución resultante se concentró y el residuo se coevaporó con tolueno.

[0491] El residuo bruto se disolvió en tetrahidrofurano (15 ml) y se agitó a 0 °C, mientras se añadía gota a gota hidruro de litio y aluminio 1 M (5,8 ml, 5,8 mmol). Después de 30 min a 0 °C, la mezcla de reacción se diluyó con éter etílico (40 mL) y se agitó vigorosamente a 0 °C, como agua (0,22 mL), hidróxido de sodio al 15 % (0,22 mL) y agua (0,66 mL) se agregaron secuencialmente gota a gota. Después de 30 min de agitación a 0 °C, se añadió sulfato de sodio anhidro a la mezcla y se filtró a través de celite. Después de concentrar el filtrado, el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 0-100 % en hexano para obtener el compuesto del título (**65a)**. EM (*m/z)* 157,76 $[M+H-C_4H_8]^+$.

Síntesis de alil(((1R,2R)-1-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-vinilciclopropil)metil)carbamato de rel-terc-butilo (**65b)**

[0492] Se agitó una solución de ((1R,2S)-1-(hidroximetil)-2-vinilciclopropil)carbamato de rel-terc-butilo (**65a,** 627,6 mg, 2,943 mmol) en diclorometano (10 mL) y trietilamina (0,62 mL, 4,448 mmol) en un baño de hielo y sal, como cloruro de metanosulfonilo (0,26 ml, 3,359 mmol) se añadió gota a gota. Después de 30 min en el baño frío, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano enfriado con hielo y se lavó con solución saturada fría de bicarbonato de sodio y salmuera fría. Después de extraer las fracciones acuosas con diclorometano, las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron.

[0493] El residuo bruto se disolvió en acetonitrilo (2 ml) y se añadió prop-2-en-1-amina (0,2 ml, 2,666 mmol) a la solución a ta y se agitó durante 88 h. La mezcla de reacción se concentró para eliminar la mayor parte del acetonitrilo y el residuo se diluyó con bicarbonato de sodio saturado (30 ml), antes de extraer el producto con acetato de etilo (30 ml x 2). Después de lavar los extractos con salmuera, las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron para obtener el producto bruto.

[0494] Se añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo (1,6 g, 7,14 mmol) a una solución de la amina bruta y trietilamina (1 ml, 7,174 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y el aceite residual se disolvió en acetato de etilo (40 ml) y se lavó con agua. Después de extraer la fracción acuosa con acetato de etilo (40 ml), las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 0-30 % en hexano para obtener el compuesto del título (**65b)**. EM (*m/z)* 352,78 $[M+H]^+$.

Síntesis de (1S,7R)-1-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-azabiciclo[5.1.0]oct-5-eno-3-carboxilato de rel-terc-butilo (**65c)**

[0495] Una solución de *rel* -terc-butilalil(((1R,2R)-1-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-vinilciclopropil)metil)carbamato **89** (**65b,** 837,7 mg, 2,377 mmol) y catalizador de Grubbs de segunda generación (100,89 mg, 118,98 umol) en tolueno (800 ml) se purgó con gas Ar durante 30 min y se agitó a 80 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con 0-30 % de acetato de etilo/hexano para proporcionar el compuesto del título (**65c)**. EM (*m/z)* 324,75 $[M+H]^+$.

Síntesis de (1R,7S)-1-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-azabiciclo[5.1.0]oct-5-eno-3-carboxilato y (1S,7R)-1-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-azabiciclo[5.1.0]oct-5-eno-3-carboxilato (**65d-1** y **65d-2)**

[0496] Una solución de alilo(((1R,2R)-1-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-vinilciclopropil)metil)carbamato de *rel*-terc-butilo (**65c,** 677,9 mg, 2,090 mmol) en diclorometano (5,5 ml) se agitó a 0 °C, como HCl_4 M en dioxano (5,3 ml, 21,20 mmol) se añadió. Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se añadió HCl 4 N adicional en dioxano (5,3 ml), la mezcla se agitó durante 2 horas y se concentró hasta sequedad. Una suspensión del residuo y carbonato de sodio (1,3 g, 12,56 mmol) en dioxano (8 ml) y agua (8 ml) se agitó a 0 °C, mientras se añadía cloroformiato de bencilo (0,75 ml, 5,04 mmol). Después de agitar durante 3 h a ta, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (40 ml) y se lavó con agua (x 2). Las fracciones acuosas se extrajeron con acetato de etilo (~30 ml) y las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 0-80 % en hexano para proporcionar (*1R,7S)*-1-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-azabiciclo[5.1.0]oct-5-eno-3-carboxilato de *rel*-bencilo. EM (*m/z)* 392,99 $[M+H]^+$.

[0497] El *rel-(1R,7S)*-1-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-azabiciclo[5.1.0]oct-5-eno-3-carboxilato de bencilo se separó en sus enantiómeros individuales mediante cromatografía preparativa SFC en una columna de célula 2 usando codisolvente IPA-NH_3 al 15 % para proporcionar los compuestos del título (**65d-1** y **65d-2)**.

Síntesis de (1aR,11aR) y (1aS,11aS)-N-(2,4-difluorobencil)-7-hidroxi-6,8-dioxo-1a,2,3,4,6,8-hexahidro-1*H*-5,11a-metanociclopropa[h]pirido[1,2-a][1,4]diazonina-9-carboxamida (**65-1** y **65-2)**

[0498] Una mezcla de bencilo (*1R, 7S)*-1-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-azabiciclo[5.1.0]oct-5-eno-3-carboxilato o (*1S, 7R)*-1-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-azabiciclo [5.1.0] oct-5-eno-3-carboxilato (**65d-1** o **65d-2,** 96,4 mg, 0,246 mmol) e hidróxido de paladio al 20 % sobre carbono (9,9 mg) en etanol (2 ml) y acetato de etilo (4 ml) se agitó en atmósfera de H_2 durante 3 h.

[0499] La mezcla de reacción se filtró a través de celite, se lavó con etanol y el filtrado se concentró a sequedad para obtener el producto crudo hidrogenado. 3-(benciloxi)-5-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-4-oxo-4H-piran-2-carboxilato de metilo (52,9 mg, 0,123 mmol) y bicarbonato de sodio (273 mg, 0,325 mmol)) al producto bruto, seguido de agua (0,5 mL) y metanol (2,5 mL), antes de agitar a 50 °C durante 17 h. La mezcla de reacción se concentró para eliminar la mayor parte del disolvente y el residuo se disolvió en acetato de etilo (15 ml) y salmuera (15 ml) y las fracciones se separaron. La fracción acuosa se extrajo con acetato de etilo (15 ml) y las dos fracciones orgánicas se lavaron con salmuera, se combinaron, se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron. El residuo se disolvió en metanol (2 ml) e hidróxido de litio 1 N (1 ml) y se agitó vigorosamente a 50 °C durante 30 min. La mezcla de reacción resultante se neutralizó con HCl 1 N y se diluyó con acetato de etilo (15 mL) antes de lavar con agua (15 mL x 2). Después de extraer las fracciones acuosas con acetato de etilo (15 ml), las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron. EM (*m/z)*

506,16 $[M+H]^+$.

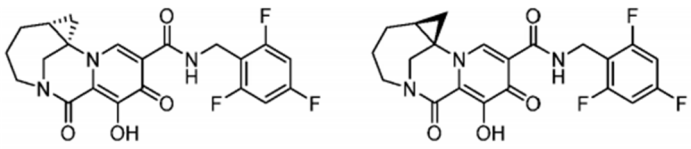
[0500] El residuo anterior se disolvió en tolueno (0,2 ml) y ácido trifluoroacético (1 ml) antes de agitar a ta. Después de 2 h, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa (columna, Gemini 10u C18 110A, AXI/; 250 x 21,2 mm) eluyendo con 10-70 % de acetonitrilo en agua (0,1 % TFA) para obtener el compuestos del título (**65-1** o **65-2)**.

[0501] 65-1: EM (*m/z)* 416,21 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, acetonitrilo-d_3) δ 10,28 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,39 (td, J = 8,7, 6,4 Hz, 1H), 7,04 - 6,81 (m, 2H), 4,56 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 4,43 (dd, J = 13,7, 4,6 Hz, 1H), 4,05 (dt, J = 14,9, 1,0 Hz, 1H), 3,29 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 3,00 (dd, J = 13,7, 12,3, 3,4 Hz, 1H), 2,34 (dd, J = 15,0, 5,6 Hz, 1H), 2,28 (dd, J = 9,5, 7,9 Hz, 1H), 1,86-1,73 (m, 1H), 1,73-1,62 (m, 1H), 1,41 (dd, J = 7,8,6,5 Hz, 1H), 1,39-1,31 (m, 1H), 1,25 (tt, J = 10,3, 5,8 Hz, 1H). ^{19}F RMN (376 MHz, acetonitrilo-d_3) δ -77,35, -114,10 (p, J = 7,6 Hz), -116,63 (q, J = 8,8,8,3 Hz).

[0502] 65-2: EM (*m/z)* 416,21 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, acetonitrilo-d_3) δ 10,30 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,42 (td, J = 8,8,6,6 Hz, 1H), 7,06 - 6,87 (m, 2H), 4,59 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 4,46 (dt, J = 13,8,3,2 Hz, 1H), 4,15-3,98 (m, 1H), 3,32 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 3,03 (ddd, J = 13,7, 12,3, 3,4 Hz, 1H), 2,42 - 2,33 (m, 1H), 2,31 (dd, J = 9,5, 7,8 Hz, 1H), 1,82 (dtdd, J = 14,4, 12,4, 4,7, 2,0 Hz, 1H)), 1,72 (dddd, J = 12,5, 5,4, 3,4, 1,7 Hz, 1H), 1,45 (dd, J = 7,9, 6,4 Hz, 1H), 1,42-1,33 (m, 1H), 1,34-1,23 (m, 1H). ^{19}F RMN (376 MHz, acetonitrilo-d_3) δ -77,35, -114,04 (ddd, J = 15,6, 8,8,6,8 Hz), -116,45, -116,76 (m).

Ejemplo 63: Preparación de *(1aR,11aR)*-N-(2,4,6-trifluorobencil)-7-hidroxi-6,8-dioxo-1a,2,3,4,6,8-hexahidro-1H-5,11a-metanociclopropa[h]pirido[1,2-a][1,4]diazonina-9-carboxamida y *(1aS,11aS)*-N-(2,4,6-trifluorobencil)-7-hidroxi-6,8-dioxo-1a,2,3,4,6,8-hexahidro-1H-5,11a-metanociclopropa[h]pirido[1,2-a][1,4]diazonina-9-carboxamida (66- 1 y 66-2):

[0503]



66-1 **66-2**

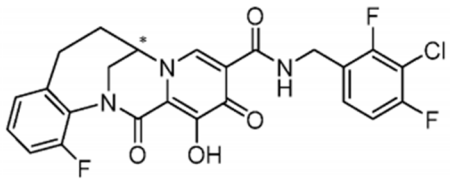
[0504] Los compuestos del título se sintetizaron de forma análoga a **65-1** y **65-2** utilizando 3-(benciloxi)-4-oxo-5-((2,4,6-trifluorobencilo)carbamoil)-4H-piran-2-carboxilato de metilo en lugar de 3-(benciloxi)-5-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-4-oxo-4H-piran-2-carboxilato de metilo.

[0505] 66-1: EM (*m/z)* 434,19 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, acetonitrilo-d_3) δ 10,28 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 6,94 - 6,72 (m, 2H), 4,68-4,49 (m, 2H), 4,42 (dd, J = 13,7, 4,5 Hz, 1H), 4,03 (dd, J = 14,6, 1,4 Hz, 1H), 3,28 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 2,99 (dd, J = 13,8,12,3, 3,4 Hz, 1H), 2,32 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 2,28 (dd, J = 9,6,7,8 Hz, 1H), 1,86-1,72 (m, 1H), 1,72-1,62 (m, 1H), 1,40 (dd, J = 7,9, 6,5 Hz, 1H), 1,38-1,29 (m, 1H), 1,24 (tt, J = 10,6, 5,7 Hz, 1H). ^{19}F RMN (376 MHz, acetonitrilo-d_3) δ -77,32, -111,22 (tt, J = 9,4,6,2 Hz), -113,94 (t, J = 7,3 Hz).

[0506] 66-2: EM (*m/z)* 434,22 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, acetonitrilo-d_3) δ 10,28 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 6,92 - 6,74 (m, 2H), 4,67-4,49 (m, 2H), 4,42 (dd, J = 13,6, 4,5 Hz, 1H), 4,10 -3,97 (m, 1H), 3,28 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 2,99 (ddd, J = 13,8,12,3, 3,4 Hz, 1H), 2,38 - 2,21 (m, 1H), 2,31 - 2,21 (m, 1H), 1,86-1,72 (m, 1H), 1,72-1,61 (m, 1H), 1,40 (dd, J = 7,9, 6,4 Hz, 1H), 1,38-1,29 (m, 1H), 1,24 (tt, J = 10,6, 5,7 Hz, 1H). ^{19}F RMN (376 MHz, acetonitrilo-d_3) δ -77,37, -111,21 (tt, J = 9,0, 6,0 Hz), -113,95 (q, J = 5,8,4,4 Hz).

Ejemplo 64: Preparación de N-(3-cloro-2,4-difluorobencil)-4-fluoro-7-hidroxi-6,8-dioxo-6,8,13,14-tetrahidro-12H-5,12-metanobenzo [e]pirido[1,2-a][1,4]diazonina-9-carboxamida (67):

[0507]

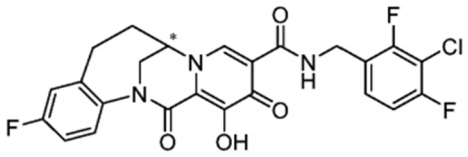


[0508] El compuesto del título se preparó de manera similar a **50-2** usando 9-fluoro-1,3,4,5-tetrahidro-2H-benzo[b]azepin-2-ona en lugar de 7,8-difluoro-1,3,4,5-tetrahidro-2H-benzo[b]azepin-2-ona (**50a)** y 3-(benciloxi)-5-((3-cloro-2,4-

difluorobencil)carbamoil)-4-oxo-4H-piran-2-carboxilato de metilo en lugar de 3-(benciloxi)-4-oxo-5-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-4H-piran-2-carboxilato de metilo. EM (*m/z)* 504,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,36 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,43 - 7,35 (m, 1H), 7,35 - 7,24 (m, 2H), 7,19 (dd, J = 23,5, 8,2 Hz, 2H), 4,92 (s, 1H), 4,60 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,27 - 4,15 (m, 1H), 3,78 (dd, J = 14,8,2,0 Hz), 1H), 2,85 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 2,77 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 2,29 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 2,15 - 2,00 (m, 1H).

Ejemplo 65: Preparación de N-(3-cloro-2,4-difluorobencil)-2-fluoro-7-hidroxi-6,8-dioxo-6,8,13,14-tetrahidro-12H-5,12-metanobenzo [e]pirido[1,2-a][1,4]diazonina-9-carboxamida (68):

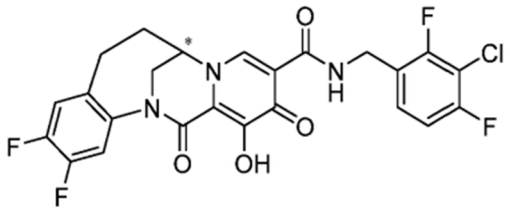
[0509]



[0510] El compuesto del título se preparó de manera similar a **50-2** usando 7-fluoro-1,3,4,5-tetrahidro-2H-benzo[b]azepin-2-ona en lugar de 7,8-difluoro-1,3,4,5-tetrahidro-2H-benzo[b]azepin-2-ona (**50a)** y metil 3-(benciloxi)-5-((3-cloro-2,4-difluorobencil)carbamoil)-4 -oxo-4H-piran-2-carboxilato en lugar de 3-(benciloxi)-4-oxo-5-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-4H-piran-2-carboxilato de metilo. EM (*m/z)* 504,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,37 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,48 - 7,30 (m, 3H), 7,30 - 7,18 (m, 2H), 7,18 - 7,00 (m, 1H), 4,90 - 4,85 (m, 1H), 4,60 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,14 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,72 (dd, J = 14,7, 2,0 Hz, 1H), 2,80 (dt, J = 8,4, 4,1 Hz, 1H), 2,74 - 2,69 (m, 1H), 2,22 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 2,08 (dd, J = 11,9, 5,3 Hz, 1H).

Ejemplo 66: Preparación de N-(3-cloro-2,4-difluorobencil)-2,3-difluoro-7-hidroxi-6,8-dioxo-6,8,13,14-tetrahidro-12H-5,12-metanobenzo[e]pirido[1,2-a][1,4]diazonina-9-carboxamida (69):

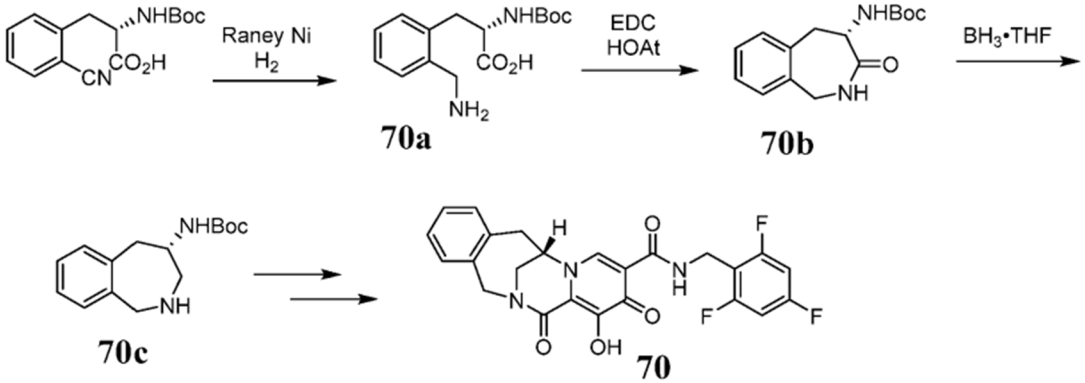
[0511]



[0512] El compuesto del título se preparó de manera similar a **50-2** usando metil 3-(benciloxi)-5-((3-cloro-2,4-difluorobencil)carbamoil)-4-oxo-4H-piran-2-carboxilato en lugar de 3-(benciloxi)-4-oxo-5-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-4H-piran-2-carboxilato. EM (*m/z)* 522 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,35 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,48 (dt, J = 11,5, 8,7 Hz, 2H), 7,44 - 7,35 (m, 1H), 7,28 (td, J = 8,8,1,7 Hz, 1H), 4,89 (t, J = 2,5 Hz, 1H), 4,60 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 4,13 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 3,78 (dd, J = 14,8,2,0 Hz, 1H), 2,85 - 2,73 (m, 1H), 2,73 - 2,64 (m, 1H), 2,24 (s, 1H), 2,12-2,03 (m, 1H).

Ejemplo 67: Preparación de (6S)-1-hidroxi-2,14-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,7,12,14-tetrahidro-6H-6,13-metanobenzo[f]pirido[1,2-a][1,4]diazonina-3-carboxamida (70):

[0513]



Síntesis de ácido (S)-3-(2-(aminometil)fenil)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)propanoico (**70a)**:

[0514] Se añadió una solución de ácido (S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(2-cianofenil)propanoico (1,00 g, 3,44 mmol) en EtOH (34 ml) a un recipiente a presión con agitador Parr. Se añadió níquel Raney (0,142 g, 2,42 mmol) y la mezcla de reacción se hidrogenó a 55 psi durante 24 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, se enjuagó con EtOH y luego con CH_2Cl2. El filtrado se concentró para proporcionar el compuesto del título (**70a)**, que se usó en el siguiente paso sin más purificación. EM (m/z) 294,93 $[M+H]^+$.

Síntesis de (S)-(3-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-4-il)carbamato de terc-butilo (**70b)**:

[0515] Se añadió una suspensión de ácido (S)-3-(2-(aminometil)fenil)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)propanoico (**70a,** 1,20 g, 4,08 mmol) en CH_2Cl_2 (17 mL) y DMF (3,4 mL) HOAt (0,703 g, 5,17 mmol) y EDC (0,660 g, 3,44 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se concentró. Se añadió EtOAc y la fase orgánica se lavó con HCl 1 M, NaOH 1 M, agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc al 25-100 %/heptano) para proporcionar el compuesto del título (**70b)**. EM (m/z) 299,03 $[M+Na]^+$.

Síntesis de (S)-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-4-il)carbamato de terc-butilo (**70c)**:

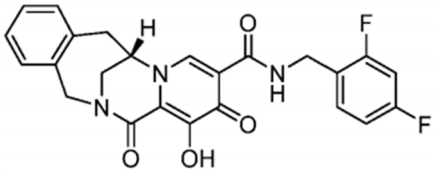
[0516] A una solución de (S) de terc-butilo-(3-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-4-il)carbamato (**70b,** 0,42 g, 1,52 mmol) en THF (5 ml) a 0 °C, se añadió una solución de borano-THF 1 M (6,1 ml, 6,1 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a ta y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se inactivó con MeOH (3 ml). Después de agitar durante 5 min, la mezcla se concentró, se diluyó con EtOAc y se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado y agua. La fase acuosa combinada se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para proporcionar el compuesto del título (**70c)**, que se usó en el siguiente paso sin más purificación. EM (m/z) 262,99 $[M+H]^+$.

Síntesis de (6S)-1-hidroxi-2,14-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,7,12,14-tetrahidro-6H-6,13-metanobenzo[f]pirido[1,2-a][1,4]diazonina-3-carboxamida (**70)**:

[0517] El compuesto del título se sintetizó de la misma manera que el compuesto **27,** utilizando (S)-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-4-il)carbamato de terc-butilo (**70c)** en lugar de (2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)carbamato de terc-butilo y 3-(benciloxi)-4-oxo-5-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-4H-piran-2-carboxilato de metilo en lugar de 3-(benciloxi)-5 de metilo-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-4-oxo-4H-piran-2-carboxilato. EM (*m/z)* 470,19 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,37 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,34 - 7,26 (m, 2H), 7,25 - 7,18 (m, 3H), 7,17 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 5,53 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 4,99 (dt, J = 8,4, 4,2 Hz, 1H), 4,58 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 4,45 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 3,77 (d, J = 14,5 Hz, 1H), 3,55 (dd, J = 14,7, 2,8 Hz, 1H), 3,36 (dd, J = 15,0, 7,5 Hz, 1H), 2,87 (dd, J = 14,9, 7,7 Hz, 1H). ^{19}F RMN (376 MHz, DMSO-d_6) δ -109,27 (tt, J = 9,2, 6,3 Hz), -112,59 (t, J = 7,3 Hz).

Ejemplo 68: Preparación de (6S)-N-(2,4-difluorobencil)-1-hidroxi-2,14-dioxo-2,7,12,14-tetrahidro-6H-6,13-metanobenzo[f]pirido[1,2-a][1,4]diazonina-3-carboxamida (71):

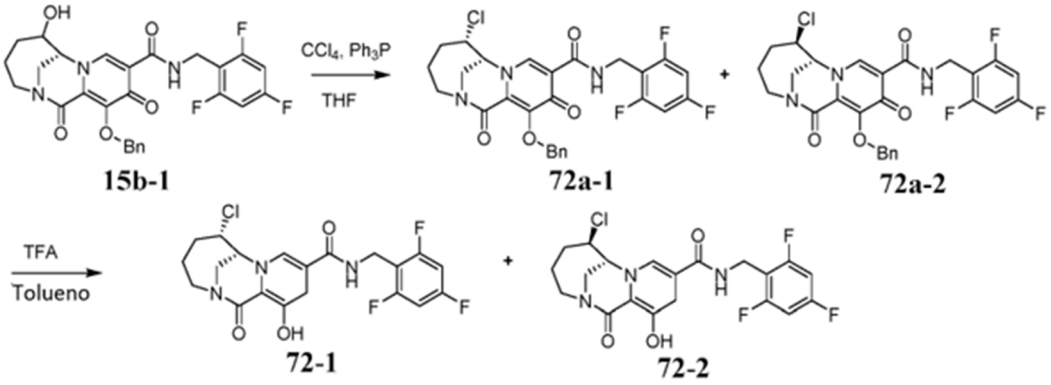
[0518]



[0519] El compuesto del título se preparó de manera similar al compuesto **70** utilizando 3-(benciloxi)-5-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-4-oxo-4H-piran-2-carboxilato de metilo en lugar de 3-(benciloxi)-4-oxo-5-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-4H -pirano-2-carboxilato de metilo. EM (*m/z)* 452,14 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,34 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,41 (td, J = 8,7, 6,5 Hz, 1H), 7,32 - 7,20 (m, 4H), 7,17 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,11-7,02 (m, 1H), 5,54 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 5,07 - 4,92 (m, 1H), 4,56 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,46 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 3,78 (d, J = 14,5 Hz, 1H), 3,56 (dd, J = 14,7, 2,8 Hz, 1H), 3,40 -3,39 (m, 1H), 2,89 (dd, J = 14,9, 7,7 Hz, 1H). ^{19}F RMN (376 MHz, DMSO-d_6) δ -112,36 (p, J = 7,7 Hz), -114,98 (q, J = 8,8 Hz).

Ejemplo 69: Preparación de (*6S,7R)*-6-cloro-12-hidroxi-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida y (*6R,7R)*-6-cloro-12-hidroxi-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (72-1 y 72-2:

[0520]



Síntesis de (*6S,7R)*-12-(benciloxi)-6-cloro-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida y (*6R,7R)*-12-(benciloxi)-6-cloro-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (**72a-1** y **72a-2)**:

[0521] (7R)-12-(benciloxi)-6-hidroxi-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (**15b-1,**150 mg, 0,284 mmol) y PH_3P (186 mg, 0,711 mmol) se mezclaron con CCl_4 (3 mL) y DCM (3 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción luego se calentó d en un tubo sellado a 37 °C durante 17 h. La mezcla de reacción se purificó en una columna de gel de sílice con 0-100 % de EtOAc/hexano para proporcionar el producto como una mezcla de dos diastereoisómeros. La separación quiral posterior con SFC-IA 45 con MeOH como codisolvente proporcionó los compuestos del título (**72a-1** y **72a-2)**, la estereoquímica asignada de forma especulativa. EM (*m/z)* 546,10 $[M+H]^+$.

Síntesis de (*6S,7R)*-6-cloro-12-hidroxi-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida y (*6R,7R)*-6-cloro-12-hidroxi-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (**72-1** y **72- 2)**:

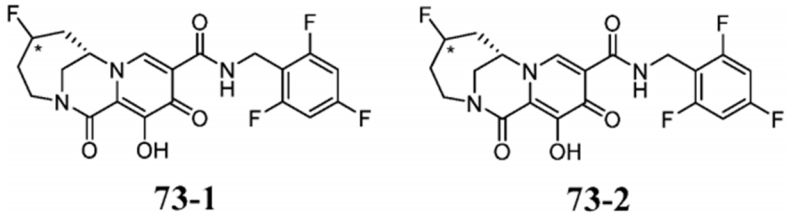
[0522] (*6S,7R)*-12-(benciloxi)-6-cloro-1,1-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7, 1 1-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida o (*6R,7R)*-12-(benciloxi)-6-cloro-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (**72a-1** o **72a-2,** 31 mg, 0,0568 mmol) se mezcló con tolueno (4 ml) a ta. y se añadió TFA (4 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas y se concentró hasta sequedad. El residuo se sometió a alto vacío durante 10 horas. El residuo se recogió en MeOH. Después de filtrar la solución, el filtrado se purificó mediante HPLC preparativa (columna, Gemini 10µ C18 110A, AXI/; 250 x 21,2 mm) eluyendo con 5-100 % de acetonitrilo en agua (0,1 % TFA) durante 20 minutos. Las fracciones combinadas se liofilizaron para producir el compuesto del título (**72-1** o **72-2)**.

[0523] 72-1: EM (*m/z)* 456,20 $[M+]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,62 (s, 1H), 10,31 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,18 (dd, J = 9,2, 8,1 Hz, 2H), 6,49 (s, 1H), 4,91 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 4,71 (td, J = 3,6, 1,7 Hz, 1H), 4,65 - 4,46 (m, 2H), 4,19 - 4,03 (m, 1H), 3,95 -3,69 (m, 2H), 3,11 (ddd, J = 13,2, 7,5, 2,8 Hz, 1H), 2,13 (dt, J = 15,0, 5,5 Hz, 1H), 2,06-1,91 (m, 1H), 1,88-1,72 (m, 1H), 1,55 (dd, J = 16,0, 10,9 Hz, 1H).

[0524] 72-2: EM (*m/z)* 456,20 $[M+]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,62 (s, 1H), 10,31 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,18 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 6,50 (s, 1H), 4,91 (s, 1H), 4,71 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 4,64-4,45 (m, 2H), 4,11 (dt, J = 13,1, 8,0 Hz, 1H), 3,97-3,69 (m, 2H), 3,11 (ddd, J = 13,2, 7,5, 2,7 Hz, 1H).

Ejemplo 70: (5R,7S)-5-fluoro-12-hidroxi-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida y (5R,7R)-5-fluoro-12-hidroxi-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (73-1 y 73-2):

[0525]



[0526] Los compuestos del título se prepararon de forma análoga a **56-1** y **56-2,** utilizando 3-(benciloxi)-4-oxo-5-((2,4,6-

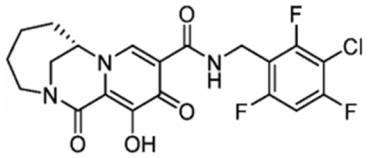
trifluorobencilo)carbamoil)-4H-piran-2-carboxilato de metilo en lugar de 3-(benciloxi)-5-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-4-oxo-4H-piran-2-carboxilato de metilo.

[0527] 73-1: EM (*m/z)* 440,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, cloroformo-*d)* δ 10,45 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 6,75 - 6,58 (m, 2H), 5,24 -5,01 (m, 1H), 4,83 - 4,63 (m, 2H), 4,60 - 4,42 (m, 2H), 4,12-3,94 (m, 1H), 3,56 (dd, 1H), 3,30 -3,16 (m, 1H), 2,50 (s, 2H), 2,36 - 2,05 (m, 1H), 1,27 (s, 1H).

[0528] 73-2: EM (*m/z)* 440,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, cloroformo-*d)* δ 10,45 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 6,77 - 6,61 (m, 2H), 4,97 (dt, 1H), 4,79 - 4,61 (m, 2H), 4,61 - 4,50 (m, 2H), 3,99 (d, 1H), 3,83 (dd, 1H), 3,20 (dt, 1H), 2,90 - 2,66 (m, 1H), 2,38 - 2,21 (m, 1H), 2,21 - 2,11 (m, 1H), 2,11-1,94 (m, 1H).

Ejemplo 71: (7S)-N-(3-cloro-2,4,6-trifluorobencil)-12-hidroxi-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (74):

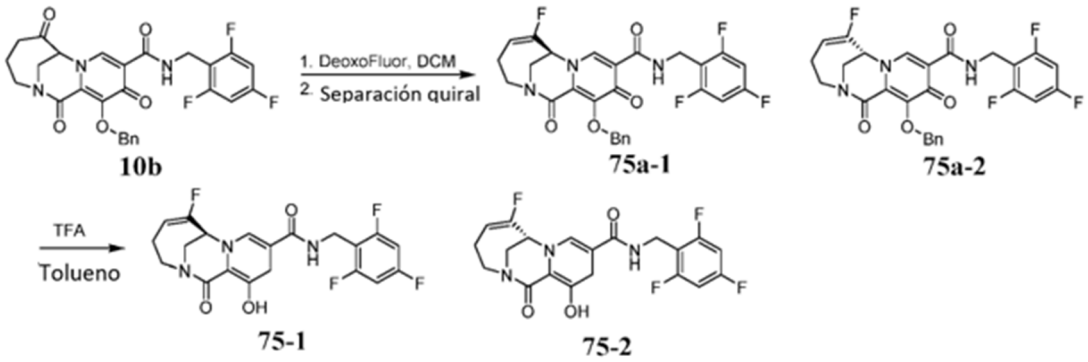
[0529]



[0530] El compuesto del título se preparó de manera análoga a **62,** usando 3-cloro-2,4,6-trifluorobenzaldehído en lugar de 2,3-dicloro-4-fluorobenzaldehído. EM (*m/z)* 456,3 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, cloroformo-*d)* δ 10,45 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 6,81 (td, 1H), 4,71 (qd, 2H), 4,49-4,33 (m, 2H), 3,97 (d, 1H), 3,53 (dd, 1H), 3,16 (ddd, 1H), 2,22-1,98 (m, 3H), 1,94-1,74 (m, 1H), 1,45-1,29 (m, 2H).

Ejemplo 72: Preparación de (7S)-6-fluoro-12-hidroxi-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,7,11-tetrahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida y (7R)-6-fluoro-12-hidroxi-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,7,11-tetrahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (75-1 y 75-2):

[0531]



Síntesis de (7S)-12-(benciloxi)-6-fluoro-1,11-dioxo-N-(2,4,6-tiifluorobencil)-1,4,7,11-tetrahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida y (7R)-12-(benciloxi)-6-fluoro-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencilo))-1,4,7,11-tetrahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (**75a-1** y **75a-2)**

[0532] DeoxoFluor puro (3,7 ml, 20,2 mmol) se añadió gota a gota a una solución de 12-(benciloxi)-1,6,11-trioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (**10b,** 1,06 g, 2,02 mmol) en DCM (9 ml) a 0 °C. La reacción se agitó sin recargar el baño frío durante 17 horas. Luego se añadió una segunda porción de DeoxoFluor (3,7 mL, 20,2 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. La mezcla de reacción se añadió a una suspensión saturada de $NaHCO_3$/agua bien agitada. Se agitó a temperatura ambiente durante 20-30 min y se añadió EtOAc (200 ml). La mezcla se filtró a través de un tapón de celite. La fase orgánica se concentró y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice con 0-100 % de EtOAc/Hex para proporcionar un producto de fluoroolefina racémica. Los dos enantiómeros se separaron con separación SFC usando IG 35 Isopropanol-NH_3 para proporcionar los productos del título, la estereoquímica asignada arbitrariamente. **75a-1:** EM (*m/z)* 528,06 $[M+H]^+$; **75a-2:** EM (m/z) 528,03 $[M+H]^+$.

Síntesis de (7S) y (7R)-6-fluoro-12-hidroxi-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,7,11-tetrahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (**75-1** y **75-2)**:

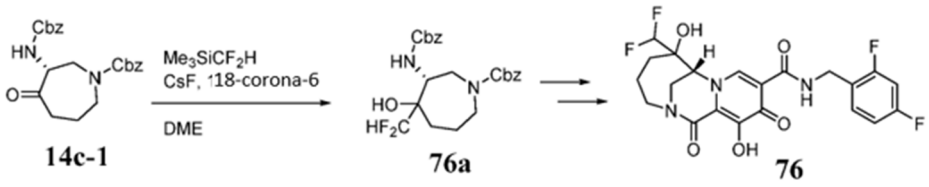
[0533] Se añadió TFA (2 mL) a una solución de (7S)-o (7R)-12-(benciloxi)-6-fluoro-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,7,11-tetrahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (**75a-1** o **75a-2,** 65 mg, 0,123 mmol) en tolueno (2 ml) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas y se concentró hasta sequedad. El residuo se recogió en MeOH, se filtró y el filtrado se purificó por HPLC preparativa (columna, Gemini 10µ C18 110A, AXI/; 250 3 21,2 mm) eluyendo con 5-100 % de acetonitrilo en agua (0,1 % TFA) durante 20 minutos, para proporcionar los compuestos del título.

[0534] 75-1: EM (*m/z)* 438,20 $[M+H]^+$; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,27 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,18 (dd, J = 9,2, 8,1 Hz, 2H), 5,77 -5,47 (m, 2H), 4,55 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 4,19 (ddd, J = 12,9, 11,5, 6,7 Hz, 1H), 4,07 (dt, J = 15,1, 1,9 Hz, 1H), 3,89 (ddd, J = 15,4, 8,5, 1,8 Hz, 1H), 3,29 (dd, J = 13,0, 8,2 Hz, 1H), 2,80 (tq, J = 10,4,6,6, 6,0 Hz, 1H), 2,20 (ddd, J = 16,2, 10,0, 6,6 Hz, 1H).

[0535] 75-2: EM (*m/z)*: 438,20 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,27 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,19 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 5,82 -5,42 (m, 2H), 4,55 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 4,25 - 4,13 (m, 1H), 4,07 (dt, J = 15,2, 1,9 Hz, 1H), 3,89 (ddd, J = 15,3, 8,4, 1,7 Hz, 1H)), 3,29 (dd, J = 13,0, 8,2 Hz, 1H), 2,98 - 2,67 (m, 1H), 2,20 (dd, J = 16,3, 9,9, 6,6 Hz, 1H).

Ejemplo 73: Preparación de (7R)-N-(2,4-difluorobencil)-6-(difluorometil)-6,12-dihidroxi-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (76):

[0536]



Síntesis de (3R)-3-(((benciloxi)carbonil)amino)-4-(difluorometil)-4-hidroxiazepano-1-carboxilato de bencilo (**76a)**:

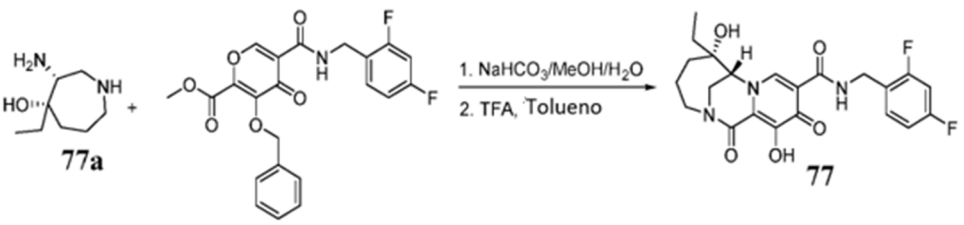
[0537] En atmósfera de argón, CsF (29 mg, 0,19 mmol) y 18-corona-6 (50 mg, 0,19 mmol) a una solución de (R)-3-(((benciloxi)carbonil)amino)-4-oxoazepane-1-carboxilato de bencilo (**14c-1,**250 mg, 0,63 mmol) en 1,2-dimetoxietano (3 ml). Se añadió $Me_3SiCF2H$ (235 mg, 1,89 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. HCl ac. (1 M, 1,0 mL) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (20 mL x 3). La fase orgánica se lavó con salmuera y luego se secó sobre Na_2SO_4. Después de la filtración y la evaporación al vacío, el residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice usando hexano/acetato de etilo para dar el compuesto del título (**76a)**. EM (*m/z)* 449,17 $[M+H]^+$.

Síntesis de (7R)-N-(2,4-difluorobencil)-6-(difluorometil)-6,12-dihidroxi-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (**76)**:

[0538] El compuesto del título se preparó de manera similar a **60-1,** usando bencilo (3R)-3-(((benciloxi)carbonil)amino)-4-(difluorometil)-4-hidroxiazepano-1-carboxilato (**76a)** en lugar de bencilo (3R,4S)-3-(((benciloxi)carbonil)amino)-4 -fluoro-4-metilazepano-l-carboxilato (**60b-2)**. EM (*m/z)* 470,18 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,48 - 10,37 (m, 2H), 8,29 (s, 1H), 7,41 (td, J = 8,7, 6,6 Hz, 1H), 7,26 (ddd, J = 10,6, 9,3, 2,6 Hz, 1H), 7,08 (dt, J = 9,4, 4,6 Hz, 1H), 6,55 (s, 2H), 6,01 (t, J = 55,3 Hz, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,84 (s, 1H), 4,55 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 4,15 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 3,88 (s, 2H), 2,93-3,05 (m, 1H), 2,13-1,99 (m, 2H), 1,74-1,59 (m, 2H).

Ejemplo 74: Preparación de (6S,7R)-N-(2,4-difluorobencil)-6-etil-6,12-dihidroxi-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (77):

[0539]



Síntesis de (3R,4S)-3-amino-4-etilazepan-4-ol (**77a)**:

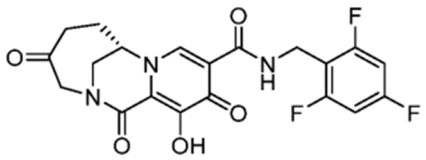
[0540] El compuesto del título se preparó de una manera similar a **14d-1** usando etil Grignard en lugar de metilo Grignard.

Preparación de (6S,7R)-N-(2,4-difluorobencil)-6-etil-6,12-dihidroxi-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (**77)**

[0541] El compuesto del título se preparó de manera similar al compuesto **28** usando (3R,4S)-3-amino-4-etilazepan-4-ol (**77a)** en lugar de 1,4-oxazepan-6-amina. EM (*m/z)* 448,22 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,79 (s, 1H), 10,46 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,46 - 7,35 (m, 1H), 7,30 - 7,20 (m, 1H), 7,12-703 (m, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,55 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 4,24 (s, 1H), 4,19-4,06 (m, 1H), 3,84 (dd, J = 15,3, 2,9 Hz, 1H), 3,70 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 1,77 (dt, J = 16,7, 8,2 Hz, 3H), 1,56 (dt, J = 14,5, 7,1 Hz, 2H), 1,17-1,05 (m, 1H), 0,89 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

Ejemplo 75: Preparación de (7S)-12-hidroxi-1,4,11-trioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (78):

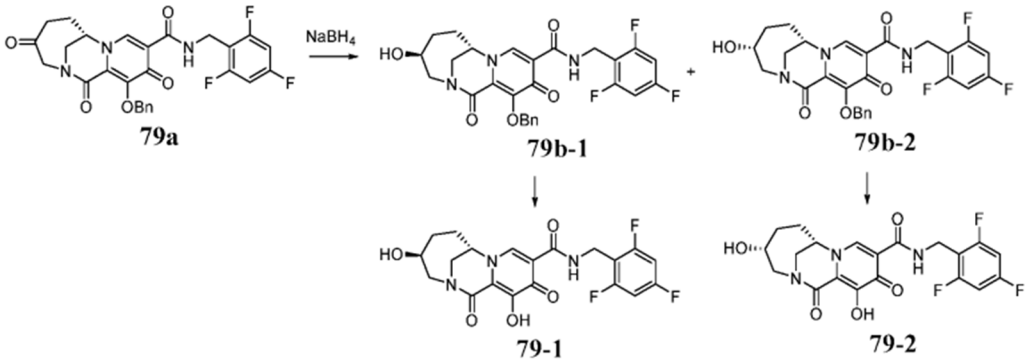
[0542]



[0543] El compuesto del título se sintetizó de manera similar al compuesto **60-1**, usando bencilo (S)-3-(((benciloxi)carbonil)amino)-6-oxoazepano-1-carboxilato en lugar de bencilo (3R,4S)-3-(((benciloxi)carbonil)amino)-4-fluoro-4-metilazepano-1-carboxilato (**60b-2)**. EM (*m/z)* 436,23 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, acetonitrilo-d_3) δ 10,31 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,03 - 6,80 (m, 2H), 4,86 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 4,65 (dd, J = 21,0, 4,9 Hz, 3H), 4,10 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 3,63 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 3,48 (dd, J = 15,0, 1,7 Hz, 1H), 2,68 - 2,56 (m, 1H), 2,34 - 2,11 (m, 3H).

Ejemplo 76: Preparación de (4S,7S)-4,12-dihidroxi-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro- 3H - 2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida y (4R,7S)-4,12-dihidroxi-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (79-1 y 79-2):

[0544]



Síntesis de (7S)-12-(benciloxi)-1,4,11-trioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (**79a)**:

[0545] El compuesto del título se preparó de manera similar al compuesto **78** se aisló como el alcohol protegido por bencilo, antes de la desprotección con TFA.

Síntesis de (4S,7S)-12-(benciloxi)-4-hidroxi-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida y (4R,7S)-12-(benciloxi)-4-hidroxi-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida **(79b- 1** y **79b-2)**:

[0546] Se añadió $NaBH_4$ (4 mg) a una solución de (7S)-12-(benciloxi)-1,4,11-trioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (**79a,** 27 mg, 0,051 mmol) en metanol (2 ml), a ta. Se agitó durante 20 min y se purificó mediante HPLC preparativa, eluyendo con acetonitrilo al 10-60 % (TFA al 0,1 %) en agua (TFA al 0,1 %) para dar los compuestos del título (**79b-1** y **79b-2)** como diastereómeros separados, estereoquímica. asignado tentativamente. EM (*m/z)* 528,18 $[M+H]^+$.

Síntesis de (4S,7S)-4,12-dihidroxi-1,11-dioxo-N-(2,4,6-tiifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-

a][1,4]diazonina-10-carboxamida y (4R,7S)-4,12-dihidroxi-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (**79-1** y **79-2)**

[0547] Los compuestos del título se sintetizaron de manera similar al compuesto **28,** usando (4S,7S)-12-(benciloxi)-4-hidroxi-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida o (4R,7S)-12-(benciloxi)-4-hidroxi-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (**79b-1** o **79b-2)** en lugar de (7S)-12-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-1,11-dioxo-1,3,4,6,7,11-hexahidro-2,7-metanopirido[1,2-d][1,4,7]oxadiazonina-10-carboxamida (**28a)** y metil 3-(benciloxi)-4-oxo-5-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-4H-piran-2-carboxilato en lugar de metilo 3-(benciloxi)-5-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-4-oxo-4H-piran-2-carboxilato.

[0548] 79-1: EM (*m/z)* 438,22 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, metanol-d_4) δ 8,49 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 7,01 - 6,82 (m, 2H), 6,74 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 4,68 (s, 3H), 4,35 - 4,11 (m, 2H), 3,94 (d, J = 14,5 Hz, 1H), 3,69 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 3,44 (dd, J = 12,7, 4,5 Hz, 1H), 2,24 (s, 2H), 2,09 (t, J = 11,6 Hz, 1H), 1,90-1,58 (m, 3H).

[0549] 79-2: EM (*m/z)* 438,22 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, metanol-d_4) δ 8,49 (s, 1H), 6,92 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 4,68 (s, 2H), 4,56 (dd, J = 13,9, 6,1 Hz, 1H), 4,20 (s, 1H), 3,95 (s, 2H), 3,10 (dd, J = 13,9, 3,5 Hz, 1H), 2,59 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 1,95 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 1,89-1,70 (m, 1H), 1,57 (t, J = 13,3 Hz, 1H).

Ejemplo 77a: Preparación de (6S)-1-hidroxi-2,15-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,6,7,8,9,15-hexahidro-6,14-metanobenzo [e]pirido[1,2-a][1,4]diazecina-3-carboxamida (80-1):

[0550]



Síntesis de (2-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahidrobenzo[b]azocin-3-il)carbamato de terc-butilo (**80a)**:

[0551] A una solución de 2-(2-oxo-3,4,5,6-tetrahidro-1H-1-benzazocin-3-ilo)isoindolin-1,3-diona, (preparado según US 4537885, 1,5 gramos, 4,68 mmol) en etanol (30 ml) se le añadió hidrazina (0,22 ml, 7,0 mmol). Después de 3 horas, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró y se purificó mediante CombiFlash (24 g, 0-20 % MeOH/CH_2Cl_2) para dar 3-amino-3,4,5,6-tetrahidro-1*H*-1-benzazocin-2-one que se usó en el siguiente paso sin más purificación.

[0552] Una mezcla de 3-amino-3,4,5,6-tetrahidro-1H-1-benzazocin-2-ona anterior y dicarbonato de di-terc-butilo (1,53 g, 7,0 mmol) en bicarbonato de sodio saturado (10 mL) y THF (20 mL) se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con salmuera. La capa acuosa se volvió a extraer con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, se concentró y se cristalizó en DCM/Hex a reflujo para dar terc-butil (2-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahidrobenzo[b]azocin-3- yl)carbamato (**80a)**. EM (*m/z)* 290,82 $[M+H]^+$.

Síntesis de (R)-(1,2,3,4,5,6-hexahidrobenzo[b]azocin-3-il)carbamato de terc-butilo y (S)-(1,2,3,4,5,6)-hexahidrobenzo[b]azocin-3-il)carbamato (**80b-1** y **80b-2)**:

[0553] A una mezcla de (2-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahidrobenzo)[b]azocin-3-il)carbamato de terc-butilo (**80a,** 1,09 g, 3,75 mmol) en THF (10 ml) a 0 °C, se añadió complejo de borano-THF 1,0 M en THF (22,5 ml, 22,5 mmol). Después de 5 minutos, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se extinguió con metanol y acetato de etilo, se concentró, se disolvió en agua y se extrajo con acetato de etilo (2x). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, se concentró y se purificó mediante CombiFlash (40 g, 0 - 100 % EtOAc/Hept) para dar una mezcla racémica. EM (*m/z)* 277,00 $[M+H]^+$.

[0554] Se resolvió N-(1,2,3,4,5,6-hexahidro-1-benzazocin-3-il)carbamato de terc-butilo racémico (260 mg) usando SFC quiral (columna AZ-H, 15 % MeOH) para dar los compuestos del título, asignados provisionalmente. **80b-1:** pico 1, EM (*m/z)* 277,00 $[M+H]^+$; **80b-2:** pico 2, EM (*m/z)* 277,00 $[M+H]^+$.

Síntesis de (6S)-1-(benciloxi)-2,15-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,6,7,8,9,15-hexahidro-6,14-metanobenzo[e]pirido[1,2-a][1,4]diazecina-3-carboxamida (**80c)**:

[0555] Una solución de terc-butil (S)-(1,2,3,4,5,6-hexahidrobenzo[b]azocin-3-il)carbamato (**80b-1,**119 mg, 0,430 mmol) y ácido trifluoroacético (1,0 ml) en diclorometano (3 ml) se agitó durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se concentró y se secó a alto vacío y se usó en el siguiente paso sin más purificación.

[0556] El residuo anterior se disolvió en metanol (0,5 ml) y 3-benciloxi-4-oxo-5-[(2,4,6-trifluorofenil)metilcarbamoil]piran-2-carboxilato de metilo (62,6 mg, 0,14 mmol) se añadió, seguido de metóxido de sodio 0,5 M (1,4 ml, 0,70 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 2 horas. Se añadió LiOH 2 M (0,35 ml, 0,70 mmol) y la reacción se agitó a 50 °C hasta que se consumió el intermedio de éster. La mezcla de reacción se concentró a ~0,5 ml, se diluyó con acetonitrilo y se liofilizó para dar ácido 3-benciloxi-4-oxo-1-[(3S)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1-benzazocina-3-il]-5-[(2,4,6-trifluorofenil)metilcarbamoil]piridin-2-carboxílico crudo que se usó en el paso siguiente sin purificación adicional.

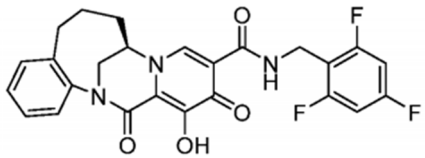
[0557] Se añadió una solución de ácido 3-benciloxi-4-oxo-1-[(3S)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1-benzazocin-3-il]-5-[(2,4,6-trifluorofenil)metilcarbamoil]piridin-2-carboxílico en DMF (2,0 ml), HATU (66 mg, 0,28 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución de cloruro de litio al 5 % (3x) y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. La purificación por CombiFlash (12 g, 30 - 100% EtOAc/Hept) dio el compuesto del título (**80c)**. EM (*m/z)* 574,13 $[M+H]^+$.

Síntesis de (6S)-1-hidroxi-2,15-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,6,7,8,9,15-hexahidro-6,14-metanobenzo[e]pirido[1,2-a][1,4]diazecina-3-carboxamida (**80-1)**:

[0558] (6S)-1-(benciloxi)-2,15-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,6,7,8,9,15-hexahidro-6,14-metanobenzo[e]pirido[1,2-a][1,4]diazecina-3-carboxamida (**80c,** 44 mg, 0,077 mmol) y ácido trifluoroacético (0,80 ml, 10,45 mmol) en diclorometano (2,0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se concentró y purificó por HPLC (Gemini, 5 - ACN al 100 %/H_2O + TFA al 0,1 %) para dar el compuesto del título (**80-1)**. EM (*m/z)* 574,13 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, metanol-d_4) δ 8,54 (s, 1H), 7,36 (dd, J = 20,3, 3,4 Hz, 4H), 6,92 (t, J = 8,3 Hz, 2H), 4,79 (s, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,46 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 4,05 -3,87 (m, 1H), 3,07 (ddd, J = 40,0, 17,6, 9,1 Hz, 2H), 2,54 (t, J = 13,0 Hz, 1H), 2,12 (dd, J = 16,1, 6,2 Hz, 1H), 1,95 (q, J = 11,3, 9,8 Hz, 2H).

Ejemplo 77b: Preparación de (6R)-1-hidroxi-2,15-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,6,7,8,9,15-hexahidro-6,14-metanobenzo[e]pirido[1,2-a][1,4]diazecina-3-carboxamida (80-2):

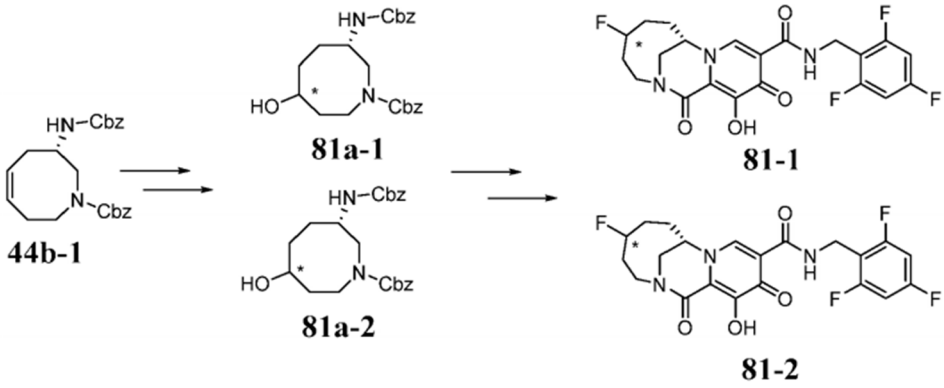
[0559]



[0560] El compuesto del título se preparó de manera similar a **80-1** usando terc-butil (R)-(1,2,3,4,5,6-hexahidrobenzo[b]azocin-3-il)carbamato (**80b-2)** en lugar de terc-butil (S)-(1,2,3,4),5,6-hexahidrobenzo[b]azocin-3-il)carbamato (**80b-1)**. EM (*m/z)* 484,21 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, metanol-d_4) δ 8,53 (s, 1H), 7,36 (dd, J = 22,3, 5,0 Hz, 4H), 6,92 (t, J = 8,3 Hz, 2H), 4,80 (s, 1H), 4,69 (s, 2H), 4,46 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 4,03 -3,87 (m, 1H), 3,07 (ddt, J = 25,1, 17,5, 9,6 Hz, 2H), 2,63 - 2,43 (m, 1H), 2,21 - 2,05 (m, 1H), 1,96 (p, J = 11,3, 9,6 Hz, 2H).

Ejemplo 78: Preparación de (5R,8S)-5-fluoro-13-hidroxi-1,12-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,3,4,5,6,7, 8,12-octahidro-2,8-metanopirido[1,2-a][1,4]diazecina-11-carboxamida y (5S,8S)-5-fluoro-13-hidroxi-1,12-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,3,4,5,6,7,8,12-octahidro-2,8-metanopirido[1,2-a][1,4]diazecina-11-carboxamida (81-1 y 81-2):

[0561]



Síntesis de (3S,6S)-3-(((benciloxi)carbonil)amino)-6-hidroxiazocano-1-carboxilato de bencilo y (3S,6R)-3-(((benciloxi)carbonil)amino)-6-hidroxiazocano-1-carboxilato **(81a-1** y **81a-2)**

[0562] Los compuestos del título se prepararon de manera análoga a **53d-1** y **53d-2,** usando (S,Z)-3-(((benciloxi)carbonil)amino)-3,4,7,8-tetrahidroazocino-1(2H)-carboxilato (**44b-1)** en lugar de (S)-3-(((benciloxi)carbonilo) amino)-2,3,4,7-tetrahidro-1H-azepina-1-carboxilato de bencilo (**42e-1)**. EM (*m/z)* 413,3 $[M+H]^+$.

Síntesis de (5R,8S)-5-fluoro-13-hidroxi-1,12-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,3,4,5,6,7,8,12-octahidro-2,8-metanopirido[1,2-a][1,4]diazecina-11-carboxamida y (5S,8S)-5-fluoro-13-hidroxi-1,12-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,3,4,5,6,7,8,12-octahidro-2,8-metanopirido[1,2-a][1,4]diazecina-11-carboxamida (**81- 1** y **81-2)**

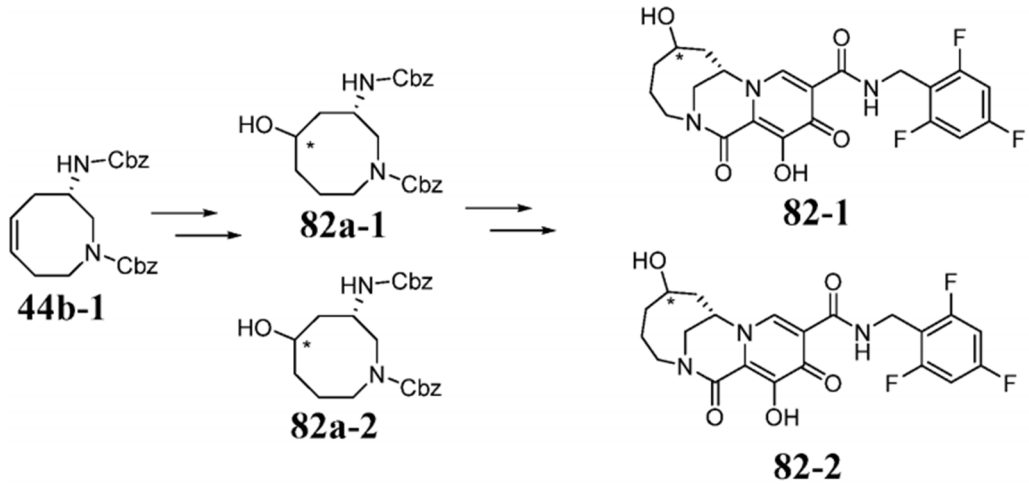
[0563] Los compuestos del título se prepararon de manera análoga a **53-1** y **53-2,** usando (3S,6S)-3-(((benciloxi)carbonil)amino)-6-hidroxiazocano-1-carboxilato de bencilo o (3S,6R)-3-(((benciloxi)carbonil)amino)-6-hidroxiazocano-1-carboxilato (**81a-1** o **81a-2)** en lugar de bencilo (3S)-3-(((benciloxi)carbonil)amino)-6-hidroxiazepano-1-carboxilato (**53c-1)** y 3-(benciloxi)-4-oxo-5-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-4H-piran-2-carboxilato de metilo en lugar de 3-(benciloxi)-5-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-4-oxo-4H-piran-2-carboxilato de metilo.

[0564] 81-1: EM (*m/z)* 454,2 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d)* δ 10,65 - 10,43 (m, 1H), 8,55 (s, 1H), 6,75 - 6,60 (m, 2H), 4,99 - 4,79 (m, 1H), 4,79 - 4,52 (m, 3H), 4,52 - 4,35 (m, 1H), 4,09 (dd, 1H), 3,54 (dd, 1H), 3,07 (ddd, 1H), 2,55 - 2,32 (m, 1H), 2,29-2,14 (m, 1H), 2,11-1,72 (m, 3H).

[0565] 81-2: EM (*m/z)* 454,2 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d)* δ 10,49 - 10,37 (m, 1H) 8,43 (s, 1H), 6,75 - 6,63 (m, 2H), 4,99 - 4,80 (m, 1H), 4,68 (qd, 2H), 4,52 - 4,43 (m, 1H), 4,42 - 4,33 (m, 1H), 4,06 -3,96 (m, 1H), 3,80 (dd, 1H), 3,21 -3,09 (m, 1H), 2,45 - 2,35 (m, 1H), 2,32 - 2,19 (m, 2H), 2,17-1,87 (m, 2H), 1,80 (q, 1H).

Ejemplo 79: Preparación de (6S,8S)-6,13-dihidroxi-1,12-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,3,4,5,6,7,8,12-octahidro-2,8-metanopirido[1,2-a][1,4]diazecina-11-carboxamida y (6R,8S)-6,13-dihidroxi-1,12-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,3,4,5,6,7,8,12-octahidro-2,8-metanopirido[1,2-a][1,4]diazecina-11-carboxamida (82-1 y 82-2):

[0566]



Síntesis de (3S)-3-(((benciloxi)carbonil)amino)-5-hidroxiazocano-1-carboxilato de rac-bencilo y (3S)-3-

(((benciloxi)carbonil)amino)-6-hidroxiazocano-1-carboxilato de rac-bencilo (**82a-1** y **82a-2)**

[0567] Los compuestos del título se prepararon de manera análoga a **53c-1,** usando (S,Z)-3-(((benciloxi)carbonil)amino)-3,4,7,8-tetrahidroazocino-1(2H)-carboxilato (**44b-1)** en lugar de bencilo (S)-3-(((benciloxi)carbonil)amino)-2,3,4,7-tetrahidro-1H-azepina-1-carboxilato (**42e-1)**. EM (*m/z)* 413,3 $[M+H]^+$.

Síntesis de (6S,8S)-6,13-dihidroxi-1,12-dioxo-N-(2,4,6-tiifluorobencil)-1,3,4,5,6,7,8,12-octahidro-2,8-metanopirido[1,2-a][1,4]diazecina-11-carboxamida y (6R,8S)-6,13-dihidroxi-1,12-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,3,4,5,6,7,8,12-octahidro-2,8-metanopirido[1,2-a][1,4]diazecina-11-carboxamida (**82-1** y **82- 2)**:

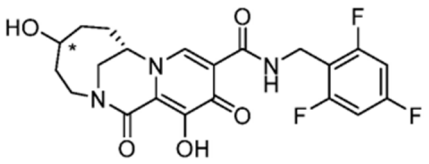
[0568] Los compuestos del título se prepararon de forma análoga a **53-1** y **53-2,** usando (3S)-3-(((benciloxi)carbonil)amino)-5-hidroxiazocano-1-carboxilato de rac-bencilo (**82a-1)** en lugar de (*3S,6R)*-3-(((benciloxi)carbonil)amino)-6-fluoroazepano-1-carboxilato de bencilo o (3S,6S)-3-(((benciloxi)carbonil)amino))-6-fluoroazepano-1-carboxilato de bencilo (**53d-1** o **53d-2)** y 3-(benciloxi)-4-oxo-5-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-4H-pirano-2-carboxilato de metilo en lugar de 3-(benciloxi)-5-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-4-oxo-4H-piran-2-carboxilato de metilo, separando los estereoisómeros como alcohol protegido con bencilo en lugar de antes de la amida acoplamiento.

[0569] 82-1: EM (*m/z)* 452,2 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, acetonitrilo-d_3) δ 10,45 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 6,86 (t, 2H), 4,69 - 4,50 (m, 3H), 4,31 - 4,16 (m, 1H), 3,89 -3,71 (m, 2H), 3,65 (dd, 1H), 3,04 -2,91 (m, 1H), 2,39 -2,24 (m, 1H), 2,13-1,78 (m, 4H), 1,73-1,52 (m, 1H)).

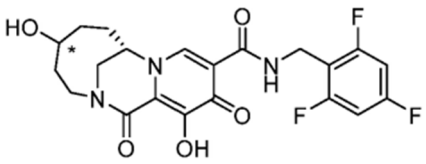
[0570] 82-2: EM (*m/z)* 452,2 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d)* δ 10,46 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 6,75 - 6,58 (m, 1H), 4,69 (d, 2H), 4,51 - 4,35 (m, 2H), 4,26 - 4,13 (m, 1H), 4,04 -3,76 (m, 1H), 3,08 -2,85 (m, 1H), 2,59 -2,47 (m, 1H), 2,27-1,61 (m, 7H).

Ejemplo 80: Preparación de (5S,8S)-5,13-dihidroxi-1,12-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,3,4,5,6,7,8,12-octahidro-2,8-metanopirido[1,2-a][1,4]diazecina-11-carboxamida y (5R,8S)-5,13-dihidroxi-1,12-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,3,4,5,6,7,8,12-octahidro-2,8-metanopirido[1,2-a][1,4]diazecina-11-carboxamida (83-1 y 83-2):

[0571]



83-1



83-2

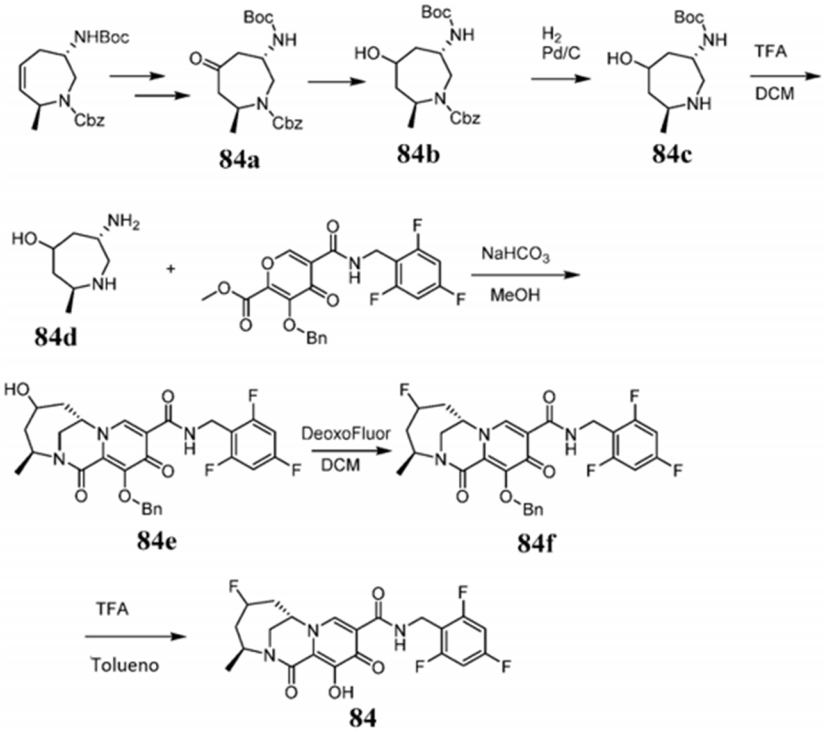
[0572] Los compuestos del título se prepararon de manera análoga a **53-1** y **53-2,** utilizando (3S,6S)-3-(((benciloxi)carbonil)amino)-6-hidroxiazocano-1-carboxilato de bencilo o (3S,6R)-3-(((benciloxi)carbonil)amino)-6-hidroxiazocano-1-carboxilato de bencilo (**81a-2)** en lugar de (*3S,6R)*-3-(((benciloxi)carbonil)amino)-6-fluorozepano-1-carboxilato de bencilo o (*3S,6S)*-3-(((benciloxi)carbonil)amino)-6-fluoroazepano-1-carboxilato de bencilo (**53d-1** o **53d-2)** y 3-(benciloxi))-4-oxo-5-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-4H-piran-2-carboxilato de metilo en lugar de ¡ 3-(benciloxi)-5-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-4-oxo-4H-piran-2-carboxilato de metilo, separando los estereoisómeros como el alcohol protegido con bencilo en lugar de antes del acoplamiento de amida.

[0573] 83-1: EM (*m/z)* 452,2 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, acetonitrilo-d_3) δ 11,33 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 7,79 - 7,61 (m, 2H), 5,50 -5,40 (m, 2H), 5,32 -5,17 (m, 2H), 4,91 - 4,79 (m, 1H), 4,70 (d, 1H), 4,50 (d, 1H), 3,89 -3,74 (m, 1H), 3,20 -2,40 (m, 6H).

[0574] 83-1: EM (*m/z)* 452,2 [M+H]. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d)* δ 10,59 - 10,42 (m, 1H), 8,43 (s, 1H), 6,77 - 6,50 (m, 2H), 4,69 (qd, 2H), 4,49 - 4,38 (m, 1H), 4,34 - 4,26 (m, 1H), 4,19 - 4,08 (m, 1H), 3,95 (d, 2H), 3,19 (ddd, 1H), 2,55 - 2,35 (m, 1H), 2,24 -2,08 (m, 1H), 2,09-1,55 (m, 3H), 1,27 (s, 1H).

Ejemplo 81: (3S,7S)-5-fluoro-12-hidroxi-3-metil-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (84):

[0575]



Síntesis de (2S,6S)-6-((terc-butoxicarbonilo)amino)-2-metil-4-oxoazepane-1-carboxilato de bencilo (84a):

[0576] El compuesto del título se sintetizó de manera similar al compuesto **53b-2,** usando bencilo (2S,6S)-6-((tercbutoxicarbonilo)amino)-2-metil-4-oxoazepane-1-carboxilato en lugar de (S)-3-(((benciloxi)carbonil)amino)-2,3,4,7-tetrahidro-1H-azepina-1-carboxilato de bencilo (**42e-1)**. EM (*m/z)* 377,1 $[M+H]^+$.

Síntesis de (2S,6S)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)-4-hidroxi-2-metilazepano-1-carboxilato de bencilo (**84b)**:

[0577] El compuesto del título se sintetizó de manera similar al compuesto **53c-1** utilizando (2S,6S)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-metil-4-oxoazepano-1-carboxilato (**84a)** en lugar de (S)-3-(((benciloxi)carbonil)amino)-6-oxoazepano-1-carboxilato de bencilo (**53b-1)**. EM (*m/z)* 378,7 [M+H].

Síntesis de (2S,6S)-6-amino-2-metilazepan-4-ol (**84d)**:

[0578] (2S,6S)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)-4-hidroxi-2-metilazepano-1-carboxilato de bencilo (**84b)** (174 mg, 0,46 mmol) se disolvió en MeOH (5 ml). La reacción se equipó con un globo de hidrógeno y se evacuó y rellenó tres veces. La reacción se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante aproximadamente 17 h bajo presión atmosférica de hidrógeno. A continuación, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y el filtrado se concentró hasta sequedad. El residuo se puso bajo vacío con manguera durante la noche. Se obtuvo el producto resultante (**84c)**. EM (*m/z)* 245,0 [M+H].

[0579] El producto bruto de ((3S,7S)-5-hidroxi-7-metilazepan-3-il)carbamato de terc-butilo (**84c)** se disolvió en DCM (3 ml) a temperatura ambiente. Se añadió TFA (3 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El TFA y el DCM se eliminaron al vacío para proporcionar (2S,6S)-6-amino-2-metilazepan-4-ol crudo que se usó directamente para el siguiente paso. EM (*m/z)* 145,0 [M+H].

Síntesis de (3S,7S)-12-(benciloxi)-5-hidroxi-3-metil-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (**84e)**:

[0580] (2S,6S)-6-amino-2-metilazepan-4-ol (84d, 64 mg, 0,444 mmol) y 3-(benciloxi)-4-oxo-5-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-4H-piran-2-carboxilato de metilo (218 mg, 0,488 mmol) se mezclaron con MeOH (5 ml) y se añadió $NaHCO_3$ (1,3 g, 15 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. Se añadió LiOH (5 M) (0,44 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 6 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (10 mL) y se trató con NH_4Cl saturado/agua (10 mL). Se separó la fase orgánica. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se concentraron y se purificaron en una columna de gel de sílice (0-100 % EtOAc/heptano) para proporcionar el compuesto del título (**84e)**. EM (*m/z)* 542,15 $[M+H]^+$.

Síntesis de (3S,7S)-12-(benciloxi)-5-fluoro-3-metil-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (**84f**):

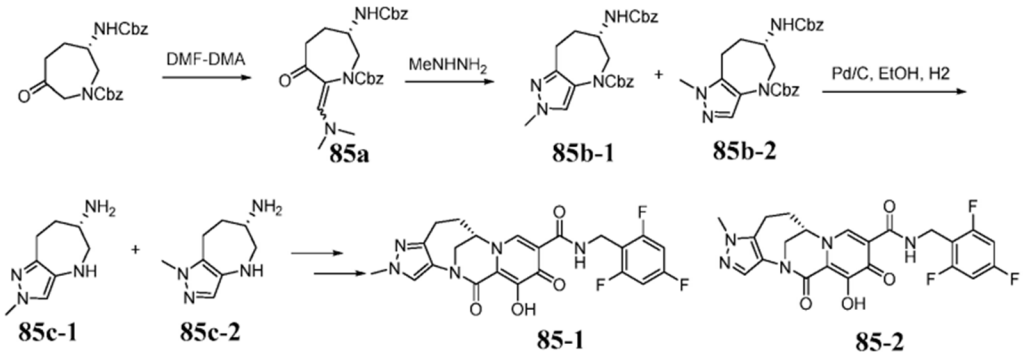
[0581] (3S,7S)-12-(benciloxi)-5-hidroxi-3-metil-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (**84e,** 90 mg, 0,166 mmol) se disolvió en DCM (1,8 ml) a temperatura ambiente. Se añadió gota a gota DeoxoFluor (367 mg, 1,66 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas y luego se diluyó con EtOAc (5 ml). La solución resultante se vertió con cuidado en una solución bien agitada de $NaHCO_3$/agua a 0 °C. La mezcla bifásica resultante se agitó durante 30 min. La fase orgánica se concentró y el residuo se purificó en placas de TLC preparativa con EtOAc/heptano (1/3) para proporcionar el compuesto del título (**84f**). EM (*m/z)* 544,20 $[M+H]^+$.

Síntesis de (3S,7S)-5-fluoro-12-hidroxi-3-metil-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][10-carboxamida (**84**):

[0582] Se mezcló (3S,7S)-12-(benciloxi)-5-fluoro-3-metil-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (**84f,** 3 mg, 0,0055 mmol) con tolueno (1,7 ml) a temperatura ambiente. Se añadió gota a gota TFA (1,76 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas y se concentró hasta sequedad. El residuo se recogió en MeOH. Después de filtrar la solución, el filtrado se purificó mediante HPLC preparativa (columna, Gemini 10µ C18 110A, AXI/; 250 3 21,2 mm) eluyendo con 5-100 % de acetonitrilo en agua (0,1 % TFA) durante 20 minutos para producir el compuesto del título (**84**). EM (*m/z)* 454,30 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, acetonitrilo d_3) δ 10,38 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 5,5-5,2 (m, 1H), 5,00 - 4,32 (m, 4H), 3,69 (s, 2H), 2,5-2,1 (m, 4H), 1,25 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

Ejemplo 82: (11S)-6-hidroxi-1-metil-5,7-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,5,7,11,12,13-hexahidro-4,11-metanopirazolo[4,3-e]pirido[1,2-a][1,4]diazonina-8-carboxamida y (11S)-6-hidroxi-2-metil-5,7-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,5,7,11,12,13-hexahidro-4,11-metanopirazolo[4,3-e]pirido[1,2-a][1,4]diazonina-8-carboxamida (85-1 y 85-2):

[0583]



Síntesis de (S)-6-(((benciloxi)carbonil)amino)-2-((dimetilamino)metilen)-3-oxoazepano-1-carboxilato de bencilo (**85a**):

[0584] (3S)-3-(benciloxicarbonilamino)-6-oxo-azepane-1-carboxilato de bencilo (500 mg, 1,26 mmol) se disolvió en EtOH (3,5 ml) a temperatura ambiente y se trató con 1,1-dimetoxi-N,N-dimetil-metanamina (DMF-DMA) (3,0 g, 25,2 milimoles). La mezcla resultante se calentó a 80 °C durante 16 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró y se usó directamente en el siguiente paso. EM (*m/z)* 452,20 $[M+H]^+$.

Síntesis de bencilo (S)-6-(((benciloxi)carbonil)amino)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidropirazolo[4,3-b]azepina-4(2H)-carboxilato y bencilo (S)-6-(((benciloxi)carbonil)amino)-1-metil-5,6,7,8-tetrahidropirazolo[4,3-b]azepina-4(1H)-carboxilato (**85b-1** y **85b-2**):

[0585] (S)-6-(((benciloxi)carbonil)amino)-2-((dimetilamino)metilen)-3-oxoazepano-1-carboxilato de bencilo (**85a)** se disolvió en EtOH (15,0 ml), se añadió metilhidrazina (2,61 g, 56,7 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 84 °C durante 2 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo resultante se diluyó con EtOAc, se lavó con solución sat. NH_4Cl dos veces, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se volvió a disolver en EtOAc, se mezcló con gel de sílice, se concentró a sequedad y se purificó mediante cromatografía de fase normal (40 g de gel de sílice, carga seca, EtOAc al 0-100 %/Hexanos y luego MeOH al 0-10 %/EtOAc) para dar el compuestos del título (**85b-1** y **85b-2)**_como una mezcla de regioisómeros. EM (*m/z)* 435,20 $[M+H]^+$.

Síntesis de (S)-2-metil-2,4,5,6,7,8-hexahidropirazolo[4,3-b]azepin-6-amina y (S)-1-metil-1,4,5,6,7,8-hexahidropirazolo[4,3-b]azepin-6-amina (**85c-1** y **85c-2**):

[0586] Una mezcla de (S)-6-(((benciloxi)carbonil)amino)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidropirazolo[4,3-b]azepina-4(2H)-

carboxilato de bencilo y bencilo (S)-6-(((benciloxi)carbonil)amino)-1-5,6,7,8-tetrahidropirazolo[4,3-b]azepina-4(1H)-carboxilato de bencilo (**85b-1** y **85b-2,** 305 mg) se disolvió en EtOH (20,0 ml) a temperatura ambiente, se añadió Pd/C al 20 % (60,0 mg), y la mezcla resultante se desgasificó y se lavó tres veces con hidrógeno, antes de que se hidrogenara bajo un globo de hidrógeno durante la noche. La reacción se desgasificó y se lavó con nitrógeno, se filtró a través de Celite, la torta del filtro se enjuagó con EtOH y se concentró para dar los compuestos del título (**85c-1** y **85c-2)**, que se usaron en el siguiente paso sin más purificación. EM (*m/z)* 167,11 $[M+H]^+$.

Síntesis de (11S)-6-hidroxi-2-metil-5,7-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,5,11,12,13-hexahidro-4,11-metanopirazolo[4,3-e]pirido[1,2-a][1,4]diazonina-8-carboxamida y (11S)-6-hidroxi-1-metil-5,7-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,5,7,11,12,13-hexahidro-4,11-metanopirazolo[4,3-e]pirido[1,2-a][1,4]diazonina-8-carboxamida (**85-1** y **85-2)**:

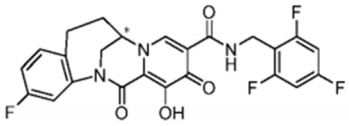
[0587] Los compuestos del título se sintetizaron de la misma manera que el compuesto **28,** usando (S)-2-metil-2,4,5,6,7,8-hexahidropirazolo[4,3-b]azepin-6-amina o (S)-1-metil-1,4,5,6,7,8-hexahidropirazolo[4,3-b]azepin-6-amina (**85c-1** o **85c- 2)** en lugar de 1,4-oxazepan-6-amina, y 3-(benciloxi)-4-oxo-5-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-4Hpiran-2-carboxilato de metilo en lugar de 3-(benciloxi)-5-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-4-oxo-4H-piran-2-carboxilato de metilo, con la regioquímica de **85-1** confirmada por 2D-RMN.

[0588] 85-1: EM (*m/z)* 474,10 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,36 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,28 - 7,17 (m, 2H), 4,92 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 4,58 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 4,09 (dd, J = 14,9, 1,6 Hz, 1H), 3,89 (dd, J = 14,8,2,5 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,83 -2,66 (m, 2H), 2,64 -2,54 (m, 1H), 1,66-1,52 (m, 1H).

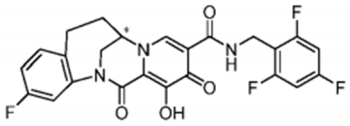
[0589] 85-2: EM (*m/z)* 474,10 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,37 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,28 - 7,16 (m, 2H), 4,94 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 4,58 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 4,08 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 3,88 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 3,68 (s, 3H), 2,97 -2,70 (m, 2H), 2,62-2,68 (m, 1H) 1,73-1,56 (m, 1H).

Ejemplo 83: Preparación de (12R)-3-fluoro-7-hidroxi-6,8-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-6,8,13,14-tetrahidro-12H-5,12-metanobenzo[e]pirido[1,2-a][1,4]diazonina-9-carboxamida y (12S)-3-fluoro-7-hidroxi-6,8-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencilo))-6,8,13,14-tetrahidro-12H-5,12-metanobenzo[e]pirido[1,2-a][1,4]diazonina-9-carboxamida (86-1 y 86-2):

[0590]



86-1



86-2

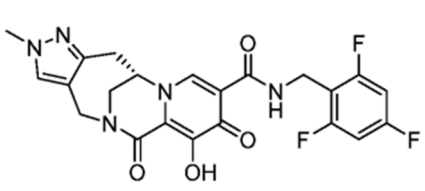
[0591] Los compuestos del título se prepararon de manera similar a los compuestos **43-1** y **43-2** usando 8-fluoro-1,3,4,5-tetrahidro-2H-benzo[b]azepin-2-ona en lugar de 6-fluoro-1,3,4,5-tetrahidro-2H-benzo[b]azepin-2-ona.

[0592] 86-1: EM (*m/z)* 488,1 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,38 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,29 - 7,15 (m, 4H), 4,89 (m, 1H), 4,59 (m, 2H), 4,15 (dd, J = 14,8,2,0 Hz, 1H), 3,80 (dd, J = 14,8,2,1 Hz, 1H), 2,89 -2,77 (m, 1H), 2,71 (m, 1H), 2,30-2,20 (m, 1H), 2,12-2,01 (m, 1H).

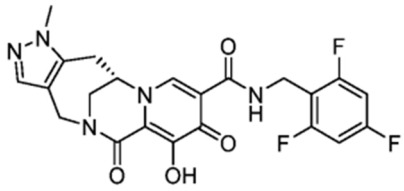
[0593] 86-2: EM (*m/z)* 488,1 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,38 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 10,10 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,39 (dd, J = 8,5, 6,2 Hz, 1H), 7,29 - 7,20 (m, 2H), 7,24 - 7,10 (m, 2H), 4,93 - 4,86 (m, 1H), 4,59 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 4,15 (dd, J = 14,8,2,0 Hz), 1H), 3,80 (dd, J = 14,8,2,1 Hz, 1H), 2,92 -2,77 (m, 1H), 2,77 -2,65 (m, 1H), 2,25 (s, 1H), 2,06 (dd, J = 15,2, 6,7 Hz, 1H).

Ejemplo 84: (12S)-7-hidroxi-2-metil-6,8-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,4,6,8,12,13-hexahidro-5,12-metanopirazolo[4,3-f]pirido[1,2-a][1,4]diazonina-9-carboxamida y (12S)-7-hidroxi-1-metil-6,8-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,6,8,12,13-hexahidro-5,12-metanopirazolo[4,3-f]pirido[1,2-a][1,4]diazonina-9-carboxamida (87-1 y 87-2):

[0594]



87-1



87-2

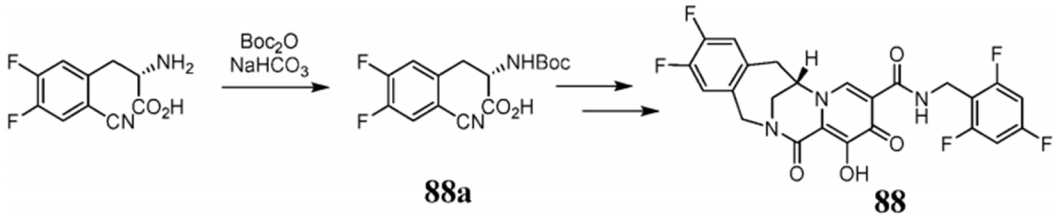
[0595] Los compuestos del título se sintetizaron de manera similar a los compuestos **85-1** y **85-2** usando bencilo (3S)-3-(benciloxicarbonilamino)-5-oxo-azepane-1-carboxilato en lugar de bencilo (3S)-3-(benciloxicarbonilamino)-6-oxoazepano-1-carboxilato, y regioquímica basada en la asignación de **85-1** y **85-2.**

[0596] 87-1: EM (*m/z)* 474,10 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,38 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 8,55 (d, *J* = 19,1 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,30 -7,14 (m, 2H), 5,20 (t, *J* = 15,6 Hz, 1H), 5,01 (dd, *J* = 8,0, 5,5 Hz, 1H), 4,58 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 4,20 -3,76 (m, 2H), 3,74 -3,63 (m, 4H), 3,53 (dd, *J* = 16,3, 8,5 Hz, 1H), 2,73 (dd, *J* = 16,4, 5,5 Hz, 1H).

[0597] 87-2: EM (*m/z)* 474,16 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d_4) δ 8,56 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 6,92 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 5,43 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 4,69 (s, 2H), 4,29 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,10 -3,95 (m, 1H), 3,90 -3,81 (m, 5H), 3,71 -3,55 (m, 1H), 3,00 -2,82 (m, 1H).

Ejemplo 85: Preparación de (6S)-9,10-difluoro-1-hidroxi-2,14-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,7,12,14-tetrahidro-6H- 6,13-metanobenzo[f]pirido[1,2-a][1,4]diazonina-3-carboxamida (88):

[0598]



88a

88

Síntesis de ácido (S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(2-ciano-4,5-difluorofenil)propanoico (**88a)**:

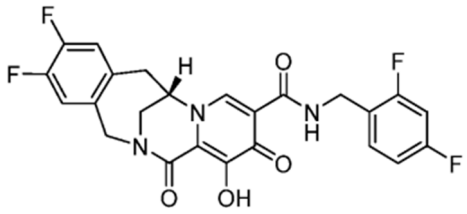
[0599] A una solución de ácido (S)-2-amino-3-(2-ciano-4,5-difluorofenil)propanoico (0,500 g, 2,21 mmol) y Boc_2O (0,724 g, 3,32 mmol) en THF (13 mL), se añadió $NaHCO_3$ (0,680 g, 8,09 mmol) y agua (40 mL). La suspensión se agitó durante la noche a ta. La mezcla de reacción se diluyó con Et_2O y las fases se separaron. La fase acuosa se acidificó con HCl 0,5 M y se extrajo con EtOAc (2x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título, que se usó sin más purificación. EM (m/z) 325,17 [MH]-.

Síntesis de (6S)-9,10-difluoro-1-hidroxi-2,14-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,7,12,14-tetrahidro-6H-6,13-metanobenzo[f]pirido[1,2-a][1,4]diazonina-3-carboxamida (**88)**:

[0600] El compuesto del título se preparó de manera similar al compuesto 70, usando ácido (S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(2-ciano-4,5-difluorofenil)propanoico (**88a)** en lugar de ácido (S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(2-cianofenilo)propanoico. EM (*m/z)* 506,20 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,36 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,41 (dd, J = 11,6, 8,2 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 11,6, 8,2 Hz, 1H), 7,22 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 5,47 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 4,98 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 4,58 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 4,44 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 3,80 (d, J = 14,5 Hz, 1H), 3,62 (dd, J = 14,8,2,8 Hz, 1H), 3,37 (dd, J = 15,1, 7,3 Hz, 1H), 2,86 (dd, J = 15,2, 7,6 Hz, 1H). ^{19}F RMN (376 MHz, DMSO-d_6) δ -109,26 (tt, J = 8,9, 6,3 Hz), -112,59 (t, J = 7,2 Hz), -141,08 (ddd, J = 20,0, 11,1, 8,3 Hz), -141,92 (dt, J = 21,0, 10,0 Hz).

Ejemplo 86: Preparación de (6S)-N-(2,4-difluorobencil)-9,10-difluoro-1-hidroxi-2,14-dioxo-2,7,12,14-tetrahidro-6H-6,13-metanobenzo[f]pirido[1,2-a][1,4]diazonina-3-carboxamida (89):

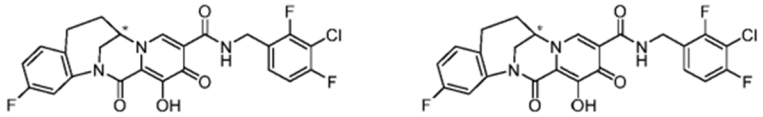
[0601]



[0602] El compuesto del título se preparó de manera similar al compuesto **88,** usando 3-(benciloxi)-5-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-4-oxo-4H-piran-2-carboxilato de metilo en lugar de 3-(benciloxi)-4-oxo-5-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-4H-piran-2-carboxilato. EM (*m/z)* 488,17 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,31 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,42 (ddt, J = 11,7, 7,6, 3,7 Hz, 2H), 7,31 - 7,23 (m, 2H), 7,07 (td, J = 7,8,2,2 Hz, 1H), 5,47 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 5,00 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 4,56 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 4,44 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 3,80 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 3,62 (dd, J = 14,7, 2,8 Hz, 1H), 3,38 (dd, J = 15,1, 7,3 Hz, 1H), 2,87 (dd, J = 15,1, 7,5 Hz, 1H). ^{19}F RMN (376 MHz, DMSO-d_6) δ -112,37 (q, J = 7,7 Hz), -114,99 (q, J = 8,7 Hz), -141,07 (dt, J = 20,8,9,9 Hz), -141,90 (dd, J = 22,7, 10,5 Hz).

Ejemplo 87: Preparación de (12R)-N-(3-cloro-2,4-difluorobencil)-3-fluoro-7-hidroxi-6,8-dioxo-6,8,13,14-tetrahidro-12H-5,12-metanobenzo[e]pirido[1,2-a][1,4]diazonina-9-carboxamida y (12S)-N-(3-cloro-2,4-difluorobencil)-3-fluoro-7-hidroxi-6,8-dioxo-6,8,13,14-tetrahidro-12H-5,12-metanobenzo[e]pirido[1,2-a][1,4]diazonina-9-carboxamida (90- 1 y 90-2):

[0603]



90-1 **90-2**

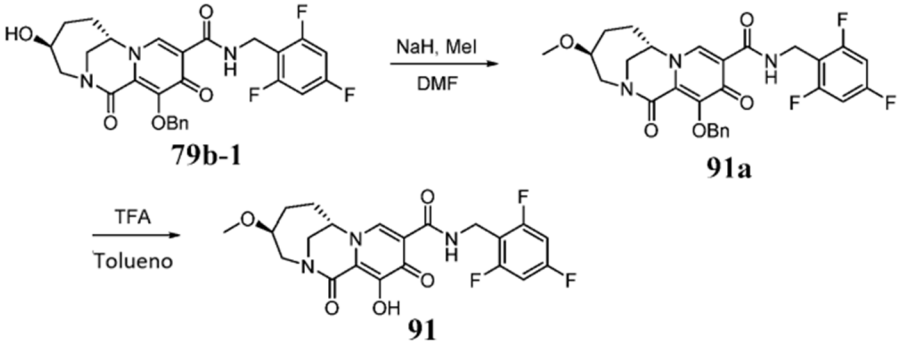
[0604] Los compuestos del título se prepararon de manera similar a los compuestos **86-1** y **86-2,** utilizando 3-(benciloxi)-5-((3-cloro-2,4-difluorobencilo)carbamoil)-4-oxo-4H-piran-2-carboxilato de metilo en lugar de metil 3-(benciloxi)-4-oxo-5-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-4H-piran-2-carboxilato.

[0605] 90-1: EM (*m/z)* 504,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,33 (m, 3H), 7,14 (m, 3H), 4,79 (m, 1H), 4,58 (m, 2H), 3,97 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 2,74 (m, 2H), 2,23 (m, 1H), 2,00 (m, 1H).

[0606] 90-2: EM (*m/z)* 504,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,32 (m, 3H), 7,14 (m, 3H), 4,80 (m, 1H), 4,58 (m, 2H), 4,00 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 2,74 (m, 2H), 2,23 (m, 1H), 2,00 (m, 1H).

Ejemplo 88: Preparación de (4S,7S)-12-hidroxi-4-metoxi-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (91):

[0607]



79b-1 **91a** **91**

Síntesis de (4S,7S)-12-(benciloxi)-4-metoxi-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (**91a)**:

[0608] NaH (60 %, 3,3 mg) se añadió a una solución de (4S,7S)-12-(benciloxi)-4-hidroxi-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (**79b-1,**11 mg, 0,021

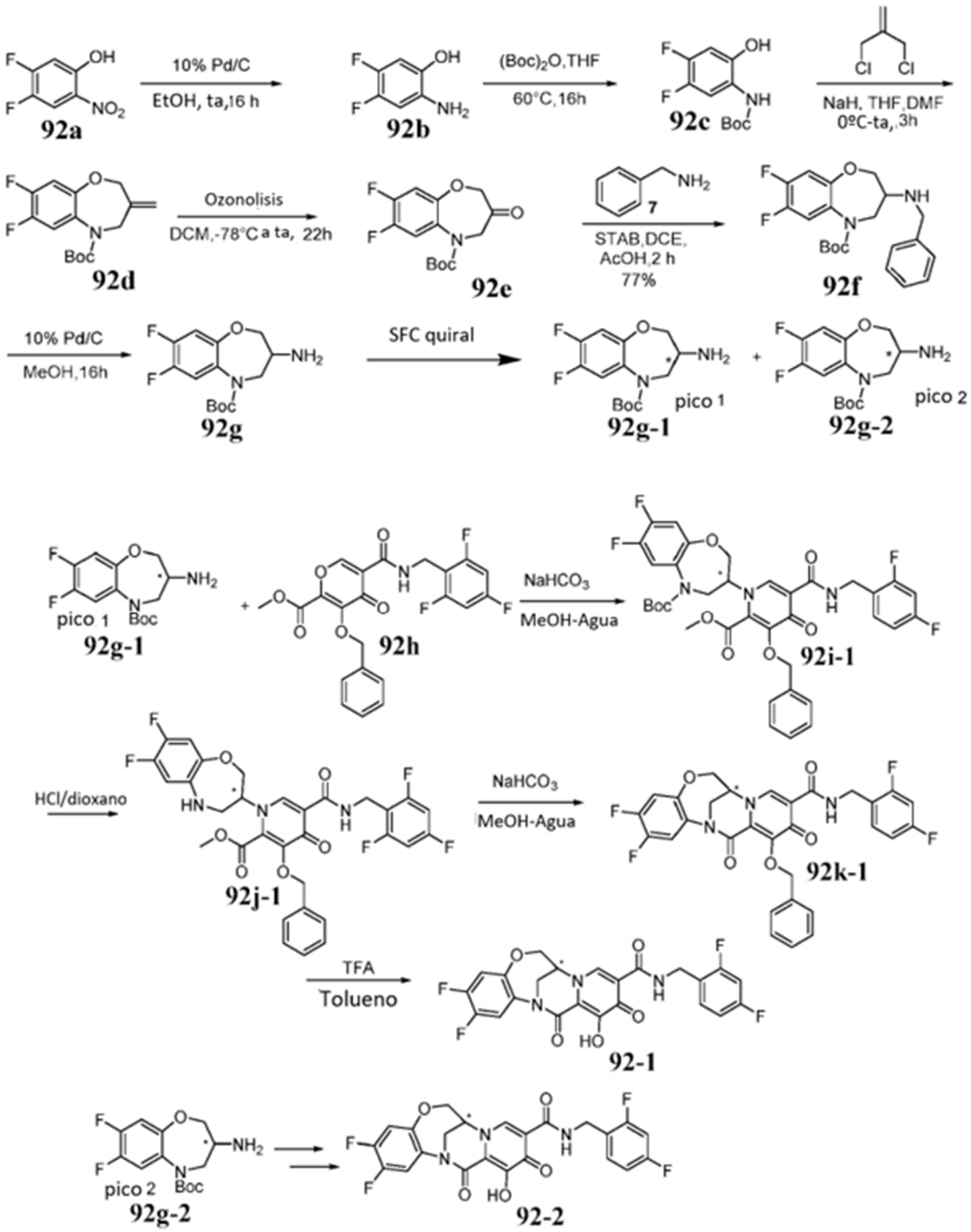
mmol) en DMF (1 mL), a 0 °C. Después de 20 minutos, se añadió MeI (7 ml, 0,027 mmol, 1,3 eq.) y la reacción se agitó a 0 °C durante 20 minutos. El crudo de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con solución sat. solución de $NaHCO_3$. La capa orgánica se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa, eluyendo con acetonitrilo al 10-60 % (TFA al 0,1 %) en agua (TFA al 0,1 %) para dar el compuesto del título. EM (*m/z)* 542,27 $[M+H]^+$.

Síntesis de (4S,7S)-12-hidroxi-4-metoxi-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (**91)**:

[0609] Se añadió TFA (0,5 ml) a una solución de (4S,7S)-12-(benciloxi)-4-metoxi-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (**91a,** 2 mg) en tolueno (0,5 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se concentró, se purificó mediante HPLC preparativa, eluyendo con acetonitrilo en agua al 10-60 % (TFA al 0,1 %) para proporcionar el compuesto del título (**91)**. EM (*m/z)* 452,22 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, acetonitrilo-d_3) δ 8,39 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,87 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 6,68 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 4,88 - 4,51 (m, 2H), 4,37 - 4,21 (m, 1H), 3,84 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 3,71 (s, 1H), 3,60 -3,46 (m, 1H), 3,30 (d, J = 36,8 Hz), 3H), 2,11 (s, 2H), 1,92-1,76 (m, 2H).

Ejemplo 89: Preparación de (6R) y (6S)-N-(2,4-difluorobencil)-10,11-difluoro-1-hidroxi-2,14-dioxo-2,6,7,14-tetrahidro- 6,13-metanobenzo[b]pirido[2,1-f][1,4,7]oxadiazonina-3-carboxamida (92-1,92-2):

[0610]



Síntesis de 2-amino-4,5-difluorofenol (**92b)**:

[0611] Se añadió lentamente Pd/C al 10 % a una solución de 4,5-difluoro-2-nitrofenol (92a, 20 g, 114,2 mmol) en etanol (200 ml) en atmósfera inerte en un aparato parr y se hidrogenó a 30 psi a temperatura ambiente durante 16 h. El progreso de la reacción se controló por TLC (EtOAc al 30% en éter de petróleo). La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de celite y la capa de celite se lavó con etanol. El filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo bruto tratado con EtOAc al 5% en hexano para dar 2-amino-4,5-difluorofenol (**92b)**. EM (*m/z)* 146,13 $[M+H]^+$.

Síntesis de (4,5-difluoro-2-hidroxifenil)carbamato de terc-butilo (**92c)**:

[0612] Se añadió anhídrido Boc (136,45 mmol, 31,3 ml, 1,5 equivalentes) a una solución agitada de 2-amino-4,5-difluorofenol (**92b)** (90,96 mmol, 13,20 g) en THF (132 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se agitó a 60 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna (usando gel de sílice 100-200, EtOAc al 8 %/hexano como eluyente) para obtener (4,5-difluoro-2-hidroxifenil)carbamato

de terc-butilo (**92c)**. EM (*m/z)* 244,16 $[M+H]^+$.

Síntesis de 7,8-difluoro-3-metileno-3,4-dihidrobenzo[b][1,4]oxazepina-5(2H)-carboxilato de terc-butilo (**92d)**:

[0613] NaH (60 % en aceite, 158,5 mmol, 6,3 g, 2,4 equiv) en una porción a una solución agitada de 3-cloro-2-(clorometil)prop-1-eno (79,5 mmol, 9,2 ml, 1,2 equiv) en DMF (178 ml) a 0 °C. A la mezcla de reacción se añadió gota a gota una solución de (4,5-difluoro-2-hidroxifenil)carbamato de terc-butilo (**92c,** 66,23 mmol, 16,2 g) en THF (162 ml) a 5-10 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó a ta durante 3 h. La mezcla se diluyó con agua fría y se extrajo dos veces con MTBE. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se concentró y se purificó por cromatografía en columna (usando gel de sílice 100-200, eluyente EtOAc al 5 %/hexano) para obtener terc-butil 7,8-difluoro-3-metileno-3,4-dihidrobenzo[b][1,4]oxazepina-5(2H)-carboxilato (**92d)**. EM (*m/z)* 298,24 $[M+H]^+$.

Síntesis de 7,8-difluoro-3-oxo-3,4-dihidrobenzo[b][1,4]oxazepina-5(2H)-carboxilato de terc-butilo (**92e)**:

[0614] Se burbujeó gas ozono a través de una solución de 7,8-difluoro-3-metilen-3,4-dihidrobenzo[b][1,4]oxazepina-5(2H)-carboxilato de terc-butilo (**92d,** 30,45 mmol, 12 g) en DCM (1800 ml) a -78 °C hasta que persistió el color azul. Luego, el oxígeno gaseoso pasó a través de la mezcla de reacción para eliminar el exceso de O_3 hasta que la solución se volvió incolora. A la mezcla de reacción se añadió sulfuro de dimetilo a -78 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó a ta durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna (usando gel de sílice 100-200, EtOAc al 10 %/Hexano) para obtener terc-butil 7,8-difluoro-3-oxo-3,4-dihidrobenzo[b][1,4]oxazepina-5(2H)-carboxilato (**92e)**. ^1H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,52 - 7,47 (m, 1H), 7,26-7,22 (m, 1H), 4,63 (s, 2H), 4,39 (s, 2H), 1,40 (s, 9H).

Síntesis de 3-(bencilamino)-7,8-difluoro-3,4-dihidrobenzo[b][1,4]oxazepina-5(2H)-carboxilato de terc-butilo (**92f)**:

[0615] Bencilamina (53,5 mmol, 5,83 ml, 2 equivalentes) y ácido acético (2,96 ml) se añadieron a una solución agitada de terc-butil 7,8-difluoro-3-oxo-3,4-dihidrobenzo[b][1,4]oxazepina-5(2H)-carboxilato (**92e,** 26,73 mmol, 8 g) en dicloroetano (80 ml) y se agitó a ta durante 30 min. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (53,46 mmol, 11,3 g, 2 equivalentes) en una porción en atmósfera de N_2 y la solución resultante se agitó a ta durante 2 h. La masa de reacción se enfrió a 0 °C y se inactivó con agua fría y se diluyó con diclorometano. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. La capa orgánica combinada se lavó con solución de salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó. El crudo se purificó por columna sobre gel de sílice (malla 100-200) con EtOAc al 20 % en éter de petróleo para dar terc-butil 3-(bencilamino)-7,8-difluoro-3,4-dihidrobenzo[b][1,4]oxazepina-5(2H)-carboxilato (**92f)**. EM (*m/z)* 391,37 $[M+H]^+$.

Síntesis de 3-amino-7,8-difluoro-3,4-dihidrobenzo[b][1,4]oxazepina-5(2H)-carboxilato de terc-butilo (92 **g)**:

[0616] 10 % Pd/C (1,0 g) se añadió lentamente a una solución agitada de 3-(bencilamino)-7,8-difluoro-3,4-dihidrobenzo[b][1,4]oxazepina-5(2H)-carboxilato de terc-butilo (**92f,** 13,3 mmol, 5,2 g) en metanol (52 ml) en atmósfera inerte. La mezcla de reacción se agitó a ta bajo la presión de un globo de gas hidrógeno durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de celite. La capa de celite se lavó con metanol y el filtrado se concentró y purificó por columna sobre gel de sílice (usando gel de sílice 100-200, MeOH al 3 % en DCM), para dar 3-amino-7,8-difluoro-3 de terc-butilo.,4-dihidrobenzo[b][1,4]oxazepina-5(2H)-carboxilato (92 **g)**. EM (*m/z)* 301,15 $[M+H]^+$.

[0617] Se separaron 92 g en enantiómeros individuales mediante HPLC quiral (cromatografía SFC en IG 4,6x100 mm 5 mic eluyendo con EtOH-NH_3 al 15 %, caudal de 3 ml/min, 100 bares, 40 °C, 5 uL) para proporcionar **92g-1** y **92g-2.**

Síntesis de 3-(3-(benciloxi)-5-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-2-(metoxicarbonil)-4-oxopiridin-1(4H)-il)-7,8-difluoro-3,4-dihidrobenzo[b][1,4]oxazepina-5(2H)-carboxilato de terc-butilo (**92i-1)**:

[0618] Una mezcla de 3-amino-7,8-difluoro-3,4-dihidro-2H-1,5-benzoxazepina-5-carboxilato de terc-butilo (**92g-1,** 0,200 g, 0,666 mmol), 3-benciloxi-5-[(2,4-difluorofenil) metilcarbamoil]-4-oxo-pirano-2-carboxilato de metilo (**92h**, 286 mg, 0,666 mmol) y bicarbonato de sodio (559 mg, 6,66 mmol) en agua (10 ml) y MeOH (25 ml) se agitó a ta. Después de 2 horas, la mezcla se concentró, el residuo se diluyó con agua (40 mL) y el producto se extrajo con acetato de etilo (40 mL x 3). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron con sulfato de magnesio y se concentraron. El producto bruto se usó para la siguiente reacción sin purificación adicional, suponiendo un rendimiento del 100 %. EM (*m/z)* 711,95 $[M+H]^+$.

Síntesis de 3-(benciloxi)-1-(7,8-difluoro-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-2-carboxilato de metilo (**92j-1)**:

[0619] A una solución del 3-[3-benciloxi-5-[(2,4-difluorofenil)metilcarbamoil]-2-metoxicarbonil-4-oxo-1-piridil]-7,8-difluoro-3,4-dihidro-2H-1,5-benzoxazepina-5-carboxilato (**92i-1,**0,473 g, 0,665 mmol) en DCM (3 mL) se añadió HCl_4N (4 M, 1,64 mL, 6,57 mmol) en dioxano y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución se concentró y el producto bruto se usó posteriormente sin más purificación. EM (*m/z)* 611,98 $[M+H]^+$.

N-(2,4-difluorobencil)-10,11-difluoro-1-hidroxi-2,14-dioxo-2,6,7,14-tetrahidro-6,13-metanobenzo[b]pirido[2,1-

f][1,4,7]oxadiazonina-3-carboxamida (**92-1**):

[0620] El 3-benciloxi-5-[(2,4-difluorofenil)metilcarbamoil]-1-(7,8- difluoro-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin-3-il)-4-oxo-piridin-2-carboxilato de metilo (**92j-1,**0,406 g, 0,664 mmol) se disolvió en metanol (50 mL). A la solución se añadió DBU (0,505 g, 3,32 mmol) y la solución resultante se agitó a 50 °C. Después de 2 horas, se concentró el crudo. El residuo se disolvió en DCM (1 ml) y se purificó mediante una columna de gel de sílice (40 g) eluyendo con DCM/MeOH para dar 1-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-10,11-difluoro-2,14-dioxo-2,6,7,14-tetrahidro-6,13-metanobenzo[b]pirido[2,1-f][1,4,7]oxadiazonina-3-carboxamida (**92k-1)**. EM (*m/z)* 580,01 $[M+H]^+$.

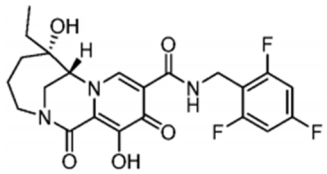
[0621] Después, el producto (**92k -1)** se diluyó en tolueno (5 ml) y se añadió TFA (5 ml). La reacción se agitó durante la noche. La mezcla se concentró, se diluyó en MeOH, se filtró y se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa, eluyendo con 0-100 % de acetonitrilo/agua (0,1 % de TFA) para proporcionar N-[(2,4-difluorofenil)metil]-4,5-difluoro-15-hidroxi-14,17-dioxo-8-oxa-1,11-diazatetraciclo[8.7.1.02,7.011,16]octadeca-2(7),3,5,12,15-pentaeno-13-carboxamida (**92-1)**. EM (*m/z)* 488,38 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,06 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,46 - 7,31 (m, 2H), 7,20 - 7,06 (m, 1H), 7,01 - 6,92 (m, 1H), 6,87 - 6,77 (m, 2H), 4,69 (s, 1H), 4,65 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 4,22 - 4,10 (m, 2H), 4,07 -3,92 (m, 2H).

[0622] 92-2 se hizo de manera similar a **92-1**, usando **92g-2** en lugar de **92g-1.**

[0623] EM (*m/z)* 490,16 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,06 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,46 - 7,32 (m, 2H), 7,02 - 6,92 (m, 1H), 6,87 - 6,72 (m, 2H), 4,77 - 4,56 (m, 4H), 4,21 - 4,09 (m, 2H), 4,08 -3,96 (m, 1H), 3,11 (dd, J = 7,4, 4,9 Hz, 1H).

Ejemplo 90: Preparación de 6S,7R)-6-etil-6,12-dihidroxi-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (93):

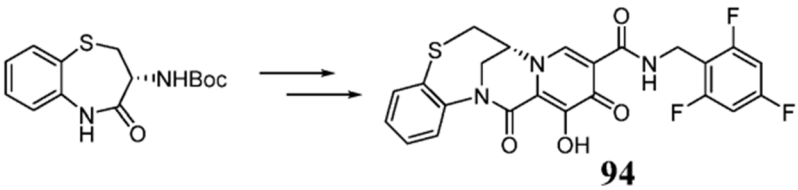
[0624]



[0625] El compuesto del título se sintetizó de manera similar al compuesto 77, usando 3-(benciloxi)-4-oxo-5-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-4H-piran-2-carboxilato de metilo en lugar de 3-(benciloxi)-5-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-4-oxo-4H-piran-2-carboxilato. EM (*m/z)* 466,46 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,46 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,27 - 7,14 (m, 2H), 4,64 - 4,46 (m, 2H), 4,21 (s, 1H), 4,11 (dt, J = 12,8,8,6 Hz, 1H), 3,82 (dd, J = 15,3, 2,9 Hz, 1H), 3,68 (dd, J = 15,2, 1,8 Hz, 1H), 3,14 -2,93 (m, 1H), 1,76 (dt, J = 17,2, 8,5 Hz, 3H), 1,55 (dt, J = 14,3, 6,9 Hz, 2H), 1,09 (dd, J = 14,6, 11,8 Hz, 1H), 0,88 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

Ejemplo 91: Preparación de (6R)-1-hidroxi-2,14-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,6,7,14-tetrahidro-6,13-metanobenzo[b] pirido[2,1-f][1,4,7]tiadiazonina-3-carboxamida (94):

[0626]

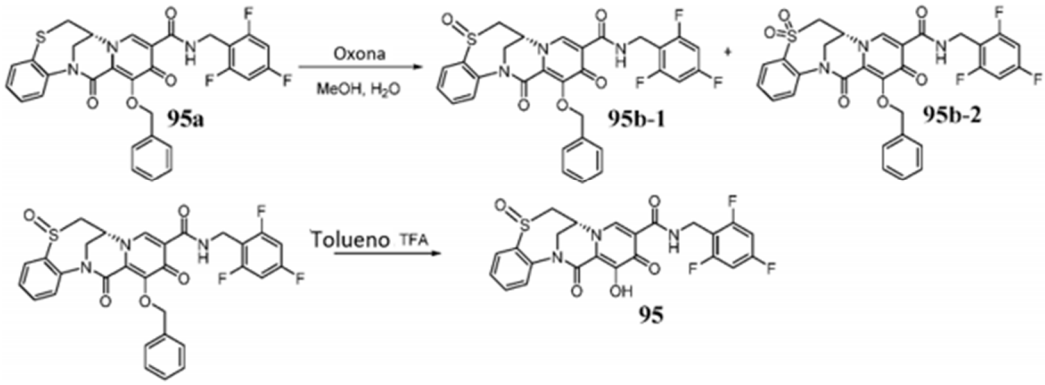


94

[0627] El compuesto del título se preparó de manera similar al compuesto **43-1,** usando (R)-(4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]tiazepin-3-il)carbamato de terc-butilo (Preparación orgánica y procedimientos internacionales, 34(4), 405-415, 2002) en lugar de 6-fluoro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)carbamato (**43c)**. EM *(m/z)* 488,1 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,33 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,54 (ddd, J = 10,7, 7,8,1,4 Hz, 2H), 7,43 - 7,34 (m, 1H), 7,31 (dd, J = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 6,66 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 4,77 (s, 1H), 4,67 (tt, J = 14,5, 7,1 Hz, 2H), 4,29 - 4,12 (m, 2H), 3,39 (dd, J = 15,3,4,5 Hz, 1H), 3,24 (dd, J = 15,3, 6,0 Hz, 1H).

Ejemplo 92: Preparación de (6R)-1-hidroxi-2,14-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,6,7,14-tetrahidro-6,13-metanobenzo[b]pirido [2,1-f][1,4,7]tiadiazonina-3-carboxamida 8-óxido (95):

[0628]



Síntesis de (6R)-1-(benciloxi)-2,14-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,6,7,14-tetrahidro-6,13-metanobenzo[b]pirido[2,1-f][1,4,7]tiadiazonina-3-carboxamida (**95a)**:

[0629] El compuesto del título se preparó de manera similar al compuesto **94** y se aisló como el alcohol protegido con bencilo, antes de la desprotección con TFA.

Síntesis de (6R)-1-(benciloxi)-2,14-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,6,7,14-tetrahidro-6,13-metanobenzo[b]pirido[2,1-f][1,4,7]tiadiazonina-3-carboxamida 8-óxido y (6R)-1-(benciloxi)-2,14-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,6,7,14-tetrahidro-6,13-metanobenzo[b]pirido[2,1-f][1,4,7]tiadiazonina-3-carboxamida 8,8-dióxido (**95b-1** y **95b- 2)**:

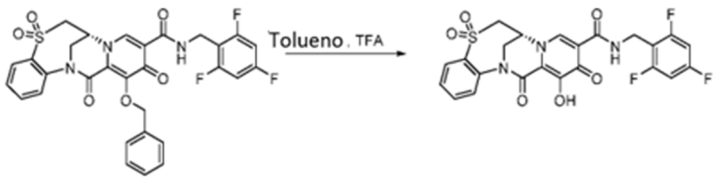
[0630] En la solución de (6R)-1-(benciloxi)-2,14-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,6,7,14-tetrahidro-6,13-metanobenzo[b]pirido[2,1-f][1,4,7]tiadiazonina-3-carboxamida (**95a,** 135 mg, 0,235 mmol) en MeOH (16 mL), se añadió una solución de Oxona (395 mg) en agua (10 ml) a ta. Después de 1 hora, se eliminó el solvente y se extrajo con acetato de etilo (100 ml). Después de eliminar el disolvente, el residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice para proporcionar los compuestos del título (**95b-1** y **95b-2)**. 95b-1: EM (*m/z)* 594,1 $[M+H]^+$; 95b-2: EM (*m/z)* 610,1 $[M+H]^+$.

Síntesis de (6R)-1-hidroxi-2,14-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,6,7,14-tetrahidro-6,13-metanobenzo[b]pirido[2,1-f][1,4,7]tiadiazonina-3-carboxamida 8-óxido **(95):**

[0631] A una solución de (6R)-1-(benciloxi)-2,14-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,6,7,14-tetrahidro-6,13-metanobenzo[b]pirido[2,1-f][1,4,7]tiadiazonina-3-carboxamida 8-óxido (**95a-1,**78 mg, 0,131 mmol) en tolueno (4 ml), se añadió TFA (1 ml) a ta. Después de agitar durante la noche, se eliminaron el disolvente y el exceso de TFA y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título **(95).** EM *(m/z)* 504,1 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,08 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,86 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,66 (dt, J = 11,3, 3,7 Hz, 3H), 7,21 - 7,13 (m, 1H), 7,14 - 7,08 (m, 1H), 6,67 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 5,03 (s, 1H), 4,68 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 4,35 - 4,28 (m, 1H), 3,88 (dd, J = 14,3,4,4 Hz, 1H), 3,39 (dd, J = 14,3, 5,9 Hz, 1H).

Ejemplo 93: Preparación de (6R)-1-hidroxi-2,14-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,6,7,14-tetrahidro-6,13-metanobenzo[b]pirido [2,1-f][1,4,7]tiadiazonina-3-carboxamida 8,8-dióxido (96):

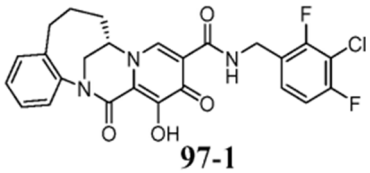
[0632]



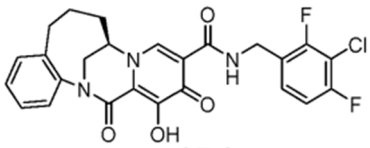
[0633] El compuesto del título se preparó de manera similar al compuesto **95,** usando (6R)-1-(benciloxi)-2,14-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,6,7,14-tetrahidro-6,13-metanobenzo[b]pirido[2,1-f][1,4,7]tiadiazonina-3-carboxamida 8,8-dióxido (**95b-2)** en lugar de (6R)-1-(benciloxi)-2,14-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencilo))-2,6,7,14-tetrahidro-6,13-metanobenzo[b]pirido[2,1-f][1,4,7]tiadiazonina-3-carboxamida 8-óxido (**95b-1)**. EM (*m/z)* 520,1 $[M+H]^+$.1H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,16 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,12 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,66 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,67 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 4,90 (s, 1H), 4,68 (t, J = 4,7 Hz, 2H), 4,48 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 4,15 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 3,89 (s, 2H).

Ejemplo 94: Preparación de (6S)-N-(3-cloro-2,4-difluorobencil)-1-hidroxi-2,15-dioxo-2,6,7,8,9,15-hexahidro-6,14-metanobenzo[e]pirido[1,2-a][1,4]diazecina-3-carboxamida y (6R)-N-(3-cloro-2,4-difluorobencil)-1-hidroxi-2,15-dioxo-2,6,7,8,9,15-hexahidro-6,14-metanobenzo[e]pirido[1,2-a][1,4]diazecina-3-carboxamida (97-1 y 97-2):

[0634]



97-1



97-2

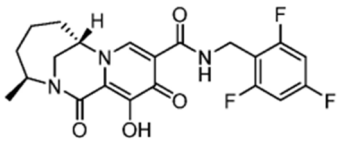
[0635] Los compuestos del título se prepararon de manera similar a los compuestos **80-1** y **80-2,** utilizando 3-(benciloxi)-5-((3-cloro-2,4-difluorobencil)carbamoilo)-4-oxo-4H-piran-2-carboxilato de metilo en lugar de 3-(benciloxi)-4-oxo-5-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-4H-piran-2-carboxilato de metilo.

[0636] 97-1: EM *(m/z)* 500,21 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d_4) δ 8,52 (s, 1H), 7,44 - 7,27 (m, 5H), 7,09 (td, J = 8,7, 1,6 Hz, 1H), 4,77 (s, 1H), 4,67 (s, 2H), 4,50 - 4,39 (m, 1H), 3,95 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 3,17 - 2,94 (m, 2H), 2,59 -2,45 (m, 1H), 2,17 -2,05 (m, 1H), 1,92 (t, J = 9,9 Hz, 2H).

[0637] 97-2: EM *(m/z)* 500,21 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d_4) δ 8,52 (s, 1H), 7,44 - 7,27 (m, 5H), 7,09 (td, J = 8,7, 1,6 Hz, 1H), 4,77 (s, 1H), 4,67 (s, 2H), 4,50 - 4,39 (m, 1H), 3,95 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 3,17 -2,94 (m, 2H), 2,59 -2,45 (m, 1H), 2,17 -2,05 (m, 1H), 1,92 (t, J = 9,9 Hz, 2H).

Ejemplo 95: Preparación de (*3S, 7S)*-12-hidroxi-3-metil-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (98):

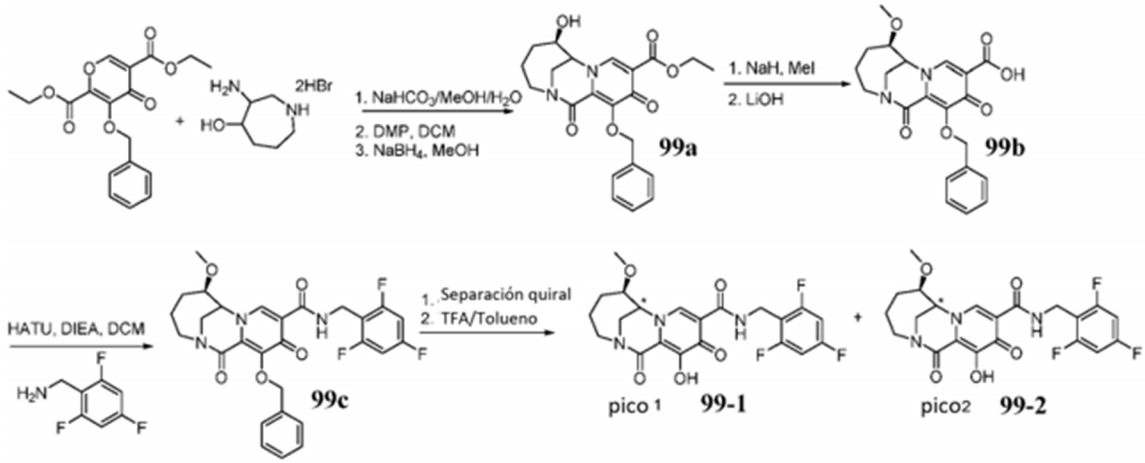
[0638]



[0639] El compuesto del título se sintetizó de manera similar al compuesto **52-1,**utilizando 3-(benciloxi)-4-oxo-5-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-4H-piran-2-carboxilato de metilo en lugar de 3-(benciloxi)-5-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-4-oxo-4H-piran-2-carboxilato. EM *(m/z)* 418,23 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d_4) δ 8,46 (s, 1H), 7,41 (td, J = 8,5, 6,3 Hz, 1H), 7,02 - 6,84 (m, 2H), 4,72 - 4,63 (m, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,60 - 4,52 (m, 1H), 3,75 (t, J = 1,6 Hz, 2H), 2,15 (td, J = 15,7, 14,9, 7,9 Hz, 2H), 1,93 (ddt, J = 18,8,15,6, 4,3 Hz, 1H), 1,74 (ddt, J = 15,3, 7,7, 3,9 Hz, 1H), 1,51 (dt, J = 14,8,11,1 Hz, 1H), 1,27 (d, J = 6,7 Hz, 3H)), 1,22-1,04 (m, 1H). ^{19}F RMN (376 MHz, metanol-d_4) δ -78,28, -113,93 (ddd, J = 15,4, 8,5, 6,7 Hz), -116,86 (q, J = 8,4 Hz).

Ejemplo 96: Preparación de (7S)-12-hidroxi-6-metoxi-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida y (7R)-12-hidroxi-6-metoxi-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (99-1 y 99-2):

[0640]



Síntesis de 12-(benciloxi)-6-hidroxi-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxilato (**99a)**:

[0641] Se preparó 12-(benciloxi)-6-hidroxi-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-etilo-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxilato de manera similar al compuesto **28a,** usando dihidrobromuro de 3-aminoazepan-4-ol en lugar de 1,4-oxazepan-6-amina y 3-(benciloxi)-4-oxo-4H-piran-2,5-dicarboxilato de dietilo en lugar de 3-(benciloxi)-5-((3-cloro-2,4-difluorobencilo))carbamoil)-4-oxo-4H-piran-2-carboxilato de metilo, luego siga la oxidación de DMP y la reducción de $NaBH_4$ (selectivamente) para producir 99a como una mezcla racémica. EM (*m/z)* 413,24 $[M+H]^+$.

Síntesis de ácido 12-(benciloxi)-6-metoxi-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxílico (**99b)**:

[0642] (6R)-12-(benciloxi)-6-hidroxi-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxilato de etilo (**99a,** 255 mg, 0,62 mmol) se disolvió en DMF seco (10 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió NaH (dispersión al 60 % en aceite mineral, 50 mg, 1,24 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 min, antes de añadir yodometano (0,077 ml, 1,24 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 20 min, luego se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante RP-HPLC eluyendo con ACN/agua (con TFA al 0,1 %) para proporcionar 12-(benciloxi)-6-metoxi-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxilato de etilo. Este producto se agitó con LiOH (67 mg, 1,6 mmol) en THF/MeOH/agua (3 ml/2 ml/1 ml). Después de 20 minutos, el pH se ajustó a 3 con ácido clorhídrico 1 N y el producto se extrajo en EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a sequedad para dar el producto del título (**99b)**, que se llevó adelante sin purificación adicional. EM (*m/z)* 399,22 $[M+H]^+$.

Síntesis de 12-(benciloxi)-6-metoxi-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida **(99c):**

[0643] Ácido 12-(benciloxi)-6-metoxi-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxílico (**99b,** 115 mg, 0,29 mmol) y HATU (219 mg, 0,58 mmol) en 5 ml de cloruro de metileno se agitó a temperatura ambiente mientras se añadía lentamente N,N-diisopropiletilamina (0,25 ml, 1,44 mmol), seguido de la adición lenta de (2,4,6-trifluorofenil)metanamina (46,5 mg, 0,29 mmol) en 0,2 ml de DMF. Una vez completada la reacción, la mezcla se repartió entre cloruro de metileno y agua. La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparatoria eluyendo con (MeCN/agua con TFA al 0,1 %) y se liofilizó para proporcionar el compuesto del título (**99c)**. EM (*m/z)* 542,32 $[M+H]^+$.

Síntesis de (7S) y (7R)-12-hidroxi-6-metoxi-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (**99-1** y **99-2)**:

[0644] 12-(benciloxi)-6-metoxi-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida **(98c)** se separó en sus diastereoisómeros individuales mediante cromatografía SFC preparativa en una columna OD-H utilizando el codisolvente EtOH-NH_3. Los enantiómeros separados se disolvieron en 1,5 ml de tolueno y 1,5 ml de TFA y se agitaron a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la concentración, la purificación mediante HPLC preparatoria eluyendo con (MeCN/agua con TFA al 0,1 %) proporcionó los compuestos del título.

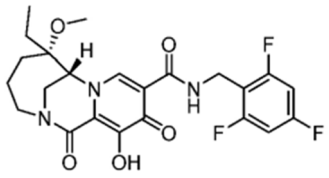
[0645] 99-1: EM *(m/z)* 452,18 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,71 (s, 1H), 10,40 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,20 (q, J = 8,7 Hz, 2H), 4,87 (s, 1H), 4,56 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 4,20 - 4,10 (m, 1H), 3,94 -3,85 (m, 1H), 3,63 (d, J =

15,1 Hz, 1H), 3,53 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 3,33 (s, 1H), 3,12 (dd, J = 13,0, 7,4 Hz, 1H), 1,89 (d, J = 12,3 Hz, 2H), 1,81 (s, 1H), 0,87 (t, J = 12,1 Hz, 1H).

[0646] 99-2: EM *(m/z)* 452,19 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,71 (s, 1H), 10,40 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,28 - 7,15 (m, 2H), 4,87 (s, 1H), 4,56 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 4,20 - 4,08 (m, 1H), 3,90 (dd, J = 15,0, 3,1 Hz, 1H), 3,63 (dd, J = 15,1, 1,7 Hz, 1H)), 3,56 -3,46 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,12 (dd, J = 12,9, 7,3 Hz, 1H), 1,89 (d, J = 12,6 Hz, 2H), 1,86-1,73 (m, 1H), 0,89 (q, J = 12,0 Hz, 1H).

Ejemplo 97: Preparación de (6S,7R)-6-etil-12-hidroxi-6-metoxi-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (100):

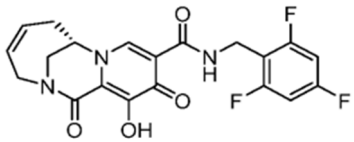
[0647]



[0648] El compuesto del título se preparó de manera similar a los compuestos **99-1** y **99-2** usando (3R,4S)-3-amino-4-etilazepan-4-ol **(77a)** en lugar de 3-aminoazepan-4-ol;dihidrobromuro, estereoisómero confirmado por estructura cristalina. EM (*m/z)* 480,17 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,71 (s, 1H), 10,39 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,19 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 4,53 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 4,49 (s, 1H), 4,20 - 4,06 (m, 1H), 3,74 (t, J = 16,4 Hz, 2H), 3,07 (s, 1H), 2,93 (s, 4H), 1,75 (ddd, J = 46,6, 16,0, 9,3 Hz, 5H), 1,10 (s, 0H), 0,89 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 98: Preparación de (7S)-12-hidroxi-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,6,7,11-tetrahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (101):

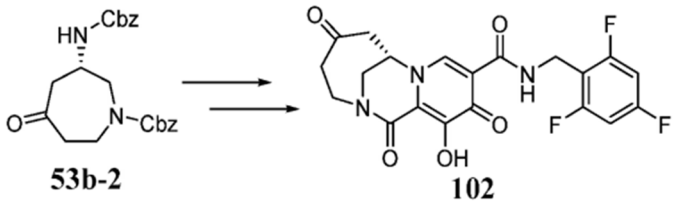
[0649]



[0650] El compuesto del título se preparó de manera similar al compuesto **47-1**, usando metil 3-(benciloxi)-4-oxo- 5-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-4H-piran-2-carboxilato en lugar de metil 3-(benciloxi)-5-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-4-oxo-4H-piran-2-carboxilato. EM (*m/z)* 420,21 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, acetonitrilo-d_3) δ 10,34 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 6,86 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 5,61 (m, 2H), 4,95 (d, J = 18,1 Hz, 1H), 4,77 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,61 (d, J = 4,7 Hz, 2H), 3,89 (m, 1H), 3,83 - 3,65 (m, 2H), 3,03 (dt, J = 16,7, 8,0 Hz, 1H), 2,40 (d, J = 18,6 Hz, 1H).

Ejemplo 99: Preparación de (7S)-12-hidroxi-1,4,11-trioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (102):

[0651]



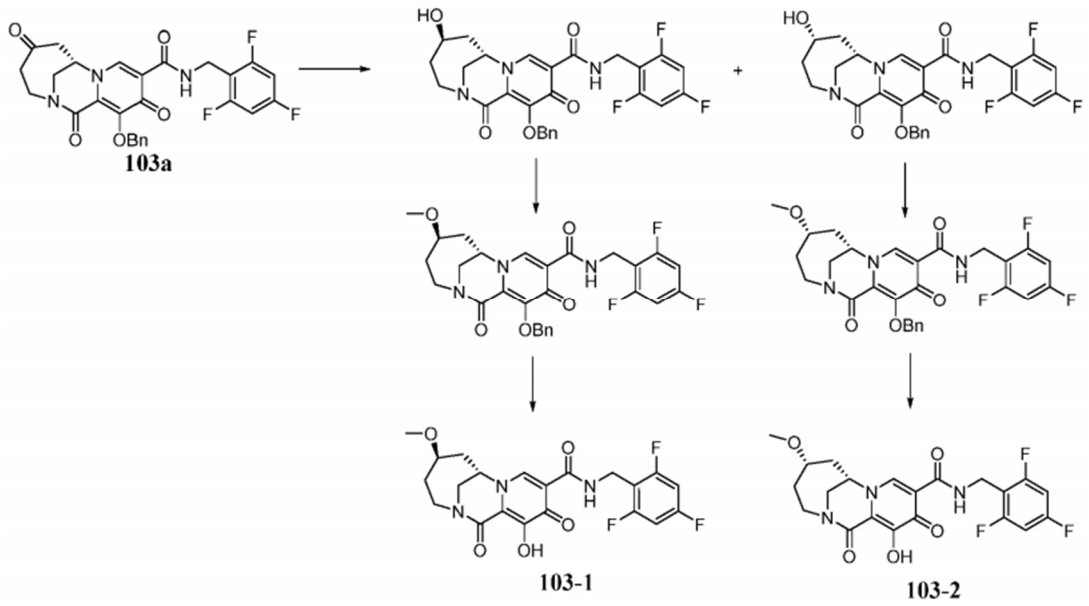
53b-2 **102**

[0652] El compuesto del título se sintetizó usando un procedimiento similar al compuesto **78,** comenzando con bencilo (S)-3-(((benciloxi)carbonil)amino)-5-oxoazepano-1-carboxilato (**53b-2)** en lugar de bencilo (S)-3-(((benciloxi)carbonil)amino)-6-oxoazepano-1-carboxilato (**53b-1)**. EM *(m/z)* 436,25 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, acetonitrilo-d_3) δ 10,29 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,06 - 6,77 (m, 2H), 4,62 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 4,39 (dt, J = 10,6,7,9 Hz, 1H), 4,10 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 3,96 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 3,32 -3,08 (m, 2H), 2,90 -2,44 (m, 4H).

Ejemplo 100: Preparación de (5R,7S)-12-hidroxi-5-metoxi-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida y (5S,7S)-12-hidroxi-5-metoxi-1,11-dioxo-N-

(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (103-1 y 103-2):

[0653]



[0654] (7S)-12-(benciloxi)-1,5,11-trioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (103a) se preparó de manera similar al compuesto **102** y se aisló como alcohol protegido con bencilo, antes de la desprotección con TFA.

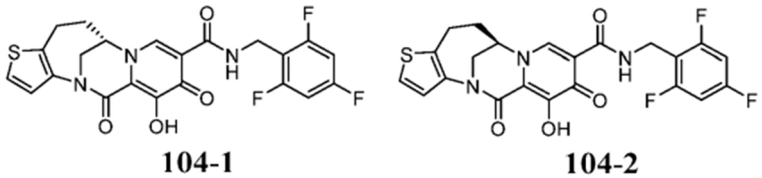
[0655] Los compuestos del título se sintetizaron usando procedimientos secuenciales similares a los compuestos **79b-1** y **79b-2,** seguidos del compuesto 91 comenzando con (7S)-12-(benciloxi)-1,5,11-trioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (**103a)** en lugar de (7S)-12-(benciloxi)-1,4,11-trioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (**79a)**, estereoquímica dibujada arbitrariamente.

[0656] 103-1: EM *(m/z)* 452,22 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, acetonitrilo-d_3) δ 8,39 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,87 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 6,68 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 4,88 - 4,51 (m, 2H), 4,37 - 4,21 (m, 1H), 3,84 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 3,71 (s, 1H), 3,60 -3,46 (m, 1H), 3,30 (d, J = 36,8 Hz, 3H), 2,11 (s, 2H), 1,92-1,76 (m, 2H).

[0657] 103-2: EM *(m/z)* 452,22 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, acetonitrilo-d_3) δ 8,39 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,87 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 6,68 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 4,88 - 4,51 (m, 2H), 4,37 - 4,21 (m, 1H), 3,84 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 3,71 (s, 1H), 3,60 -3,46 (m, 1H), 3,30 (d, J = 36,8 Hz, 3H), 2,11 (s, 2H), 1,92-1,76 (m, 2H).

Ejemplo 101: Preparación de (11S)-6-hidroxi-5,7-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-5,7,12,13-tetrahidro-11H-4,11-metanopirido[1,2-a]tieno[3,2-e][1,4]diazonina-8-carboxamida y (11S)-6-hidroxi-5,7-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-5,7,12,13-tetrahidro-11H-4,11-metanopirido[1,2-a]tieno[3,2-e][1,4]diazonina-8-carboxamida (104-1 y 104-2):

[0658]



[0659] Los compuestos del título se prepararon de manera similar a los compuestos **80-1** y **80-2,** usando (S)-o (R)-(5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[3,2-b]azepin-6-il)carbamato de terc-butilo (resuelto usando SFC (columna AZ-H, 15% MeOH)) en lugar de (S)-o (R)-(1,2,3,4,5,6-hexahidrobenzo[b]azocin-3-il)carbamato de terc-butilo (**80b-1** o **80b-2)**.

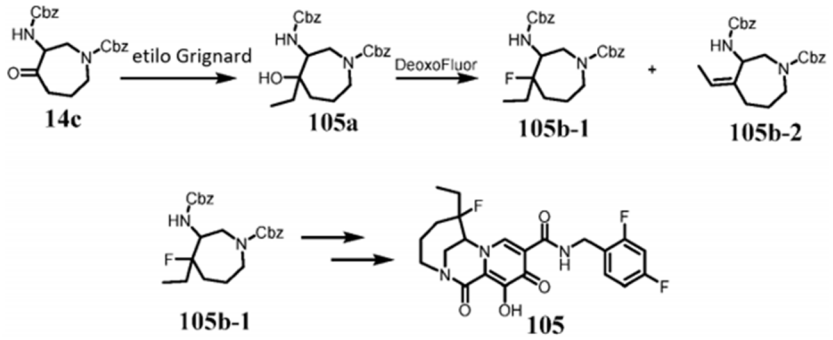
[0660] 104-1: EM *(m/z)* 476,16 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,41 - 10,15 (m, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,34 (d, J =

5,3 Hz, 1H), 7,22 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 7,05 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 4,95 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,14 -3,92 (m, 2H), 3,05 -2,83 (m, 2H), 2,72 -2,55 (m, 2H), 1,86-1,69 (m, 1H).

[0661] 104-2: EM *(m/z)* 476,21 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,52 - 10,09 (m, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,39 - 7,28 (m, 1H), 7,22 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 7,05 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,95 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,13-3,93 (m, 2H), 3,06 - 2,82 (m, 2H), 2,72 -2,55 (m, 2H), 1,87-1,66 (m, 1H).

Ejemplo 102: Preparación de N-(2,4-difluorobencil)-6-fluoro-12-hidroxi-6-metil-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (105):

[0662]



Síntesis de 3-(((benciloxi)carbonil)amino)-4-etil-4-hidroxiazepano-1-carboxilato de bencilo (**105a)**:

[0663] Se añadió (1 M en THF, 5,17 ml, 5,17 mmol) a una solución de 3-(((benciloxi)carbonil)amino)-4-oxoazepano-1-carboxilato de bencilo (14c**,** 820 mg, 2,07 mmol) en THF (10 ml) a 0 °C. La reacción se agitó durante 30 min y se almacenó en el refrigerador durante la noche. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, se agitó durante 1 hora y luego se detuvo con NH_4Cl acuoso saturado. Se extrajo en acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en hexano para proporcionar el producto del título (**105a)**. EM *(m/z)* 427,53 $[M+H]^+$.

Síntesis de 3-(((benciloxi)carbonil)amino)-4-etil-4-fluoroazepano-1-carboxilato de bencilo y (Z)-3-(((benciloxi)carbonil)amino)-4-etilidenazepano-1-carboxilato de bencilo (**105b-1** y **105b-2):**

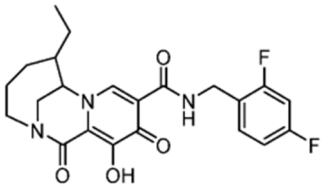
[0664] Los compuestos del título se prepararon de manera similar al compuesto **13a,** usando 3-(((benciloxi)carbonil)amino)-4-etil-4-hidroxiazepano-1-carboxilato de bencilo (**105a)** en lugar de 12-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-6-hidroxi-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (**12a)**, regioquímica de olefina dibujada arbitrariamente. **105b-1:** EM *(m/z)* 429,39 $[M+H]^+$; **105b-2:** 409,88 $[M+H]^+$.

Síntesis de N-(2,4-difluorobencil)-6-etil-6-fluoro-12-hidroxi-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida **(105):**

[0665] El compuesto del título se preparó de manera similar al compuesto **60-1**, usando 3-(((benciloxi)carbonilo)amino)-4-etil-4-fluoroazepano-1-carboxilato de bencilo (**105b-1)** en lugar de (3R,4S)-3-(((benciloxi)carbonil)amino)-4-fluoro-4-metilazepano-1-carboxilato de bencilo (**60b-2)**. EM *(m/z)* 450,15 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,83 (s, 1H), 10,32 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,42 (td, J = 8,7, 6,6 Hz, 1H), 7,25 (ddd, J = 10,6, 9,3, 2,6 Hz, 1H), 7,13-7,03 (m, 1H), 4,81 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 4,63 - 4,48 (m, 2H), 4,17 (q, J = 11,2 Hz, 1H), 3,92 (dd, J = 15,0, 2,6 Hz, 1H), 3,81 (dd, J = 14,9, 1,9 Hz, 1H), 3,17 (dd, J = 13,0, 7,7 Hz, 1H), 2,09 (dd, J = 14,9, 8,0 Hz, 2H), 1,93-1,72 (m, 2H), 1,36 (dd, J = 29,4, 14,4, 7,3 Hz, 1H), 1,26-1,04 (m, 1H), 0,80 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

Ejemplo 103: Preparación de N-(2,4-difluorobencil)-6-etil-12-hidroxi-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (106):

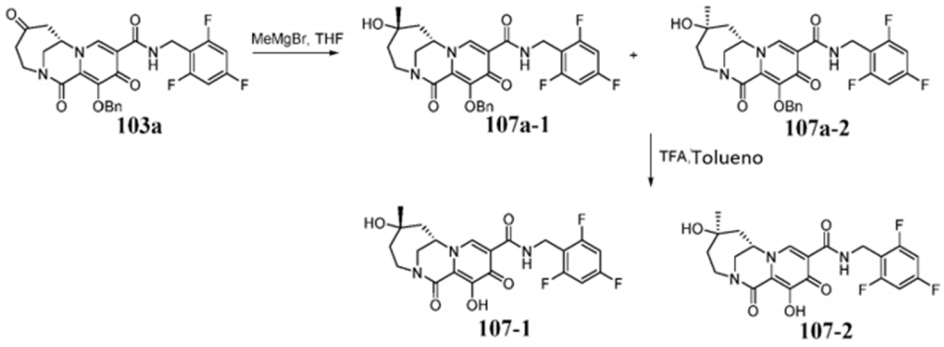
[0666]



[0667] El compuesto del título se preparó de manera similar al compuesto **60-1**, usando (Z)-3-(((benciloxi)carbonil)amino)-4-etilidenazepan-1-carboxilato de bencilo (**105b-2)** en lugar del (3R,4S)-3-(((benciloxi)carbonil)amino)-4-fluoro-4-metilazepano-1-carboxilato de bencilo (**60b-2)**. EM *(m/z)* 432,22 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,40 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,42 (td, J = 8,7, 6,6 Hz, 1H), 7,25 (ddd, J = 10,6, 9,3, 2,6 Hz, 1H), 7,12-7,02 (m, 1H), 4,55 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 4,46 - 4,40 (m, 1H), 4,16 (dt, J = 12,3, 5,8 Hz, 1H), 3,79 (qd, J = 15,0, 2,3 Hz, 2H), 3,04 (dt, J = 13,0, 6,2 Hz, 1H), 1,83 (s, 1H), 1,66 (d, J = 13,4 Hz, 4H), 1,50-1,29 (m, 2H), 0,92 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 104: Preparación de (5S,7S)-5,12-dihidroxi-5-metil-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida y (5R,7S)-5,12-dihidroxi-5-metil-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (107-1 y 107-2):

[0668]



Síntesis de (5S,7S)-12-(benciloxi)-5-hidroxi-5-metil-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida y (5R,7S)-12-(benciloxi)-5-hidroxi-5-metil-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (**107a-1** y **107a-2)**

[0669] A 0 °C, se añadió MeMgBr (1,4 M en THF, 0,124 ml, 0,37 mmol) a (5R,7S)-5,12-dihidroxi-5-metil-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (**103a,** 65 mg, 0,124 mmol) en THF anhidro (3 ml) y agitar d durante 3 horas. La reacción se inactivó con agua y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se concentró y purificó mediante HPLC preparativa, eluyendo con acetonitrilo en agua al 10-60 % (TFA al 0,1 %) para dar los compuestos del título (**107a-1** y **107a-2)** como diastereómeros separados, estereoisómeros asignados especulativamente. EM (*m/z)* 542,17 $[M+H]^+$.

Síntesis de (5S,7S)-5,12-dihidroxi-5-metil-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida y (5R,7S)-5,12-dihidroxi-5-metil-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (**107- 1** y **107-2)**

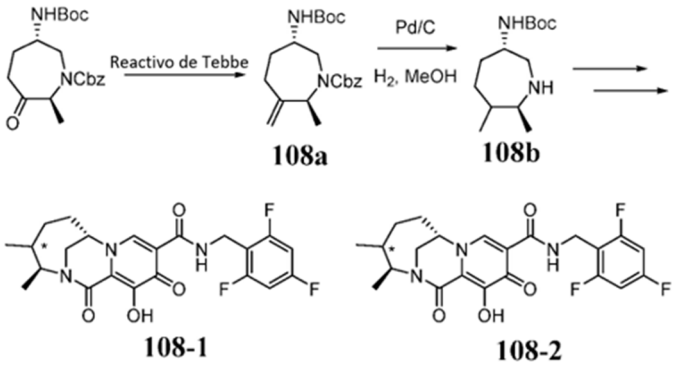
[0670] Se añadió TFA (0,5 ml) a una solución de (5S,7S)-12-(benciloxi)-5-hidroxi-5-metil-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida o (5R,7S)-12-(benciloxi)-5-hidroxi-5-metil-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (**107a-1** o **107a-2,** 3 mg) en tolueno (0,5 ml) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante una hora, se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa, eluyendo con acetonitrilo en agua al 10-60 % (TFA al 0,1 %), para dar los compuestos del título (**107-1** y **107-2)**, estereoisómeros asignados especulativamente.

[0671] 107-1: EM *(m/z)* 452,15 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, acetonitrilo-d_3) δ 10,46 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,00 - 6,78 (m, 2H), 4,61 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 4,56 (m, 1H), 4,19 (td, J = 12,3, 6,6 Hz, 1H), 3,85 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 3,68 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 3,21 (dd, J = 13,2, 7,4 Hz, 1H), 2,26 -2,06 (m, 2H), 2,02 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 1,95-1,79 (m, 1H), 1,22 (s, 3H).

[0672] 107-2: EM *(m/z)* 452,15 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, acetonitrilo-d_3) δ 10,36 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 6,87 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 4,62 (m, 2H), 4,46 - 4,12 (m, 2H), 3,79 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 3,16 (m, 2H), 2,63 (dd, J = 15,9, 9,2 Hz, 1H), 1,94-1,67 (m, 2H), 1,58 (dd, J = 15,9, 4,3 Hz, 1H), 1,24 (s, 3H).

Ejemplo 105: Preparación de (3S,4R,7S)-12-hidroxi-3,4-dimetil-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida y (3S,4S,7S)-12-hidroxi-3,4-dimetil-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (108-1 y 108-2):

[0673]



Síntesis de (2S,6S)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-metil-3-metilenoazepano-1-carboxilato de bencilo (**108a)**:

[0674] A una solución de (2S,6S)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-metil-3-oxoazepano-1-carboxilato de bencilo (240 mg, 0,638 mmol) en THF (10 mL) a 0 °C, se añadió reactivo de Tebbe (6,4 mL, 0,5 M en tolueno). La mezcla de reacción se dejó calentar a ta y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se inactivó añadiendo NaCl sat. $NaHCO_3$ lentamente. La mezcla se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 0-50 %/hexano para dar el compuesto del título **(108a).**

Síntesis de ((3S,7S)-6,7-dimetilazepan-3-il)carbamato de terc-butilo (**108b):**

[0675] Una mezcla de (2S,6S)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-metil-3-metilenazepan-1-carboxilato de bencilo (**108a,** 90 mg, 0,24 mmol) y Pd/C (23,5 mg, 0,22 mmol) en MeOH (5 ml) bajo globo de H_2 se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró, el filtrado se concentró y el residuo se usó posteriormente, sin purificación adicional.

Síntesis de (3S,4R,7S) y (3S,4S,7S)-12-hidroxi-3,4-dimetil-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida **(108-1** y **108-2):**

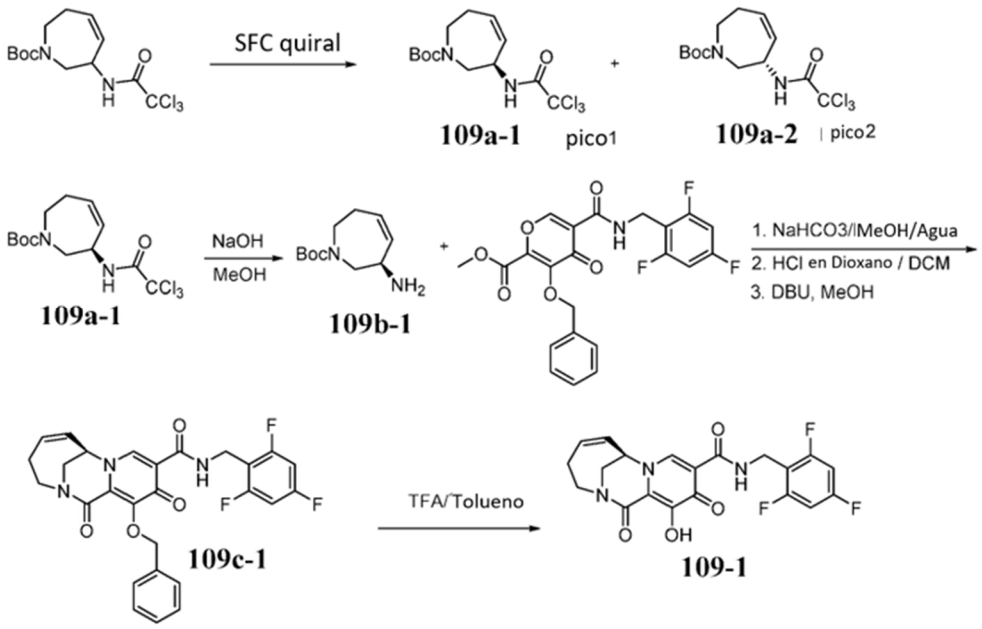
[0676] Los compuestos del título se sintetizaron de manera similar a los compuestos **40-1** y **40-2,** usando ((3S,7S)-6,7-dimetilazepan-3-il)carbamato de terc-butilo (**108b)** en lugar de ((1S,6R)-2-azabiciclo[4.2.1]nonan-4-il)carbamato de terc-butilo **(40e).**

[0677] 108-1: EM *(m/z)* 450,24 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, metanol-d_4) δ 8,43 (s, 1H), 6,89 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 4,66 (s, 3H), 4,19 - 4,01 (m, 1H), 3,89 -3,67 (m, 2H), 2,06 (q, J = 16,0, 15,5 Hz, 2H), 1,74 (h, J = 6,7 Hz, 1H), 1,50 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 1,32 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,29-1,20 (m, 1H), 1,05 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

[0678] 108-2: EM *(m/z)* 450,22 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, metanol-d_4) δ 8,42 (s, 1H), 6,88 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 4,78 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 4,65 (s, 2H), 3,87 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 3,60 (d, J = 14,5 Hz, 1H), 2,59 (s, 1H), 2,06 (q, J = 7,8 Hz, 1H), 1,86-1,68 (m, 1H), 1,48 (t, J = 13,7 Hz, 2H), 1,23 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 0,95 (d, J = 7,1 Hz, 3H).

Ejemplo 106a: Preparación de (7R)-12-hidroxi-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,7,11-tetrahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (109-1):

[0679]



Síntesis de (R)-3-(2,2,2-tricloroacetamido)-2,3,6,7-tetrahidro-1H-azepina-1-carboxilato de terc-butilo **(109a-1)** y (S)-3-(222-tricloroacetamido)-2.3,6,7-tetrahidro-1H-azepina-1-carboxilato de terc-butilo (**109a-2)**:

[0680] 3-(2,2,2-tricloroacetamido)-2,3,6,7-tetrahidro-1H-azepina-1-carboxilato de terc-butilo (preparado según el procedimiento en *Org. Biomol. Chem.,* **2012,** *10,* 8251 - 8259) se separó en sus enantiómeros individuales mediante SFC quiral utilizando la columna CHIRALPAK IG para producir los compuestos del título (**109a-1** y **109a-2)**.

[0681] 109a-1, pico 1: EM *(m/z):* 301,0, 303,0 $[M+H]^+$, ee: 99,66 %.[α]20D = - 110,18 (*c* 0,50, CHCl3). ^{1}H RMN (400 MHz, CDCl3): δ 8,44 (br, 0,65H), 6,80 (br, 0,30H) 5,92-5,67 (m,2H), 4,65-4,55 (m, 1H), 4,13-4,10 (m, 0,68 H), 3,84-3,37 (m, 2,7H), 3,18-3,15 (m, 0,70H), 2,38-2,25 (m, 2H), 1,46 (s, 9H).

[0682] 109a-2, pico 2: EM *(m/z):* 301,0, 302,9 $[M+H]^+$, ee: 97,64 %. [α]20D=+135,94(*c* 0,50, CHCl3). ^{1}H RMN (400 MHz, CDCl3): δ 8,44 (br, 0,65H), 6,80 (br, 0,29H) 5,92-5,67 (m,2H), 4,65-4,55 (m, 1H), 4,13-4,10 (m, 0,70 H), 3,84-3,37 (m, 2,74H), 3,18-3,15 (m, 0,70H), 2,38-2,25 (m, 2H), 1,47 (s, 9H).

Síntesis de (R)-3-amino-2,3,6,7-tetrahidro-1H-azepina-1-carboxilato de terc-butilo **(109b-1):**

[0683] A solución de (R)-3 de terc-butilo-(2,2,2-tricloroacetamido)-2,3,6,7-tetrahidro-1H-azepina-1-carboxilato (**109a-1,**100 mg; 0,28 mmol) en metanol (2 ml) se añadió hidróxido de sodio (1,5 N, 1,9 ml). La mezcla resultante se agitó a 40 °C durante la noche. La mezcla se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para producir el compuesto del título (**109b-1)**. EM *(m/z)* 212,91 $[M+H]^+$.

Síntesis de (7R)-12-(benciloxi)-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,7,11-tetrahidro-3H-2,7-metanopiridor[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida **(109c-1):**

[0684] El compuesto del título se preparó en un método similar al compuesto **10a** en el Ejemplo 9 usando (R)-3-amino -2,3,6,7-tetrahidro-1H-azepina-1-carboxilato de terc-butilo (**109b-1)** en lugar de 3-amino-4-hidroxiazepano-1-carboxilato de *terc*-butilo. EM *(m/z)* 510,47 $[M+H]^+$.

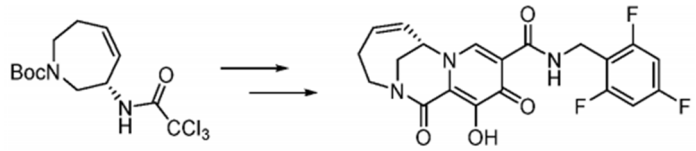
Síntesis de (7R)-12-hidroxi-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,7,11-tetrahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida **(109-1):**

[0685] El compuesto del título se preparó de manera similar al compuesto **11** en el Ejemplo 10 usando (7R)-12-(benciloxi)-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,7,11-tetrahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (**109c-1)** en lugar de 12-(Benciloxi)-6-hidroxi-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (**10a)**. EM *(m/z)* 420,16 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,39 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,28 - 7,15 (m, 2H), 5,85 -5,73 (m, 1H), 5,64 -5,54 (m, 1H), 5,34 (s, 1H), 4,57 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 4,20 (td, J = 12,2, 6,6 Hz, 1H), 4,08 (dd, J = 14,9, 2,5 Hz), 1H), 3,84 -3,75 (m, 1H), 3,29 (dd, J = 12,9, 8,4 Hz, 1H), 2,84 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 2,29 (ddd, J = 15,7, 9,0, 6,4 Hz, 1H).

Ejemplo 106b: Preparación de (7S)-12-hidroxi-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,7,11-tetrahidro-3H-2,7-

metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (109-2):

[0686]

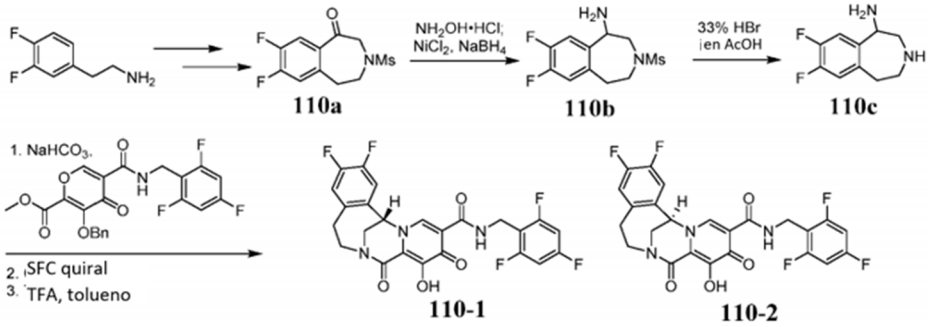


109a-2 **109-2**

[0687] El compuesto del título se preparó de manera similar a **109-1**, usando (S)-3-(2-2-2-tricloroacetamido)-2,3,6,7-tetrahidro-1H-azepina-1-carboxilato de terc-butilo (**109a-2)** en lugar de (R)-3-(2,2, 2-tricloroacetamido)-2,3,6,7-tetrahidro-1H-azepina-1-carboxilato de terc-butilo **(109a-1).** EM *(m/z)* 420,14 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,39 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,22 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 5,85 -5,74 (m, 1H), 5,64 -5,54 (m, 1H), 5,34 (s, 1H), 4,57 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 4,20 (td, J = 12,1, 6,5 Hz, 1H), 4,08 (dd, J = 14,9, 2,5 Hz, 1H), 3,84 -3,75 (m, 1H), 3,29 (dd, J = 12,9, 8,4 Hz, 1H), 2,90 -2,80 (m, 1H), 2,29 (ddd, J = 15,7, 9,1, 6,6 Hz, 1H).

Ejemplo 107: Preparación de (13S)-10,11-difluoro-4-hidroxi-3,5-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-3,5,8,13-tetrahidro-7H-6,13-metanobenzo[g]pirido[1,2-a][1,4]diazonina-2-carboxamida y (13R)-10,11-difluoro-4-hidroxi-3,5-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-3,5,8,13-tetrahidro-7H-6,13-metanobenzo[g]pirido[1,2-a][1,4]diazonina-2-carboxamida (110-1 y 110-2):

[0688]



110a **110b** **110c** **110-1** **110-2**

Síntesis de 7,8-difluoro-3-(metilsulfonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-1-ona (**110a)**:

[0689] El compuesto del título se sintetizó en un de manera similar al compuesto 63d, usando 2-(3,4-difluorofenil)etano-1-amina en lugar de 2-feniletano-1-amina, y cloruro de metanosulfonilo en lugar de cloruro de *p*-toluenosulfonilo.

Síntesis de 7,8-difluoro-3-(metilsulfonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-1-amina (**110b)**:

[0690] A una suspensión agitada de 7,8-difluoro-3-(metilsulfonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-1-ona (**110a,** 0,189 g, 0,687 mmol) en MeOH (7 ml) se añadió NaOAc (0,225 g, 2,75 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (0,143 g, 2,06 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a reflujo durante la noche. La solución resultante se concentró y se añadieron $NaHCO_3$ (ac) saturado y EtOAc. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2x). La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró.

[0691] El residuo bruto se disolvió en MeOH (6 ml) y se añadió cloruro de níquel (II) (0,174 g, 1,34 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a -15 °C y se añadió en porciones $NaBH_4$ (0,374 g, 9,87 mmol) durante un período de 2 h. La mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se agitó. La solución se concentró para eliminar la mayor parte del MeOH y el residuo resultante se extrajo con DCM (3x). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para producir el compuesto del título (**110b)**, que se usó en el siguiente paso sin más purificación. EM (*m/z)* 276,97 $[M+H]^+$.

Síntesis de 7,8-difluoro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-1-amina (**110c)**:

[0692] Una solución de 7,8-difluoro-3-(metilsulfonilo)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-1-amina (**110b,** 0,157 g, 0,568 mmol) en HBr al 33 % en AcOH (1,99 ml, 11,4 mmol) se calentó a 90 °C toda la noche en un tubo sellado. Después de enfriar a temperatura ambiente, se quitó la tapa y se concentró la suspensión. El residuo se alcalinizó con NaOH 1 M y se extrajo con DCM (3x). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y concentraron para dar el

compuesto del título (**110c)**, que se usó sin más purificación. EM *(m/z)* 198,96 $[M+H]^+$.

Síntesis de (13S) y (13R)-10,11-difluoro-4-hidroxi-3,5-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-3,5,8,13-tetrahidro-7H-6,13-metanobenzo[g]pirido[1,2-a][1,4]diazonina-2-carboxamida (**110-1** y **110-2)**:

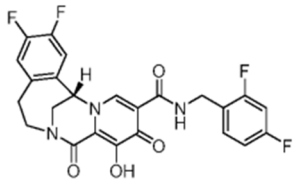
[0693] Los compuestos del título se prepararon de manera similar a compuestos **63-1** y **63-2,** usando 7,8-difluoro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-1-amina **(110c)** en lugar de 2,3,4,5-dihidrobromuro de tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-1-amina. La separación quiral se llevó a cabo usando SFC preparativa (IB, MeOH al 35 % que contenía dietilamina al 0,1 %) antes de la desprotección con bencilo.

[0694] 110-1, pico 1: EM *(m/z)* 506,18 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,36 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 9,03 (s, 1H), 7,40 (dd, J = 11,9, 8,3 Hz, 1H), 7,34 - 7,11 (m, 3H), 5,93 (s, 1H), 4,60 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 4,43 (dd, J = 15,2, 2,8 Hz, 1H), 4,27 (td, J = 12,6, 5,6 Hz, 1H), 3,99 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 3,60 -3,56 (m, 1H), 3,40 -3,38 (m, 1H), 2,88 (dd, J = 15,4, 5,5 Hz, 1H). ^{19}F RMN (376 MHz, DMSO-d_6) δ -109,23 (ddd, J = 15,6, 9,4,6,2 Hz), -112,53 (t, J = 7,2 Hz), - 138,95 (ddd, J = 23,7, 11,8,8,1 Hz), -140,25 (ddd, J = 21,3, 11,9, 8,3 Hz).

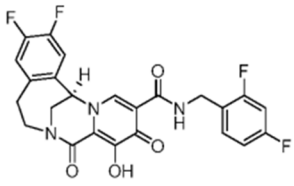
[0695] 110-2, pico 2: EM *(m/z)* 506,17 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,36 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 9,03 (s, 1H), 7,40 (dd, J = 11,9, 8,3 Hz, 1H), 7,31 - 7,16 (m, 3H), 5,93 (s, 1H), 4,60 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 4,43 (dd, J = 15,4, 2,7 Hz, 1H), 4,27 (td, J = 12,6, 5,5 Hz, 1H), 3,99 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 3,56 -3,50 (m, 1H), 3,40 (dd, J = 12,7, 7,2 Hz, 1H), 2,88 (dd, J = 15,4, 5,4 Hz, 1H). ^{19}F RMN (376 MHz, DMSO-d_6) δ -109,23 (ddd, J = 15,5, 9,3, 6,2 Hz), -112,54 (t, J = 7,5 Hz), -138,96 (ddd, J = 23,5, 11,8,8,1 Hz), -140,26 (ddd, J = 23,8,12,1, 8,4 Hz).

Ejemplo 108: Preparación de (13S)-N-(2,4-difluorobencil)-10,11-difluoro-4-hidroxi-3,5-dioxo-3,5,8,13-tetrahidro-7H-6,13-metanobenzo[g]pirido[1,2-a][1,4]diazonina-2-carboxamida y (13R)-N-(2,4-difluorobencil)-10,11-difluoro-4-hidroxi-3,5-dioxo-3,5,8,13-tetrahidro-7H-6,13-metanobenzo[g]pirido[1,2-a][1,4]diazonina-2-carboxamida (**111-1 y 111-2):**

[0696]



111-1



111-2

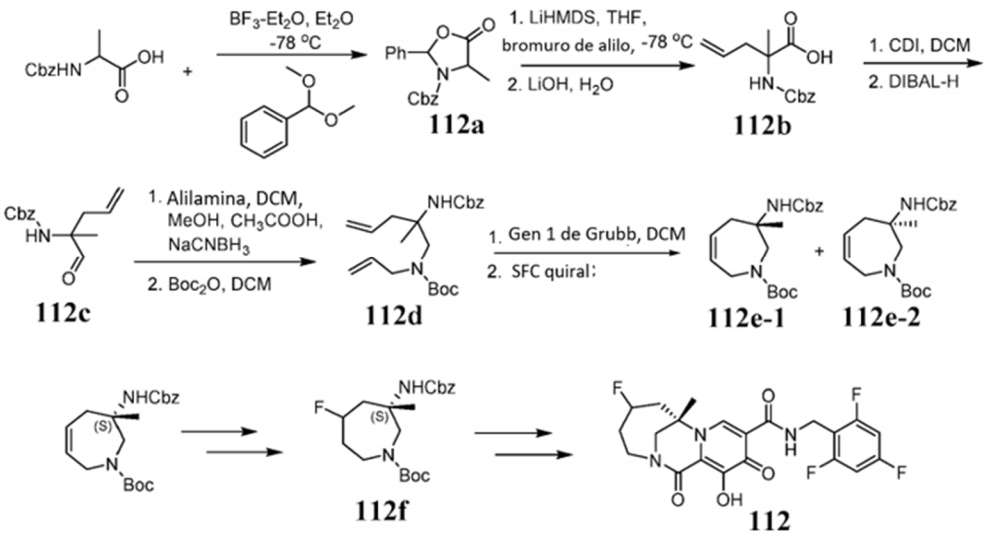
[0697] Los compuestos del título se prepararon de manera similar a los compuestos **110-1** y **110-2,** utilizando 3-(benciloxi)-5-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-4-oxo-4H-piran-2-carboxilato de metilo en lugar de 3-(benciloxi)-4-oxo-5-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-4H-piran-2-carboxilato de metilo.

[0698] 111-1, pico 1: EM *(m/z)* 488,18 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,33 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 9,05 (s, 1H), 7,55 - 7,35 (m, 2H), 7,33 - 7,19 (m, 2H), 7,09 (td, J = 8,5, 1,7 Hz, 1H), 5,96 (s, 1H), 4,67 - 4,51 (m, 2H), 4,44 (dd, J = 15,2, 2,7 Hz, 1H), 4,28 (td, J = 12,5, 5,5 Hz, 1H), 4,01 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 3,56 (dt, J = 21,1, 10,3 Hz, 1H), 3,41 (dd, J = 12,6,7,2 Hz, 1H), 2,89 (dd, J = 15,4, 5,4 Hz, 1H). ^{19}F RMN (376 MHz, DMSO-d_6) δ -112,30 (ddd, J = 15,8,8,9, 6,9 Hz), -114,93 (q, J = 8,9 Hz), -138,95 (ddd, J = 23,7, 11,8,8,0 Hz), -140,25 (ddd, J = 21,4, 11,9, 8,4 Hz).

[0699] 111-2, pico 2: EM *(m/z)* 488,17 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,33 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 9,05 (s, 1H), 7,53 - 7,35 (m, 2H), 7,34 - 7,20 (m, 2H), 7,09 (td, J = 8,4, 2,7 Hz, 1H), 5,96 (s, 1H), 4,67 - 4,50 (m, 2H), 4,44 (dd, J = 15,2, 2,7 Hz, 1H), 4,28 (td, J = 12,5, 5,5 Hz, 1H), 4,01 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 3,55 -3,49 (m, 1H), 3,41 (dd, J = 12,6,7,2 Hz, 1H), 2,89 (dd, J = 15,4, 5,4 Hz, 1H). ^{19}F RMN (376 MHz, DMSO-d_6) δ -112,30 (p, J = 7,6 Hz), -114,93 (q, J = 8,6 Hz), -138,95 (ddd, J = 23,7, 11,9, 8,2 Hz), -140,25 (ddd, J = 21,2, 11,7, 8,3 Hz).

Ejemplo 109: Síntesis de (7S)-5-fluoro-12-hidroxi-7-metil-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (112):

[0700]



Síntesis de 4-metil-5-oxo-2-feniloxazolidina-3-carboxilato de bencilo **(112a)**:

[0701] ((Benciloxi)carbonil)alanina (380 g, 1,69 mol, 1,0 eq) y (dimetoximetil)benceno (386,2 g, 2,54 mol, 1,5 eq) se disolvió en Et_2O (3,8 L) y se enfrió a -78 °C en Ar (g), y se añadió gota a gota una solución de BF3-Et_2O (2161 g, 15,22 mol, 9,0 eq). Una vez completada la adición, la mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 12 h. Luego, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se aq. Se añadió gota a gota solución de $NaHCO_3$ (7,6 l). La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (2 x 2 l). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se concentraron para dar el producto bruto, que se purificó en una columna de gel de sílice (eluyendo con éter de petróleo: acetato de etilo = 10:1) para dar el compuesto del título **(112a).** EM (*m/z)*: 334,20 $[M+Na]^+$.

Síntesis de ácido 2-(((benciloxi)carbonil)amino)-2-metilpent-4-enoico **(112b):**

[0702] 4-metil-5-oxo-2-feniloxazolidina-3-carboxilato de bencilo (**112a,** 491 g, 1,58 mol, 1,0 eq) y bromuro de alilo (248,0 g, 2,05 mol, 1,3 eq) se disolvieron en THF/HMPA (4:1, 4,9 L), se enfriaron a -78 °C en Ar (g) y se disolvió una solución de LiHMDS (1 M, 3154 mL, 2,0 eq) se añadió gota a gota. Después de la adición, la mezcla se dejó en agitación a -78 °C durante 2 h. Se añadieron H_2O (1,2 L) y LiOH H_2O (132,5 g, 3,16 mol, 2,0 eq), y la mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 12 h. Entonces ac. Se añadió gota a gota solución de $NaHCO_3$ (2,5 l). La mezcla resultante se extrajo con MTBE (3 x 500 ml). Los extractos orgánicos se descartaron y la capa acuosa se ajustó a pH = 2 con HCl 2 N, se extrajo con MTBE (1 L 3 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para dar el producto bruto, que se purificó en una columna de gel de sílice (eluyendo con éter de petróleo: acetato de etilo = 5:1) para dar el compuesto del título (**112b)**. EM *(m/z):* 264,10 $[M+H]^+$.

Síntesis de (2-metil-1-oxopent-4-en-2-il)carbamato de bencilo **(112c):**

[0703] Ácido 2-(((Benciloxi)carbonil)amino)-2-metilpent-4-enoico (**112b,** 213 g, 809,0 mmol, 1,0 eq) se disolvió en DCM (2,1 L) y se enfrió a 0 °C bajo Ar (g), y se añadió en porciones CDI (144,3 g, 889,8 mmol, 1,1 eq). La mezcla se dejó en agitación a 0 °C durante 1,5 h, luego se enfrió a -30 °C y se añadió gota a gota DIBAL-H (3,4 L, 3,4 mol, 4,2 eq). Después de la adición, la mezcla se dejó en agitación a -30 °C durante 2 h antes de apagarla cuidadosamente con H_2O (64 ml), solución acuosa al 15 % de H_2O. NaOH (64 mL) y H_2O (108 mL) gota a gota a -30 °C. Se retiró el baño de enfriamiento y se agitó la mezcla durante 10 min. Se añadió Na_2SO_4 (1300 g) y se agitó durante 10 min, se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante una columna de gel de sílice (eluida con éter de petróleo: acetato de etilo = 30:1 a 5:1) para dar el compuesto del título (**112c)**. EM (m/z): 248,10 $[M+H]^+$.

Síntesis de terc-butil alil(2-(((benciloxi)carbonil)amino)-2-metilpent-4-en-1-il)carbamato (112d):

[0704] A una solución de bencilo (2-metil- Se añadió alilamina (136 g, 2,37 mol, 17 eq) y $MgSO_4$ (67,5 g, 561 mmol, 4,0 eq) bajo Ar (g). Luego, la mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo resultante se disolvió en MeOH (1,4 L) y se añadieron AcOH (31,4 g, 168,3 mmol, 1,2 eq) y $NaBH_3CN$ (12,37 g, 196,3 mmol, 1,4 eq). La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 3 h, luego se aq. Se añadió solución de $NaHCO_3$ (1,4 l) y se extrajo con EtOAc (3 x 600 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío para dar (1-(alilamino)-2-metilpent-4-en-2-il)carbamato de bencilo, que se usó directamente en el siguiente paso sin mayor purificación. EM (*m/z)*: 289,20 $[M+H]^+$.

[0705] El residuo (43 g, 149,3 mmol, 1,0 eq) se disolvió en DCM (900 ml) y se añadió Boc_2O (85,3 g, 224 mmol, 1,5 eq)

a 0 °C, seguido de Et_3N (22,6 g, 224 mmol, 1,5 eq) y DMAP (1,82 g, 14,9 mmol, 0,1 eq). Después de la adición, la mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se lavó con salmuera (700 mL x 2). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se concentró y se purificó en una columna de gel de sílice (eluyendo con heptano:acetato de etilo = 50:1) para dar el compuesto del título **(112d).** EM *(m/z):* 411,20 $[M+Na]^+$.

Síntesis de (S) y (R)-3-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-metil-2,3,4,7-tetrahidro-1H-azepina-1-carboxilato de terc-butilo **(112e- 1** y **112e-2):**

[0706] A una solución de terc-butil alil(2-(((benciloxi)carbonil)amino)-2-metilpent-4-en-1-il)carbamato (**112d,** 28 g, Se añadieron 72,2 mmol, 1,0 eq) en DCM (850 ml) de dicloruro de bis(triciclohexilfosfina) bencilidina rutenio (IV) (5,33 g, 6,5 mmol, 0,09 eq). La mezcla de reacción se calentó a 40 °C y se agitó durante 3 h. La reacción se concentró, se diluyó con DCM y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con heptano:acetato de etilo = 5:1) para dar el compuesto del título como una mezcla de enantiómeros. EM (*m/z)*: 361,20 $[M+H]^+$.

[0707] Los dos enantiómeros se separaron mediante SFC quiral usando una columna IG-3 y eluyendo con DEA al 0,1 % en IPA/CO_2 = 20:80 para dar los compuestos del título (**112e-1** (primer compuesto eluido) y **112e-2** (segundo compuesto de elución)). EM (*m/z)*:361,20 $[M+H]^+$. EE: 96,66%.

Síntesis de *(3S)*-3-(((benciloxi)carbonil)amino)-5-fluoro-3-metilazepano-1-carboxilato de terc-butilo (**112f)**:

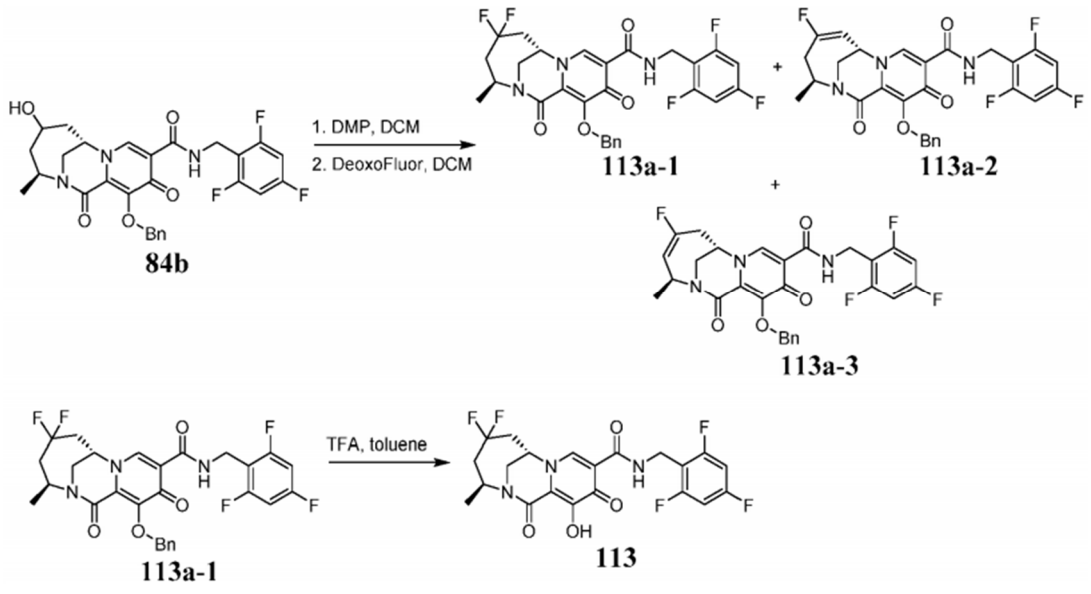
[0708] El compuesto del título se sintetizó de manera similar a los compuestos **53d-1** y **53d-2,** utilizando (S)-3-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-metil-2,3,4,7-tetrahidro-1H-azepina-1-carboxilato de terc-butilo (**112e-1)** (enantiómero único, estereoquímica asignada arbitrariamente) en lugar de (S)-3-(((benciloxi)carbonil)amino)-2,3,4,7-tetrahidro-1Hazepina-1-carboxilato de bencilo. EM (*m/z)*: 380,7 $[M+H]^+$ (**42e-1)**.

Síntesis de (7S)-5-fluoro-12-hidroxi-7-metil-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida **(112):**

[0709] El producto del título se preparó de manera similar al compuesto **27,** usando terc-butilo (3S)-3-(((benciloxi)carbonil)amino)-5-fluoro-3-metilazepano-1-carboxilato **(112f)** en lugar de terc-butilo (2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[b]azepin-3-il)carbamato y 3-(benciloxi)-4-oxo-5-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-4H-piran-2-carboxilato de metilo en lugar de metilo 3-(benciloxi)-5-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-4-oxo-4H-piran-2-carboxilato. EM *(m/z):* 454,30 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, acetonitrilo-d_3) δ 10,38 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 6,86 (dd, J = 9,1, 8,0 Hz, 2H), 4,97 - 4,74 (m, 1H), 4,62 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 4,39 (dt, J = 13,6, 6,8 Hz, 1H), 3,84 -3,61 (m, 2H), 3,26 -3,15 (m, 1H), 2,48-2,06 (m, 4H), 1,74 (s, 3H).

Ejemplo 110: Preparación de (3S,7S)-5,5-difluoro-12-hidroxi-3-metil-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (113):

[0710]



Síntesis de (3S,7S)-12-(benciloxi)-5,5-difluoro-3-metil-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopindo[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida, (3S,7S)-12-(benciloxi)-5-fluoro-3-metil-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,7,11-tetrahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida y (3S,7S)-12-(benciloxi)-5-

fluoro-3-metil-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,6,7,11-tetrahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (**113a-1,113a-2** y **113a-3**):

[0711] DMP (86,4 mg, 0,204 mmol) se añadió a una solución de (3S,7S)-12-(benciloxi)-5-hidroxi-3-metil-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (**84b,** 92 mg, 0,170 mmol) en DCM (2 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se agitó durante 17 horas. La mezcla se concentró hasta sequedad, se diluyó con EtOAc (10 ml) y se lavó con solución sat. $NaHCO_3$ (10 mL) y $Na_2S_2O_3$ (IN, 10 mL). Este proceso de dos lavados se repitió tres veces y la fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para dar (3S,7S)-12-(benciloxi)-3-metil-1,5,11-trioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida, que se llevó adelante sin más purificación. EM (*m/z)*: 540,12 $[M+H]^+$.

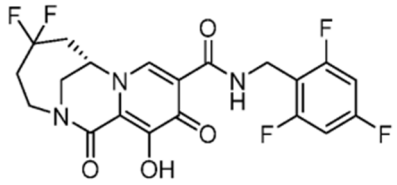
[0712] El producto (90 mg, 0,167 mmol) se disolvió en DCM (2 ml) a ta. Se añadió gota a gota DeoxoFluor (442 mg, 2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 17 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (10 ml) y se trató con solución sat. $NaHCO_3$ (10 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La fase orgánica se separó, se concentró y el residuo se purificó con gel de sílice eluido con 0-100 % de EtOAc/heptano para proporcionar los productos del título (**113a-1,113a-2** y **113a-3)**, la regioquímica de olefina asignada arbitrariamente. **113a-1:** EM (*m/z)*: 562,20 $[M+H]^+$; **113a-2:** EM *(m/z):* 542,14 $[M+H]^+$; **113a-3:** EM *(m/z):* 542,14 $[M+H]^+$.

Síntesis de (3S,7S)-5,5-difluoro-12-hidroxi-3-metil-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida **(113):**

[0713] El compuesto del título se preparó de manera similar al compuesto **28,** usando (3S,7S)-12-(benciloxi)-5,5-difluoro-3-metil-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (**113a-1)** en lugar de (7S)-12-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencilo)-1,11-dioxo-1,3,4,6,7,11-hexahidro-2,7-metanopirido[1,2-d][1,4,7]oxadiazonina-10-carboxamida **(28a).** EM (*m/z)*: 472,20 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,95-10,58 (br, 1H), (10,36 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,21 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 4,88 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,54 (dt, J = 24,1, 8,0 Hz, 3H), 3,99 (dd, J = 15,0, 1,6 Hz, 1H), 3,81 (dd, J = 15,0, 2,8 Hz, 1H), 2,72 -2,35 (m, 4H), 1,20 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

Ejemplo 111: Preparación de (7S)-5,5-difluoro-12-hidroxi-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4[diazonina-10-carboxamida (114):

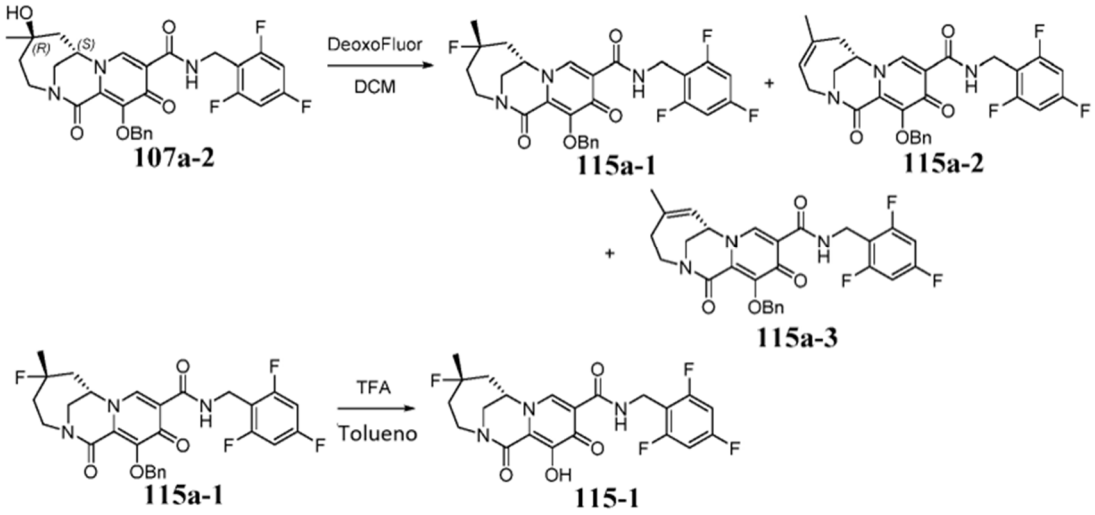
[0714]



[0715] El compuesto del título se preparó de manera similar a 113, usando (7S)-12-(benciloxi)-1,5,11-trioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (103a) en lugar de (3S,7S)-12-(benciloxi)-3-metil-1,5,11-trioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida **(113a- 1).** EM (m/z): 458,22 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, acetonitrilo-d_3) δ 10,32 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 6,86 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 4,78 - 4,49 (m, 3H), 4,31 (dt, J = 14,7, 7,9 Hz, 1H), 3,98 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 3,78 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 3,23 (dd, J = 13,6, 6,5 Hz, 1H), 2,70-2,00 (m, 4H).

Ejemplo 112a: Preparación de (5S,7S)-5-fluoro-12-hidroxi-5-metil-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (115-1):

[0716]



Síntesis de (5S,7S)-12-(benciloxi)-5-fluoro-5-metil-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida, (7S)-12-(benciloxi)-5-metil-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,6,7,11-tetrahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida y (7S)-12-(benciloxi)-5-metil-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,7,11-tetrahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida **(115a-1,115a-2** y **115a-3)**:

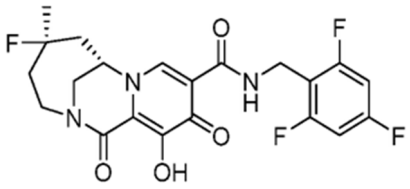
[0717] Se añadió deoxo-fluor (0,022 ml, 2 eq.) a una solución de (5R,7S)-12-(benciloxi)-5-hidroxi -5-metil-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (**107a-2,** 32 mg, 0,006 mmol) en DCM (1 ml) a 0 °C y se agitó durante 90 min. La reacción se inactivó con agua, se diluyó con EtOAc y se lavó con solución sat. solución de $NaHCO_3$. La capa orgánica se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa, eluyendo con acetonitrilo en agua al 10-60 % (TFA al 0,1 %) para dar los compuestos del título **(115a-1,115a-2** y **115a-3)**. 115a-1: EM *(m/z)* 544,18 $[M+H]^+$; 115a-2: EM *(m/z)* 524,15 $[M+H]^+$; 115a-3: EM *(m/z)* 524,15 $[M+H]^+$.

Síntesis de (5S,7S)-5-fluoro-12-hidroxi-5-metil-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida **(115-1):**

[0718] Se añadió TFA (0,5 ml) a una solución de (5S, 7S)-12-(benciloxi)-5-fluoro-5-metil-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida **(115a-1,** 3 mg) en tolueno (0,5 ml) a temperatura ambiente y se agitó durante una hora. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa, eluyendo con acetonitrilo al 10-60 % (TFA al 0,1 %) en agua (TFA al 0,1 %) para proporcionar el compuesto del título **(115-1).** EM *(m/z)* 454,22 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, acetonitrilo-d_3) δ 10,31 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 6,96 - 6,80 (m, 2H), 4,62 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 4,36 - 4,22 (m, 1H), 3,91 (m, 2H), 3,17 (ddd, J = 13,9, 11,5, 4,4 Hz, 1H), 2,97-2,78 (m, 1H), 2,23 -2,00 (m, 1H), 2,00-1,90 (m, 2H), 1,83 (ddd, J = 37,1, 16,5, 4,0 Hz, 1H), 1,40 (d, J = 22,5 Hz, 3H).

Ejemplo 112b: Preparación de (5R,7S)-5-fluoro-12-hidroxi-5-metil-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (115-2):

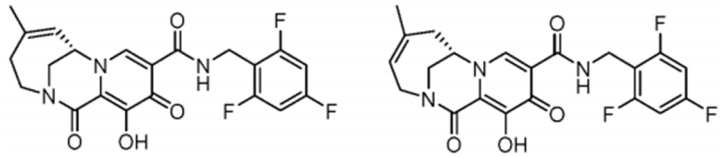
[0719]



[0720] El compuesto del título se preparó de manera similar al compuesto **115-1**, usando (5S,7S)-12-(benciloxi)-5-hidroxi-5-metil-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida **(107a-1)** en lugar de (5R,7S)-12-(benciloxi)-5-hidroxi-5-metil-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida **(107a-2).** EM *(m/z)* 454,22 $[M+H]^+$ 1H RMN (400 MHz, acetonitrilo-d_3) δ 8,38 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 6,87 (t, J = 8,5 Hz, 1H). 6,68 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 4,93 - 4,73 (m, 1H), 4,62 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 4,53 - 4,12 (m, 2H), 3,90 (m, 1H), 3,21 -3,06 (m, 1H), 2,91 (m, 1H), 2,11 (m, 4H), 1,41 (dd, J = 22,4,6,7 Hz, 3H).

Ejemplo 113: Preparación de (7S)-12-hidroxi-5-metil-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,6,7,11-tetrahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida y (7S)-12-hidroxi-5-metil-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,7,11-tetrahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (116-1 y 116-2):

[0721]



116-1 **116-2**

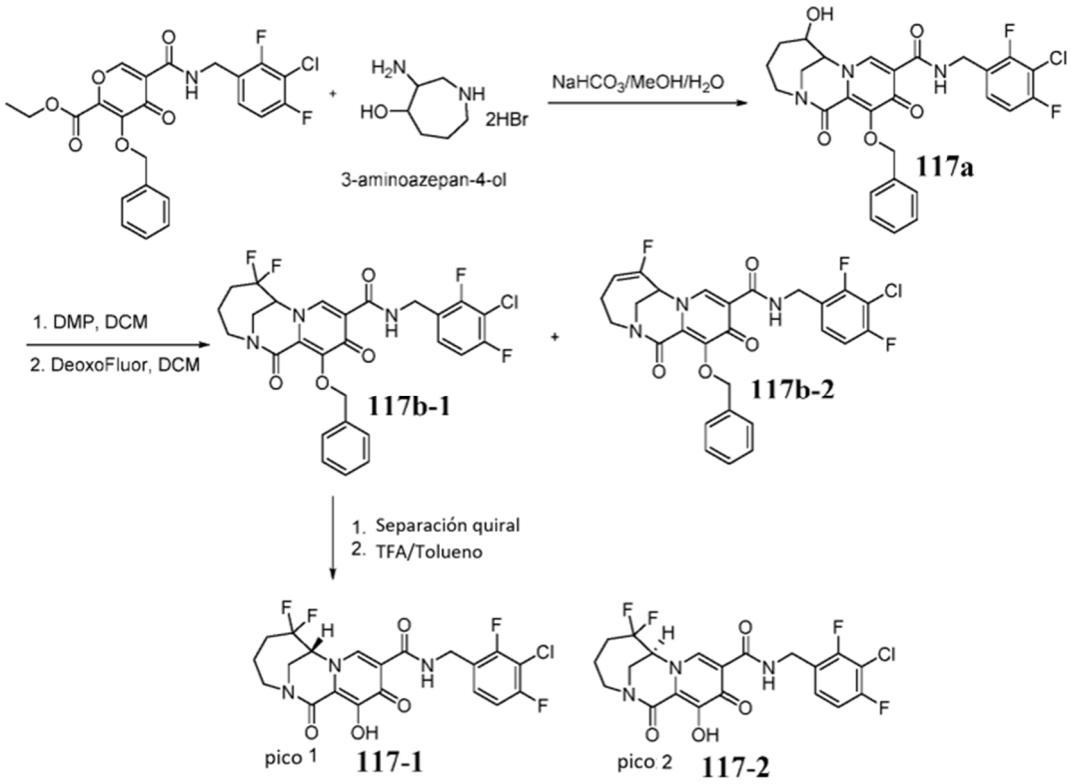
[0722] Los compuestos del título se prepararon de manera similar a **115-1**, usando (7S)-12-(benciloxi)-5-metil-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,6,7,11-tetrahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida o (7S)-12-(benciloxi)-5-metil-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,7,11-tetrahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida **(115a -2** o **115a-3)** en lugar de (5S,7S)-12-(benciloxi)-5-fluoro-5-metil-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4, 5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida **(115a-1).**

[0723] 116-1: EM *(m/z)* 434,21 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, acetonitrilo-d_3) δ 8,38 (s, 1H), 6,97 - 6,82 (m, 2H), 5,39 (s, 1H), 4,97 - 4,66 (m, 2H), 4,62 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 3,89 -3,53 (m, 3H), 2,79 (dd, J = 17,3, 8,8 Hz, 3H), 1,77 (s, 3H).

[0724] 116-2: EM *(m/z)* 434,21 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, acetonitrilo-d_3) δ 10,35 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,03 - 6,76 (m, 2H), 5,38 (s, 1H), 5,00 (s, 1H), 4,62 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 4,30 (td, J = 12,7, 6,2 Hz, 1H), 4,05 (dd, J = 15,1, 2,3 Hz, 1H), 3,76 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 3,37 (dd, J = 13,1, 8,1 Hz, 1H), 3,00 (q, J = 12,3, 11,1 Hz, 1H), 2,16 (dd, J = 15,8,6,0 **129** Hz, 1H), 1,81 (s, 3H).

Ejemplo 114: Preparación de (7R)-N-(3-cloro-2,4-difluorobencil)-6,6-difluoro-12-hidroxi-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida y (7S)-N-(3-cloro-2,4-difluorobencil)-6,6-difluoro-12-hidroxi-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (117-1 y 117-2):

[0725]



Síntesis de 12-(benciloxi)-N-(3-cloro-2,4-difluorobencil)-6-hidroxi-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (**117a)**:

[0726] El compuesto del título se preparó de una manera similar a compuesto **28a** usando 3-aminoazepan-4-ol; dihidrobromuro en lugar de 1,4-oxazepan-6-amina y 3-benciloxi-5-[(3-cloro-2,4-difluoro-fenil)metilcarbamoil]-4-oxo-piran-2-carboxilato de etilo en lugar de 3-(benciloxi)-5-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-4-oxo-4H-piran-2-carboxilato de metilo. EM (*m/z)*: 544,28 $[M+H]^+$.

Síntesis de 12-(benciloxi)-N-(3-cloro-2,4-difluorobencil)-6,6-difluoro-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida y 12-(benciloxi)-N-(3-cloro-2,4-difluorobencil)-6-fluoro-1,11-dioxo-1,4,7,11-tetrahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida **(117b-1** y **117b-2):**

[0727] Los compuestos del título se prepararon de manera similar a los compuestos **113a-1,113a-2** y **113a-3** usando 12-(benciloxi)-N-(3-cloro-2,4-difluorobencil)-6-hidroxi-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida **(117a)** en lugar de (5R,7S)-12-(benciloxi)-5-hidroxi-5-metil-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (**107a-2)**. **117b-1:** EM (*m/z)* 564,29 $[M+H]^+$; **117b-2:** EM (m/z) 544,31 $[M+H]^+$.

Síntesis de (7R)-N-(3-cloro-2,4-difluorobencil)-6,6-difluoro-12-hidroxi-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida y (7S)-N-(3-cloro-2,4-difluorobencil)-6,6-difluoro- 12-hidroxi-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida **(117 -1** y **117-2):**

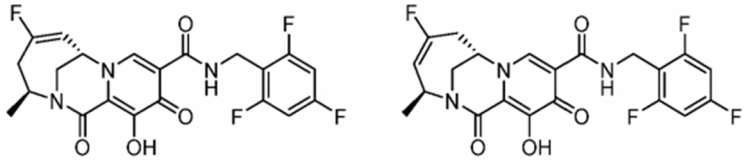
[0728] 12-(benciloxi)-N-(3-cloro-2,4-difluorobencil)-6,6-difluoro-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (**71c,** 145 mg) se separó en sus enantiómeros individuales mediante cromatografía SFC preparativa en un IB columna usando el codisolvente MeOH. Los enantiómeros separados se disolvieron en 3 ml de tolueno y 3 ml de TFA y se agitaron a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la concentración, la purificación por RP-HPLC eluyendo con ACN/agua (TFA al 0,1 %) proporcionó los compuestos del título (**117-1** y **117-2),** estereoquímica dibujada arbitrariamente.

[0729] 117-1 (pico 1): EM *(m/z)* 474,18 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,67 (s, 1H), 10,28 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,40 (q, J = 7,8 Hz, 1H), 7,30 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 5,24 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 4,61 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 4,27-4,15 (m, 1H), 4,03 (dd, J = 16,4, 4,1 Hz, 1H), 3,88 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 3,19 (dd, J = 13,7, 6,7 Hz, 1H), 2,22 (s, 1H), 1,95 (dd, J = 18,6, 12,1 Hz, 2H), 1,69-1,54 (m, 1H).

[0730] 117-2 (pico 2): EM *(m/z)* 474,16 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,28 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,40 (td, J = 8,5, 6,3 Hz, 1H), 7,30 (td, J = 8,8,1,7 Hz, 1H), 5,25 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,61 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,27 - 4,15 (m, 1H), 4,04 (dd, J = 15,6, 4,1 Hz, 1H), 3,88 (dd, J = 15,5, 2,0 Hz, 1H), 3,19 (dd, J = 13,5, 6,5 Hz, 1H), 2,23 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 1,96 (d, J = 20,5 Hz, 2H), 1,61 (dt, J = 28,6, 14,3 Hz, 1H).

Ejemplo 115: Preparación de (3S,7S)-5-fluoro-12-hidroxi-3-metil-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,7,11-tetrahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida y (3S,7S)-5-fluoro-12-hidroxi-3-metil-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,6,7,11-tetrahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (118-1 y 118-2):

[0731]



118-1 **118-2**

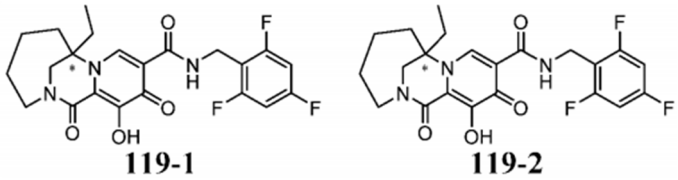
[0732] Los compuestos del título se prepararon de manera similar al compuesto 113, usando (3S,7S)-12-(benciloxi)-5-fluoro-3-metil-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,7,11-tetrahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida o (3S,7S)-12-(benciloxi)-5-fluoro-3-metil-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,6,7,11-tetrahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida **(113a-2** o **113a-3)** en lugar de (3S,7S)-12-(benciloxi)-5,5-difluoro-3-metil-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida **(113a-1).**

[0733] 118-1: EM (*m/z)*: 452,20 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, acetonitrilo-d_3) δ 10,31 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 6,86 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 5,33 (dt, J = 24,1, 2,5 Hz, 1H), 5,33-5,24 (m, 1H), 4,86 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,61 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 3,90 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 3,70 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,12 (td, J = 18,8,9,1 Hz, 1H), 2,79 (d, J = 18,7 Hz, 1H), 1,33 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

[0734] 118-2: EM (m/z): 452,20 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, acetonitrilo-d_3) δ 10,30 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 6,86 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 5,41 (d, J = 21,1 Hz, 1H), 5,06 (s, 1H), 4,80 (dt, J = 12,2, 6,5 Hz, 1H), 4,61 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,92 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 3,74 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 2,93 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 2,66 -2,55 (m, 1H), 1,28 (dd, J = 6,6, 1,0 Hz, 3H).

Ejemplo 116: Preparación de (7S)-7-etil-12-hidroxi-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida y (7R)-7-etil-12-hidroxi-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencilo))-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (119-1 y 119-2):

[0735]



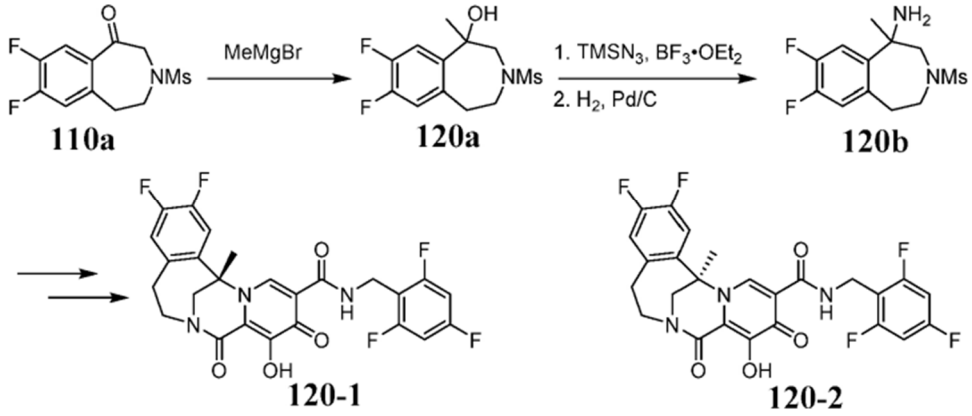
[0736] Los compuestos del título se prepararon de manera similar a los compuestos **59-1** y **59-2,** utilizando EtMgBr en lugar de MeMgBr.

[0737] 119-1: EM (m/z) 432,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, metanol-d_4) δ 8,50 (s, 1H), 6,93 (m, 2H), 4,69 (s, 2H), 4,39 (m, 1H), 4,12 (m, 1H), 3,91 (m, 1H), 3,17 (m, 1H), 2,31 (m, 1H), 2,12 (m, 2H), 1,87 (m, 3H), 1,55 (m, 1H), 0,98 (m, 3H).

[0738] 119-2: EM *(m/z)* 432,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, metanol-d_4) δ 8,50 (s, 1H), 6,91 (m, 2H), 4,69 (s, 2H), 4,39 (m, 1H), 3,91 (m, 1H), 3,72 (m, 2H), 3,17 (m, 1H), 2,31 (m, 1H), 2,12 (m, 2H), 1,91 (m, 2H), 1,78 (m, 1H), 1,55 (m, 1H), 0,98 (m, 3H)).

Ejemplo 117: Preparación de (13S)-10,11-difluoro-4-hidroxi-13-metil-3,5-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-3,5,8,13-tetrahidro-7H-6,13-metanobenzo[g]pirido[1,2-a][1,4]diazonina-2-carboxamida y (13R)-10,11-difluoro-4-hidroxi-13-metil-3,5-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-3,5,8,13-tetrahidro-7H-6,13-metanobenzo[g]pirido[1,2-a][1,4]diazonina-2-carboxamida (120-1 y 120-2):

[0739]



Síntesis de 7,8-difluoro-1-metil-3-(metilsulfonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-1-ol **(120a):**

[0740] A una solución de 7,8-difluoro-3-(metilsulfonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-1-ona **(110a,** 0,102 g, 0,371 mmol) en Et_2O (1 mL) y THF (2 mL) a -78 °C se añadió una solución 3 M de MeMgBr en THF (0,25 mL, 0,741 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min y luego se calentó a ta. La reacción se inactivó con salmuera y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna (0-100 % de EtOAc/heptano) para producir el compuesto del título (**120a)**. EM *(m/z)* 291,96 $[M+H]^+$.

Síntesis de 7,8-difluoro-1-metil-3-(metilsulfonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-1-amina **(120b):**

[0741] A una solución de 7,8-difluoro-1-metil-3-(metilsulfonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-1-ol **(120a,** 0,11 g, 0,38 mmol) y azidotrimetilsilano (0,13 mL, 0,953 mmol) en CHCl3 (5 mL) a 0 °C, se añadió dietil eterato de trifluoruro de

boro (0,24 mL, 1,91 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a ta y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna (0-100 % EtOAc/heptano) para producir 1-azido-7,8-difluoro-1-metil-3-(metilsulfonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina. EM *(m/z)* 315,88 $[M+H]^+$.

[0742] A una solución de 1-azido-7,8-difluoro-1-metil-3-(metilsulfonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (0,084 g, 0,266 mmol) en EtOH (5 ml) se añadió Pd al 10 %/C (0,056 g, 0,053 mmol). Se introdujo un globo de hidrógeno y se burbujeó hidrógeno gaseoso en la mezcla de reacción durante 5 min. Se retiró la aguja de salida y se dejó agitar la mezcla de reacción en atmósfera de hidrógeno. Después de 3 h, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se concentró para proporcionar el compuesto del título (**120b)**, que se llevó a cabo sin más purificación. EM *(m/z)* 290,91 $[M+H]^+$.

Síntesis de (13S) y (13R)-10,11-difluoro-4-hidroxi-13-metil-3,5-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-3,5,8,13-tetrahidro-7H-6,13-metanobenzo[g]pirido[1,2-a][1,4]diazonina-2-carboxamida **(120-1** y **120-2):**

[0743] Los compuestos del título se prepararon de manera similar a los compuestos **110-1** y **110-2** utilizando 7,8-difluoro-1-metil-3-(metilsulfonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-1-amina **(120b)** en lugar de 7,8-difluoro-3-(metilsulfonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-1-amina **(110b).** La separación quiral se llevó a cabo usando SFC preparativa (IB, 35% MeOH), antes de la desprotección.

[0744] 120-1, pico 1: EM *(m/z)* 520,20 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,39 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,74 (s, 1H), 7,37 (dd, J = 11,7, 8,3 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 12,2, 8,0 Hz, 1H), 7,26 - 7,14 (m, 2H), 4,60 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 4,28 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 4,21 (td, J = 12,6, 5,4 Hz, 1H), 3,92 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 3,61 (td, J = 14,4, 13,2, 7,0 Hz, 1H), 3,40 (dd, J = 12,6,7,0 Hz, 1H), 2,87 (dd, J = 15,3, 5,3 Hz, 1H), 1,98 (s, 3H). ^{19}F RMN (376 MHz, DMSO-d_6) δ - 109,35 (ddd, J = 15,5, 9,4,6,2 Hz), -112,52 (t, J = 7,3 Hz), -139,13 (ddd, J = 23,7, 11,7, 8,0 Hz), -139,67 (ddd, J = 21,6, 12,1, 8,2 Hz).

[0745] 120-2, pico 2: EM *(m/z)* 520,17 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,39 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,74 (s, 1H), 7,37 (dd, J = 11,7, 8,3 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 12,3, 8,1 Hz, 1H), 7,26 - 7,17 (m, 2H), 4,60 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 4,28 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 4,21 (td, J = 12,6, 5,3 Hz, 1H), 3,92 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 3,61 (td, J = 14,0, 7,2 Hz, 1H), 3,40 (dd, J = 12,7, 7,0 Hz, 1H), 2,87 (dd, J = 15,2, 5,2 Hz, 1H), 1,98 (s, 3H). ^{19}F RMN (376 MHz, DMSO-d_6) δ -109,35 (tt, J = 9,4,6,3 Hz), -112,52 (t, J = 7,2 Hz), -139,13 (ddd, J = 23,5, 11,6,7,9 Hz), -139,67 (ddd, J = 23,7, 12,1, 8,3 Hz).

Ejemplo 118: Preparación de (7S)-5-fluoro-12-hidroxi-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,7,11-tetrahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (121):

[0746]



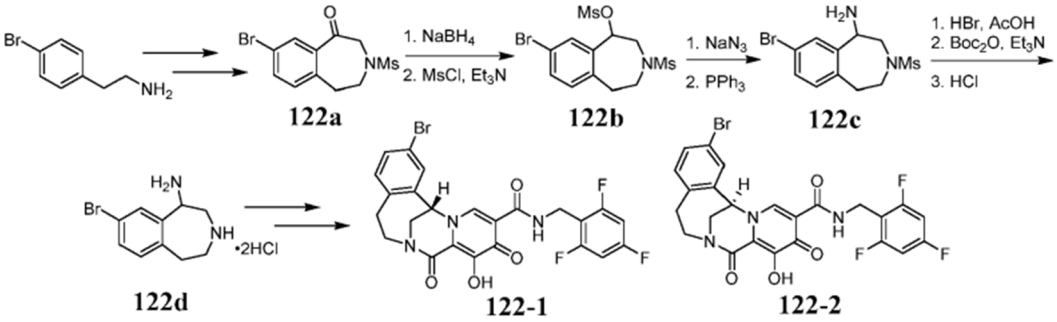
121a **121**

[0747] Se preparó (7S)-12-(benciloxi)-5-fluoro-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,7,11-tetrahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida **(121a)** de manera similar a **113a-2,** utilizando (7S)-12-(benciloxi)-1,5,11-trioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida **(103a)** en lugar de (3S,7S)-12-(benciloxi)-5-hidroxi-3-metil-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida **(84b).**

[0748] El compuesto del título **(121)** se preparó de manera similar al compuesto **113,** utilizando (7S)-12-(benciloxi)-5-fluoro-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,7,11-tetrahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida **(121a)** en lugar de (3S,7S)-12-(benciloxi)-5,5-difluoro-3-metil-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida **(113a-1).** EM (m/z): 438,20 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, acetonitrilo-d_3) δ 10,30 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 6,86 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 5,44 (d, J = 24,6 Hz, 1H), 4,88 -4,77 (m, 1H), 4,72-4,55 (m, 2H), 4,36-4,24 (m, 1H), 3,97 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,76 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 3,65 (d, J = 17,3 Hz, 1H), 3,35 -3,13 (m, 1H), 2,83 -2,73 (m, 1H).

Ejemplo 119: Preparación de (13S)-11-bromo-4-hidroxi-3,5-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-3,5,8,13-tetrahidro-7H-6,13-metanobenzo[g]pirido[1,2-a][1,4]diazonina-2-carboxamida y (13R)-11-bromo-4-hidroxi-3,5-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencilo))-3,5,8,13-tetrahidro-7H-6,13-metanobenzo[g]pirido[1,2-a][1,4]diazonina-2-carboxamida (122-1 y 122-2):

[0749]



Síntesis de 8-bromo-3-(metilsulfonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-1-ona **(122a):**

[0750] El compuesto del título se sintetizó de manera similar al compuesto 110a, usando 2-(4-bromofenil)etan-1-amina en lugar de 2-(3,4-difluorofenil)etan-1-amina. EM *(m/z)* 318,2 $[M+H]^+$.

Síntesis de 8-bromo-3-(metilsulfonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-1-il metanosulfonato **(122b):**

[0751] A una suspensión agitada de 8-bromo- Se añadió 3-(metilsulfonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-1-ona **(122a,** 14,0 g, 44,0 mmol) en MeOH (50 ml) $NaBH_4$ (3,3 g, 88,0 mmol) y se calentó a 80 °C durante 1 h. La mezcla se enfrió a ta, se inactivó con agua (200 ml) y se extrajo con EtOAc (200 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo/EtOAc 1:1) para dar 8-bromo-3-(metilsulfonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-1-ol. EM (m/z) 302,0 $[M+H-H_2O]^+$.

[0752] A una suspensión agitada de 8-bromo-3-(metilsulfonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-1-ol (13,0 g, 40,6 mmol) en DCM (100 mL), se añadió Et_3N (12,3 g, 122 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (9,3 g, 81,2 mmol) a ta. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se lavó con salmuera (100 ml x 5), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título **(122b),** que se usó en el siguiente paso sin más purificación. EM *(m/z)* 302,0 $[M+H-MsOH]^+$.

Síntesis de 8-bromo-3-(metilsulfonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-1-amina **(122c):**

[0753] A una suspensión agitada de 8-bromo-3 Se añadió metanosulfonato de-(metilsulfonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-1-ilo (**122b,** 17,0 g, 42,7 mmol) en DMF (50 ml) NaN_3 (5,3 g, 81,2 mmol) a ta. La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante la noche. La mezcla se diluyó con EtOAc (200 ml), se lavó con salmuera (200 ml x 3), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para producir 1-azido-8-bromo-3-(metilsulfonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina, que se usó en el paso siguiente sin más purificación. EM *(m/z)* 317,2 $[M+H-N_2]^+$.

[0754] A una suspensión agitada de 1-azido-8-bromo-3-(metilsulfonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (17,0 g, 49,2 mmol) en THF (50 mL)/H_2O (10 mL) se añadió PPH_3 (21,3 g, 81,2 mmol) a ta. La mezcla se agitó a 60 °C durante la noche. La mezcla se concentró a sequedad y el residuo se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 100 %, luego DCM/MeOH 10:1) para proporcionar el compuesto del título **(122c).** EM *(m/z)* 319,0 $[M+H]^+$.

Síntesis de diclorhidrato de 8-bromo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-1-amina **(122d):**

[0755] Una mezcla de 8-bromo-3-(metilsulfonil)-2, Se agitó 3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-1-amina (**122c,** 8,0 g, 25,1 mmol) en 33 % en peso de HBr/AcOH (50 ml) a 75 °C durante 48 h. La mezcla se concentró a sequedad y el residuo se alcalinizó con NH_3 7 M/MeOH a pH >7. La mezcla se filtró y se lavó con MeOH (200 ml). El filtrado se concentró y se disolvió en DCM (100 ml). Se añadieron Et_3N (23,7 g, 235 mmol) y Boc_2O (30,6 g, 141 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se lavó con HCl 1 N (100 ml) y salmuera (100 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc 10:1) para dar terc-butil 8-bromo-1-((terc-butoxicarbonil)amino)-1,2,4,5-tetrahidro-3H-benzo [d]azepina-3-carboxilato. EM *(m/z)* 441,2 $[M+H]^+$.

[0756] Una mezcla de 8-bromo-1-((terc-butoxicarbonil)amino)-1,2,4,5-tetrahidro-3H-benzo[d]azepina-3-carboxilato de terc-butilo (12,0 g, 27,2 mmol), HCl_4 M en MeOH (50 mL, 200 mmol) y MeOH (100 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla se concentró para eliminar el disolvente y se añadió EtOAc (200 ml). El sólido se filtró y se secó para proporcionar el compuesto del título, que se llevó a cabo sin más purificación. EM *(m/z)* 241,2 $[M+H]^+$.

Síntesis de (13S) y (13R)-11-bromo-4-hidroxi-3,5-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-3,5,8,13-tetrahidro-7H-6,13-metanobenzo[g]pirido[1,2-a][1,4]diazonina-2-carboxamida **(122-1** y **122-2):**

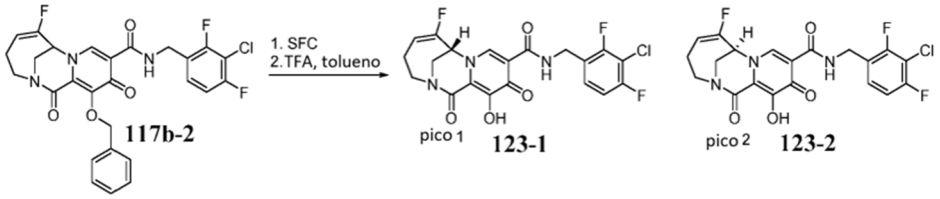
[0757] Los compuestos del título se prepararon de manera similar a los compuestos **63-1** y **63-2,** utilizando diclorhidrato de 8-bromo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-1-amina **(122d)** en lugar de 2,3,4,5-dihidrobromuro de tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-1-amina **(63f).** La separación quiral se llevó a cabo utilizando SFC (IB, MeOH al 45 % que contenía dietilamina al 0,1 %), antes de la desprotección.

[0758] 122-1, pico 1: EM *(m/z)* 548,09 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,37 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 9,07 (s, 1H), 7,47 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,29 - 7,15 (m, 3H), 5,98 (s, 1H), 4,61 (qd, J = 14,5, 5,7 Hz, 2H), 4,43 (dd, J = 15,2, 2,7 Hz, 1H), 4,28 (td, J = 12,6, 5,6 Hz, 1H), 3,99 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 3,58 -3,56 (m, 1H), 3,41 (dd, J = 12,8,7,3 Hz, 1H), 2,86 (dd, J = 15,4, 5,4 Hz, 1H). ^{19}F RMN (376 MHz, DMSO-d_6) δ -109,23 (ddd, J = 15,1, 9,4,6,2 Hz), -112,53 (t, J = 7,4 Hz).

[0759] 122-2, pico 2: EM *(m/z)* 548,09 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,37 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 9,07 (s, 1H), 7,47 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,31 -7,12 (m, 3H), 5,98 (s, 1H), 4,61 (qd, J = 14,5, 5,7 Hz, 2H), 4,43 (dd, J = 15,2, 2,7 Hz, 1H), 4,28 (td, J = 12,5, 5,5 Hz, 1H), 3,99 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 3,59 -3,57 (m, 1H), 3,44 -3,38 (m, 1H), 2,86 (dd, J = 15,3, 5,4 Hz, 1H). ^{19}F RMN (376 MHz, DMSO-d_6) δ -109,23 (tt, J = 9,4,6,4 Hz), -112,53 (t, J = 7,5 Hz).

Ejemplo 120: Preparación de (7R)-N-(3-cloro-2,4-difluorobencil)-6-fluoro-12-hidroxi-1,11-dioxo-1,4,7,11-tetrahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida y (7S)-N-(3-cloro-2,4-difluorobencil)-6-fluoro-12-hidroxi-1,11-dioxo-1,4,7,11-tetrahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (123-1 y 123-2):

[0760]



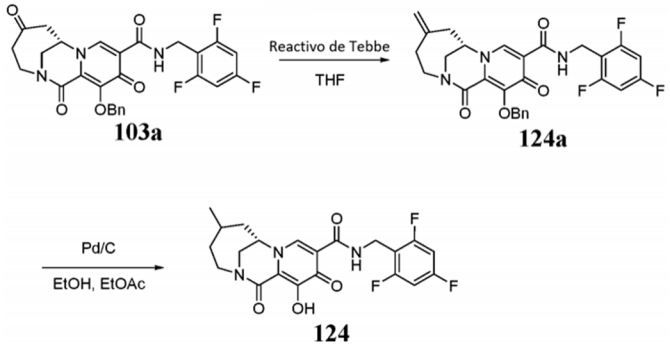
[0761] 12-(benciloxi)-N-(3-cloro-2,4-difluorobencil)-6-fluoro-1,11-dioxo-1,4,7,11-tetrahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida **(117b-2,** 35 mg) se separó en sus enantiómeros individuales mediante cromatografía SFC preparativa en una columna IB utilizando metanol como codisolvente. Los enantiómeros separados se disolvieron individualmente en 1 mL de tolueno y 1 mL de TFA y se agitaron a temperatura ambiente durante 1 h. Después de la concentración, la purificación de cada uno mediante RP-HPLC eluyendo con ACN/agua (0,1 % TFA) proporcionó los compuestos del título.

[0762] 123-1,del pico 1: EM *(m/z)* 454,11 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,32 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,41 (td, J = 8,5, 6,2 Hz, 1H), 7,30 (td, J = 8,8,1,7 Hz, 1H), 5,63 (s, 1H), 5,69 -5,55 (m, 1H), 4,61 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,22 (td, J = 12,2, 6,7 Hz, 1H), 4,11 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 3,93 (dd, J = 15,0, 8,4 Hz, 1H), 3,38 -3,21 (m, 1H), 2,88 -2,80 (m, 1H), 2,23 (ddd, J = 16,3, 10,0, 6,7 Hz, 1H).

[0763] 123-2, del pico 2: EM *(m/z)* 454,11 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,32 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,41 (td, J = 8,5, 6,3 Hz, 1H), 7,30 (td, J = 8,8,1,7 Hz, 1H), 5,63 (s, 1H), 5,69 -5,55 (m, 1H), 4,61 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 4,22 (td, J = 12,2, 6,7 Hz, 1H), 4,11 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 3,93 (dd, J = 15,0, 8,4 Hz, 1H), 3,33 (dd, J = 13,1, 8,2 Hz, 1H), 2,94 - 2,76 (m, 0H), 2,23 (ddd, J = 16,2, 9,8,6,5 Hz, 1H).

Ejemplo 121: Preparación de (7S)-12-hidroxi-5-metil-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (124):

[0764]



Síntesis de (7S)-12-(benciloxi)-5-metileno-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-

metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida **(124a):**

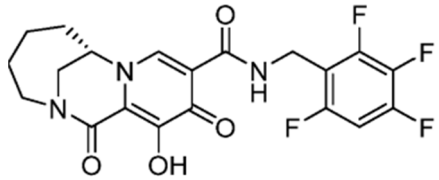
[0765] Se añadió reactivo de Tebbe (0,5 M en tolueno, 1,9 mL) a una solución de (7S)-12-(benciloxi)-1,5,11-trioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (**103a,** 166 mg, 0,316 mmol) en THF (4 ml), a 0 °C, y se agitó durante 2 horas. La reacción se inactivó con agua, se diluyó con EtOAc y se lavó con solución sat. solución de $NaHCO_3$. La capa orgánica se concentró y se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar el compuesto del título **(124a).** EM (*m/z)* 524,21 $[M+H]^+$.

Síntesis de (7S)-12-hidroxi-5-metil-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida **(124):**

[0766] Se añadió Pd/C al 10 % (10 mg) a una solución de (7S)-12-(benciloxi)-5-metileno-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (22 mg) en EtOH (5 ml) y EtOAc (5 ml). Se fijó un globo de H_2 a la reacción y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, antes de filtrarla a través de celite. El filtrado se concentró y purificó mediante HPLC preparativa, eluyendo con acetonitrilo al 10-60 % (TFA al 0,1 %) en agua (TFA al 0,1 %) para proporcionar el compuesto del título **(124).** EM (*m/z)* 436,24 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, acetonitrilo-*d* 3) δ 10,37 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 6,87 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 4,73 - 4,47 (m, 2H), 4,35 (dd, J = 13,8,6,0 Hz, 1H), 3,85 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 3,67 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,11-2,91 (m, 1H), 2,45 (dd, J = 15,6, 9,1 Hz, 1H), 2,11-1,95 (m, 1H), 1,77 (m, 2H), 1,58-1,37 (m, 1H), 1,26 (t, J = 14,6 Hz, 1H), 0,94 (dd, J = 11,3, 6,6 Hz, 3H).

Ejemplo 122: (7S)-12-hidroxi-1,11-dioxo-N-(2,3,4,6-tetrafluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (125):

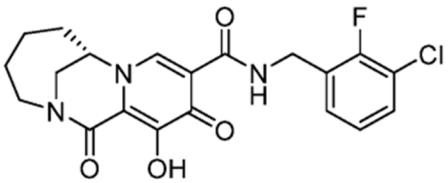
[0767]



[0768] El compuesto del título se preparó de manera similar al compuesto **51,** usando (2,3,4,6-tetrafluorofenil)metanamina en lugar de (3-cloro-2,4-difluorofenil)metanamina. EM *(m/z)* 440,2 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,48 (t, *J*= 5,9 Hz, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,76 - 7,42 (m, 1H), 4,75 (dd, *J*= 6,0, 2,9 Hz, 1H), 4,60 (d, *J*= 5,9 Hz, 2H), 4,13 (dt, *J*= 13,1, 7,8 Hz, 1H), 3,97 -3,81 (m, 1H), 3,67 (dd, *J*= 14,7, 1,9 Hz, 1H)), 3,07 (ddd, *J*= 13,2, 6,8,3,6 Hz, 1H), 2,16-1,47 (m, 5H), 1,14 (q, *J* = 11,9 Hz, 1H).

Ejemplo 123: (7S)-N-(3-cloro-2-fluorobencil)-12-hidroxi-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (126):

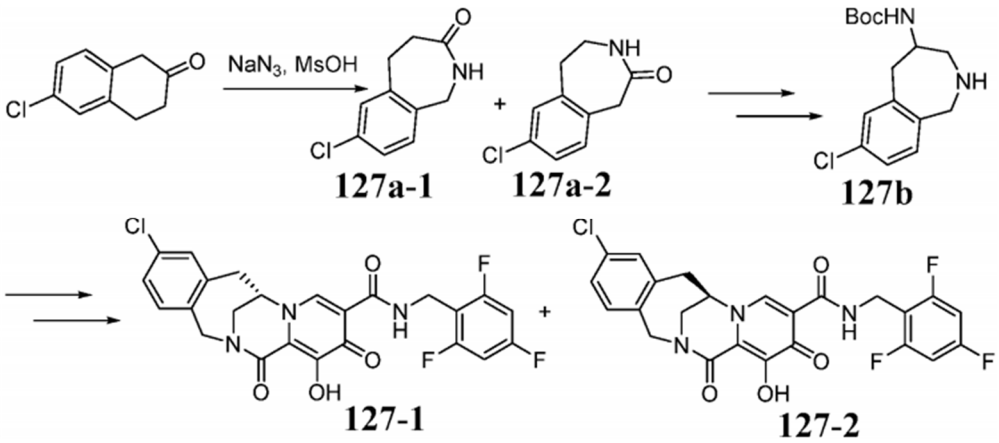
[0769]



[0770] El compuesto del título se preparó de manera similar al compuesto 51, usando (3-cloro-2-fluorofenilo)metanamina en lugar de (3-cloro-2,4-difluorofenil)metanamina. EM *(m/z)* 418,85 [M]-. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,53 - 10,36 (m, 1H), 8,72 - 8,39 (m, 1H), 7,66 - 7,06 (m, 3H), 4,77 (s, 1H), 4,63 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H), 4,14 (dt, *J* = 15,0, 7,7 Hz, 1H), 3,89 (d, *J*= 14,5 Hz, 1H), 3,68 (dd, *J*= 14,6, 1,9 Hz, 1H), 3,08 (ddd, *J*= 12,0, 6,8,3,6 Hz, 1H), 2,08-1,59 (m, 5H), 1,19-1,00 (m, 1H).

Ejemplo 124: Síntesis de (6S)-9-cloro-1-hidroxi-2,14-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,7,12,14-tetrahidro-6H-6,13-metanobenzo[f]pirido[1,2-a][1,4]diazonina-3-carboxamida y (6R)-9-cloro-1-hidroxi-2,14-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencilo))-2,7,12,14-tetrahidro-6H-6,13-metanobenzo[f]pirido[1,2-a][1,4]diazonina-3-carboxamida (127-1 y 127-2):

[0771]



Síntesis de 7-cloro-1,2,4,5-tetrahidro-3H-benzo[c]azepin-3-ona y 7-cloro-1,3,4,5-tetrahidro-2H-benzo[d]azepin-2-ona **(127a-1** y **127a-2):**

[0772] En una solución de 6-cloro-3,4-dihidronaftalen-2(1H)-ona (2 g, 11,1 mmol) en MsOH (10 mL) se añadió azida de sodio (828 mg, 12,7 mmol) en tres porciones durante 15 min en un baño de hielo y sal. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 15 min, luego a ta durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó con NaCl sat. $NaHCO_3$ a 0 °C hasta que la mezcla fuera ligeramente básica. Luego, la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc, la fase orgánica se separó, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 0-100 %/hexano y luego con DCM al 0-20 %/MeOH. Los compuestos del título **(127a-1** y **127a-2)** se separaron después de múltiples cromatografías.

[0773] 127a-1: ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d)* δ 7,23 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,18 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,08 (d, *J*= 8,0 Hz, 1H), 6,27 (s, 1H), 4,37 (s, 2H), 3,18 -3,01 (m, 2H), 2,84 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H).

[0774] 127a-2: ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d)* δ 7,21 - 7,13 (m, 2H), 7,10 (d, *J*= 8,0 Hz, 1H), 5,84 (s, 1H), 3,84 (s, 2H), 3,66-3,57 (m, 2H), 3,17-3,09 (m, 2H).

Síntesis de (7-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-4-il)carbamato de terc-butilo (**127b):**

[0775] El compuesto del título se preparó de manera similar al compuesto **43d,** usando 7-cloro-1,2,4,5-tetrahidro-3Hbenzo[c]azepin-3-ona **(127a-1)** en lugar de 6-fluoro-1,3,4,5-tetrahidro- 2H-benzo[b]azepin-2-ona y óxido de platino (IV) en lugar de Pd/C. Síntesis de (6S) y (6R)-9-cloro-1-hidroxi-2,14-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,7,12,14-tetrahidro-6H-6,13-metanobenzo[f]pirido[1,2-a][1,4]diazonina-3-carboxamida **(127-1** y **127-2):**

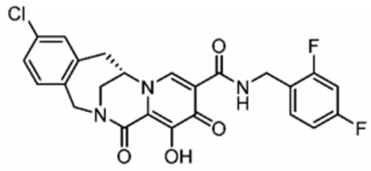
[0776] Los compuestos del título se prepararon de manera similar a los compuestos **40 -1** y **40-2,** usando (7-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-4-il)carbamato de terc-butilo (**127b)** en lugar de ((1S,6R)-2-azabiciclo[4.2.1]nonan-4-il)carbamato de terc-butilo **(40e).**

[0777] 127-1,del pico 1: EM *(m/z)* 504,22 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,36 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,44 - 7,14 (m, 5H), 5,49 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 4,99 (td, J = 7,6, 2,3 Hz, 1H), 4,59 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 4,46 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 3,79 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 3,58 (dd, J = 14,9, 2,8 Hz, 1H), 3,40 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 2,94 -2,85 (m, 1H).

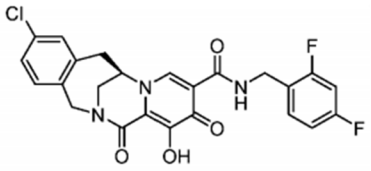
[0778] 127-2, del pico 2: EM *(m/z)* 504,14 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,36 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,37 (dd, J = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,28 - 7,16 (m, 3H), 5,49 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 5,03 - 4,94 (m, 1H), 4,59 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 4,46 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 3,79 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 3,58 (dd, J = 14,8,2,8 Hz, 2H), 3,40 (s, 1H), 2,98 -2,82 (m, 1H).

Ejemplo 125: Preparación de (6S)-9-cloro-N-(2,4-difluorobencil)-1-hidroxi-2,14-dioxo-2,7,12,14-tetrahidro-6H-6,13-metanobenzo [f]pirido[1,2-a][1,4]diazonina-3-carboxamida y (6R)-9-cloro-N-(2,4-difluorobencil)-1-hidroxi-2,14-dioxo-2,7,12,14-tetrahidro-6H-6,13-metanobenzo[f]pirido[1,2-a][1,4]diazonina-3-carboxamida (128-1 y 128-2):

[0779]



128-1



128-2

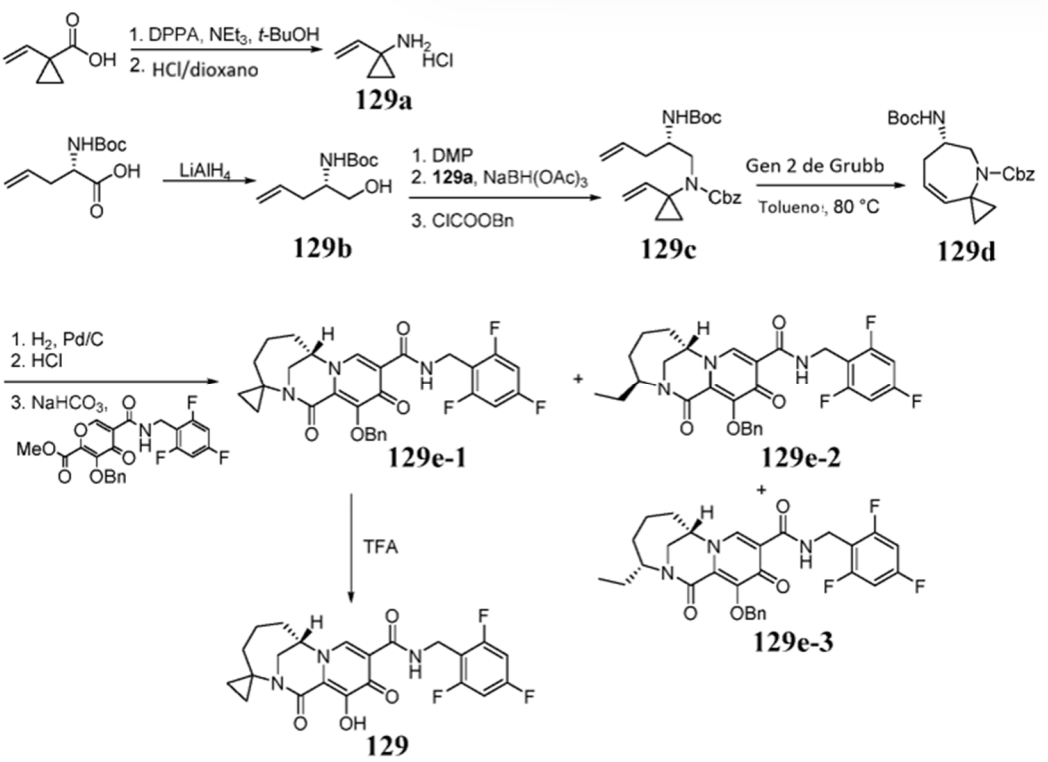
[0780] Los compuestos del título se prepararon de manera similar a los compuestos **127-1** y **127-2,** utilizando 3-(benciloxi)-5-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-4-oxo-4H-piran-2-carboxilato de metilo en lugar de 3-(benciloxi)-4-oxo-5-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-4H-piran-2-carboxilato de metilo.

[0781] 128-1,del pico 1: EM *(m/z)* 486,13 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,33 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,48 - 7,19 (m, 5H), 7,08 (td, J = 8,5, 2,6 Hz, 1H), 5,50 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 5,02 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,57 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 4,47 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 3,80 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 3,59 (dd, J = 14,8,2,7 Hz, 1H), 3,43 (s, 2H), 2,90 (dd, J = 14,9, 7,5 Hz, 1H).

[0782] 128-2, del pico 2: EM *(m/z)* 486,27 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,33 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,50 - 7,20 (m, 5H), 7,08 (td, J = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 5,50 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 5,01 (s, 1H), 4,57 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 4,47 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 3,80 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 3,59 (dd, J = 14,7, 2,6 Hz, 1H), 3,42 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 2,90 (dd, J = 14,9, 7,6 Hz, 1H).

Ejemplo 126: Preparación de (*7'S*)-12'-hidroxi-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',6',7',11'-hexahidroespiro[ciclopropano-1,3'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida (129):

[0783]



Síntesis de clorhidrato de 1-vinilciclopropano-1-amina **(129a):**

[0784] Una solución de ácido 1-vinilciclopropanocarboxílico (974,0 mg, 8,687 mmol) y trietilamina (1,25 ml, 8,968 mmol) en terc-butanol (40 ml) se se agitó a temperatura ambiente mientras se añadía azida de difenilfosforilo (2,1 ml, 9,744 mmol). Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó en un baño a 87 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió en acetato de etilo (50 ml), antes de lavar la solución con bicarbonato de sodio saturado (50 ml) y agua (50 ml). Las fracciones acuosas se extrajeron con acetato de etilo (30 ml) y las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 0-30 % en hexano para obtener (1-vinilciclopropil)carbamato de terc-butilo.

^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d)* δ 5,43 (dd, J = 17,0, 10,4 Hz, 1H), 5,16-4,85 (m, 3H), 1,45 (s, 9H), 1,08 (s, 2H), 0,91 (s, 2H).

[0785] Una solución de N-(1-vinilciclopropil)carbamato de terc-butilo (1,2 g, 6,573 mmol) y HCl_4 M en dioxano (16,5 ml) se agitó a ta durante 1,5 h y luego se concentró por completo para obtener el compuesto del título (**129a)**, que se llevó adelante sin más purificación.

Síntesis de (*S)*-(1-hidroxipent-4-en-2-il)carbamato de terc-butilo (**129b):**

[0786] Una solución de ácido (*S)*-2-((terc-butoxicarbonil)amino)pent-4-enoico (6,0 g, 26,2 mmol) en tetrahidrofurano (90 ml) se agitó a 0ºC mientras se añadía gota a gota hidruro de litio y aluminio 1 M (34,1 ml). Después de 30 min, la mezcla de reacción se diluyó con éter etílico (150 ml) y se agitó vigorosamente a 0 °C, mientras se añadían secuencialmente gota a gota agua (1,3 ml), hidróxido de sodio al 15 % (1,3 ml) y agua (3,9 ml). Después de 30 min, se añadió sulfato de sodio anhidro a la mezcla y se filtró a través de celite después de 2 min. El filtrado se concentró y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con 0-100 % de acetato de etilo en hexano, para obtener el compuesto del título (**129b)**. EM (*m/z)* 201,83 $[M+H]^+$.

Síntesis de (*S)*-(2-((*terc-butoxicarbonil)*amino)pent-4-en-1-il)(1-vinilciclopropil)carbamato de bencilo (**129c)**:

[0787] Una solución de **(***S)* de terc-butilo-(1-hidroxipent-4-en-2-il)carbamato **(129b,** 1,5 g, 6,195 mmol) en diclorometano (80 ml) se agitó en un baño a 0 °C mientras se mezclaba peryodinano de Dess-Martin (3,9 g, 9,094 mmol). adicional. Después de 10 min, la mezcla de reacción se calentó a ta y se agitó durante 1,5 h. Se añadió peryodinano Dess-Martin adicional (750 mg, 1,768 mmol) **139** y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió bicarbonato de sodio saturado (100 ml). Después de separar las dos fracciones, la fracción acuosa se extrajo con diclorometano (100 ml). Las fracciones orgánicas se lavaron con solución de tiosulfato de sodio al 10 % (100 ml) y salmuera (70 ml), se combinaron, se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 0-50% en hexano, para obtener (*S)*-(1-oxopent-4-en-2-il)carbamato de terc-butilo.

[0788] Una suspensión de (S)-(1-oxopent-4-en-2-il)carbamato de terc-butilo (1,2 g, 6,254 mmol) y clorhidrato de 1-vinilciclopropanamina (**129a,** 6,574 mmol) en tetrahidrofurano (38 mL) se agitó a temperatura ambiente, mientras se añadían trietilamina (1,75 mL, 12,56 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (2,0 g, 9,424 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a ta durante 19 h. La mezcla de reacción se concentró para eliminar la mayor parte del tetrahidrofurano, se diluyó con bicarbonato de sodio saturado (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 3). Los extractos se lavaron con salmuera y las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron para obtener terc-butil (S)-(1-((1-vinilciclopropil)amino)pent-4-en-2-il)carbamato.

[0789] Una mezcla de (S)-(1-((1-vinilciclopropil)amino)pent-4-en-2-il)carbamato de terc-butilo y carbonato de potasio (1,0 g, 16,38 mmol) en 1,4-dioxano (40 ml) y agua (40 ml) se agitaron a 0 °C, mientras se añadía cloroformiato de bencilo (1,3 ml, 8,852 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 2 h y luego a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con cloruro de amonio saturado (100 mL) y el producto se extrajo con acetato de etilo (100 mL x 2). Los extractos se combinaron, se secaron sobre $MgSO_4$, se concentraron y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con 0-30 % de acetato de etilo en hexano, para obtener el compuesto del título **(129c).** EM *(m/z)* 400,80 $[M+H]^+$.

Síntesis de (*S)*-6-((*terc-butoxicarbonil)*amino)-4-azaspiro[2.6]non-8-eno-4-carboxilato de bencilo (**129d)**:

[0790] El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a compuesto **65c,** utilizando (*S)*-(2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)pent-4-en-1-il)(1-vinilciclopropil)carbamato de bencilo **(129c)** en lugar de alil(((*E)*-1-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-vinilciclopropil)metil)carbamato de bencilo (**65b)**. EM *(m/z)* 395,19 $[M+H]^+$. (*S*)-6-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-4-azaspiro[2,6]non-8-eno-4-carboxilato de bencilo (**129d)** se purificó adicionalmente mediante cromatografía SFC preparativa en una columna ID-5um usando 30 % Codisolvente IPA-NH_3.

Síntesis de (*7'S)*-12'-(benciloxi)-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',6',7',11'-hexahidroespiro[ciclopropano-1,3'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida, (3*S,7S)*-12-(benciloxi)-3-etil-L11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida y *(3R,7S)*-12-(benciloxi)-3-etil-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida **(129e-1,129e-2** y **129e-3)**:

[0791] Una mezcla de (*S)*-6-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-4-azaspiro[2,6]non-8-eno-4-carboxilato de bencilo (**129d,** 107,5 mg, 288,62 mmol) y paladio al 10 % sobre carbono (12,2 mg) en acetato de etilo (4 ml) y etanol (2 ml) se agitó en atmósfera de H_2. Después de 1 h, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró.

[0792] El residuo se disolvió en HCl 4 N en 1,4-dioxano (4 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h antes de concentrar la mezcla de reacción.

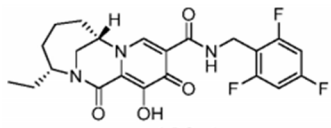
[0793] El residuo anterior, 3-(benciloxi)-4-oxo-5-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-4H-piran-2-carboxilato de metilo (129,1 mg, 288,58 umol) y sodio bicarbonato (96,2 mg, 1,145 mmol) en agua (1,2 mL) y metanol (6 mL) se agitó a 50 °C. Después de 22 h, la mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se concentró para eliminar la mayor parte del disolvente y el residuo se disolvió en acetato de etilo (25 ml) y salmuera (25 ml) y se separó. La fracción acuosa se extrajo con acetato de etilo (25 ml) y las fracciones orgánicas se lavaron con salmuera, se combinaron, se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna, Gemini 10u C18 110A, AXI/; 250 x 21,2 mm) eluyendo con 30-90 % de acetonitrilo en agua (0,1 % TFA), para obtener los compuestos del título, estereoquímica dibujada arbitrariamente. **129e-1:** EM *(m/z)* 538,14 $[M+H]^+$; **129e-2:** EM *(m/z)* 540,16 $[M+H]^+$; **129e-3:** EM *(m/z)* 540,17 $[M+H]^+$.

Síntesis de (*7'S)*-12'-hidroxi-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',6',7',11'-hexahidroespiro[ciclopropano-1,3'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida **(129):**

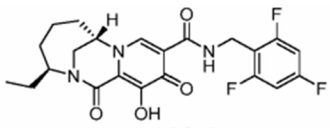
[0794] (*7'S)*-12'-(benciloxi)-11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',6',7',11'-hexahidroespiro[ciclopropano-1,3'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida (**129e-1,**56,5 mg, 105 umol) se disolvió en TFA (2 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa (columna, Gemini 10u C18 110A, AXI/; 250 x 21,2 mm) eluyendo con 10-65 % de acetonitrilo en agua (0,1 % TFA) para producir el compuesto del título. EM *(m/z)* 448,21 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, acetonitrilo-d_3) δ 10,34 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 6,91 - 6,76 (m, 2H), 4,58 (m, 3H), 3,83 -3,67 (m, 2H), 2,53 (dt, J = 15,9, 8,0 Hz, 1H), 2,17-2,05 (m, 1H), 1,85-1,51 (m, 4H), 1,42 (ddd, J = 14,2, 6,4, 2,2 Hz, 1H), 0,99 (ddd, J = 9,7, 6,8,5,6 Hz, 1H), 0,72 (dddd, J = 10,5, 6,5, 5,0, 1,2 Hz, 1H), 0,50 (ddd, J = 9,7, 6,9, 5,0 Hz, 1H). ^{19}F RMN (376 MHz, acetonitrilo-d_3) δ -77,36, -111,24 (ddd, J = 15,0, 9,2, 6,2 Hz), -113,93 (t, J = 7,1 Hz).

Ejemplo 127: Síntesis de (3R,7S)-3-etil-12-hidroxi-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida y (*3S, 7S)*-3-etil-12-hidroxi-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (130-1 y 130 -2):

[0795]



130-1



130-2

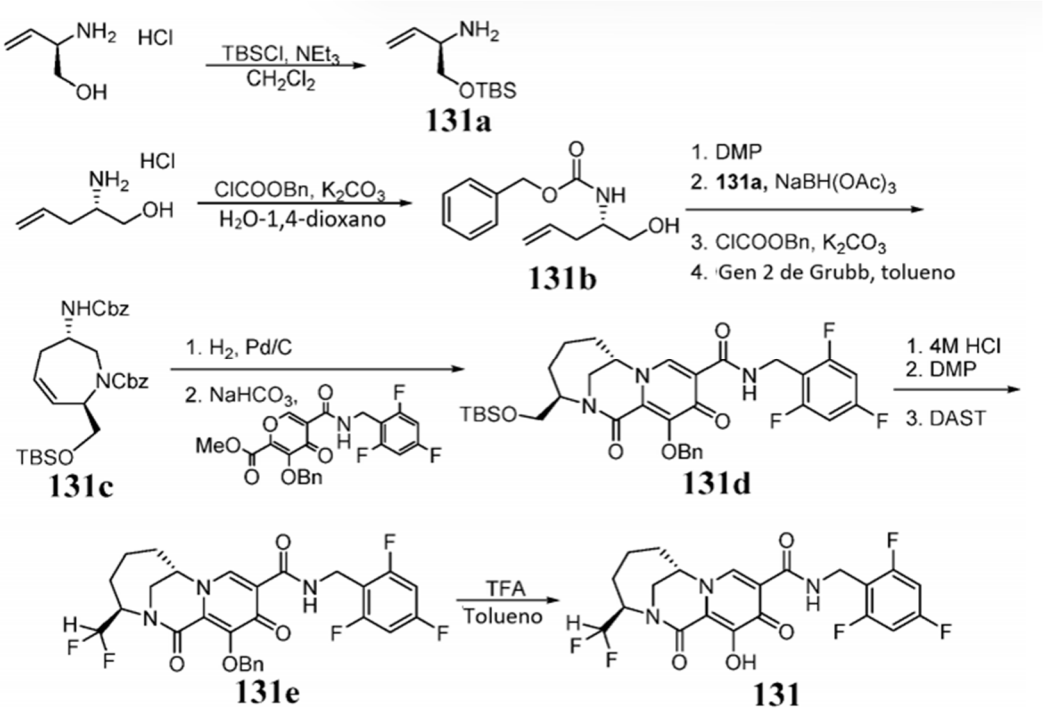
[0796] Los compuestos del título se sintetizaron de manera similar al compuesto **129,** utilizando (*3R, 7S)*-12-(benciloxi)-3-etil-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida o *(3S, 7S)*-12-(benciloxi)-3-etil-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (**129e-2** o **129e-3)** en lugar de (*7'S)*-12'-(benciloxi)-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',6',7',11'-hexahidroespiro[ciclopropano-1,3'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida **(129e-1)**

[0797] 130-1: EM *(m/z)* 450,23 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, acetonitrilo-d_3) δ 10,43 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 6,91 - 6,76 (m, 2H), 4,59 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 4,53 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 4,25 (tt, J = 10,9, 6,0 Hz, 1H), 3,64 (dt, J = 14,8,2,7 Hz, 1H), 3,52 (dd, J = 14,7, 1,8 Hz, 1H), 2,18 -2,01 (m, 2H), 1,88-1,73 (m, 1H), 1,67 (ddt, J = 15,3, 7,7, 4,0 Hz, 1H), 1,62-1,45 (m, 2H), 1,40 (dt, J = 14,5, 11,3 Hz, 1H), 1,19-1,04 (m, 1H), 0,96 (t, J = 7,3 Hz, 3H). ^{19}F RMN (376 MHz, acetonitrilo-d_3) δ -77,34, -111,27 (ddd, J = 15,3, 9,3, 6,3 Hz), -113,92 (t, J = 7,1 Hz).

[0798] 130-2: EM *(m/z)* 450,22 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, acetonitrilo-d_3) δ 10,38 (s, 1H), 8,34 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 6,84 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 4,58 (d, J = 5,4 Hz), 2H), 4,50 (s, 1H), 3,85 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 3,50 (dd, J = 14,8,2,5 Hz, 1H), 3,19 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 2,57 (dt, J = 15,6,7,8 Hz, 1H), 2,48 -2,27 (m, 1H), 1,83-1,70 (m, 3H), 1,65 (td, J = 10,4,6,9 Hz, 2H), 1,48 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 1,05 (t, J = 7,2 Hz, 3H). ^{19}F RMN (376 MHz, acetonitrilo-d_3) δ -77,25, -111,28 (ddd, J = 15,0, 9,3, 6,0 Hz), -113,95 (q, J = 11,7, 9,5 Hz).

Ejemplo 128: Preparación de (*3R,7S)*-3-(difluorometil)-12-hidroxi-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (131):

[0799]



Síntesis de (*R*)-1-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)but-3-en-2-amina **(131a):**

[0800] Una suspensión de (2 *R)*-2-aminobut-3-en-1 Se agitó clorhidrato de -ol (1,0 g, 8,18 mmol) y trietilamina (3,5 ml, 25,11 mmol) en diclorometano (12 ml) a 0 °C, mientras se añadía cloruro de *terc*-butildimetilsililo (1,35 g, 8,957 mmol). Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a ta durante 23 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (30 mL) y se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio (50 mL). La fracción acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 30 ml) y las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron. El residuo se disolvió en éter etílico, se filtró y el filtrado se concentró para obtener el producto bruto protegido con TBS (**131a)**. EM *(m/z)* 202.01 $[M+H]^+$.

Síntesis de (*S)*-(1-hidroxipent-4-en-2-il)carbamato de bencilo **(131b):**

[0801] Una solución de (*2S)*-2-amino-4-penten-1-ol (2,0 g, 14,53 mmol) y carbonato de potasio (6,0 g, 43,63 mmol) en agua (36 ml) y se agitó 1,4-dioxano (36 ml) a 0 °C, mientras se añadía cloroformiato de bencilo (2,6 ml, 17,52 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h y luego a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con bicarbonato de sodio saturado (150 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (150 ml x 2). Después de lavar los extractos con agua (150 ml), las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 0-70 % en hexano, para obtener el compuesto del título (**131b)**. EM *(m/z)* 235,84 $[M+H]^+$.

Síntesis de bencilo (*3S, 7R)*-3-(((benciloxi)carbonil)amino)-7-(((*terc* butildimetilsilil)oxi)metil)-2,3,4,7-tetrahidro-1H-azepina-1-carboxilato **(131c):**

[0802] El compuesto del título se preparó de manera similar al compuesto **129d,** usando (R)-1-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)but-3-en-2-amina **(131a)** en lugar de 1-vinilciclopropanamina; clorhidrato **(129a)** y (*S)*-(1-hidroxipent-4-en-2-il)carbamato de **bencilo (131b)** en lugar de (*S)*-(1-hidroxipent-4-en-2-ilo) de *terc-butilo)*carbamato (**129b)**. EM *(m/z)* 525,01 $[M+H]^+$.

Síntesis de (*3R, 7S)*-12-(benciloxi)-3-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida **(131d):**

[0803] Una mezcla de bencilo (*3S, 7R)*-3-(((benciloxi)carbonil)amino)-7-(((tercbutildimetilsilil)oxi)metil)-2,3,4,7-tetrahidro-1H-azepina-1-carboxilato **(131c, 262,8** mg, 500,8 mmol) y paladio al 10 % sobre carbono (51,26 mg) en etanol (10 ml) y EtOAc (5 ml) se agitó en atmósfera de H_2 durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a sequedad.

[0804] Una mezcla del residuo anterior, 3-(benciloxi)-4-oxo-5-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-4H-piran-2-carboxilato de metilo (224,5 mg, 501,83 umol) y bicarbonato de sodio (96,2 mg, 1,15 mmol) en agua (1,2 ml) y metanol (6 ml) se agitó a 50 °C durante 22 h seguido de 60 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se concentró para eliminar la mayor parte del disolvente y el residuo se disolvió en acetato de etilo (25 ml) y agua (25 ml) antes de separar las dos fracciones. Después

de extraer la fracción acuosa con acetato de etilo (25 ml), se lavaron dos fracciones orgánicas con salmuera, se combinaron, se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con 0-9,5 % de metanol en diclorometano, para obtener el compuesto del título (**131d)**. EM (*m/z)* 656,23 $[M+H]^+$.

Síntesis de (3R,7S)-12-(benciloxi)-3-(difluorometil)-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida **(131e):**

[0805] (*3R,7S*)-12-(benciloxi)-3-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-1,1-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1 Se disolvió,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida **(131d,** 230,2 mg, 351,03 umol) en HCl 4 N en dioxano (3 ml) en un baño a 0 °C y se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 0-20 % de metanol en diclorometano para obtener el alcohol desprotegido. EM (*m/z)* 542,17 $[M+H]^+$.

[0806] Una solución de (*3R, 7S)*-12-(benciloxi)-3-(hidroximetil)-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (76,9 mg, 142,01 umol) en diclorometano (10 mL) se agitó a ta como peryodinano de Dess-Martin (91,9 mg, 216,67 umol) se añadió. Después de 30 min a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadieron bicarbonato de sodio saturado (10 ml), solución de tiosulfato de sodio al 10 % (10 ml) y diclorometano (10 ml), antes de separar las dos fracciones. Después de extraer la fracción acuosa con acetato de etilo (10 ml x 2), las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 0-8 % de metanol en diclorometano para obtener (3R,7S)-12-(benciloxi)-3-formil-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida. EM *(m/z)* 540,14 $[M+H]^+$.

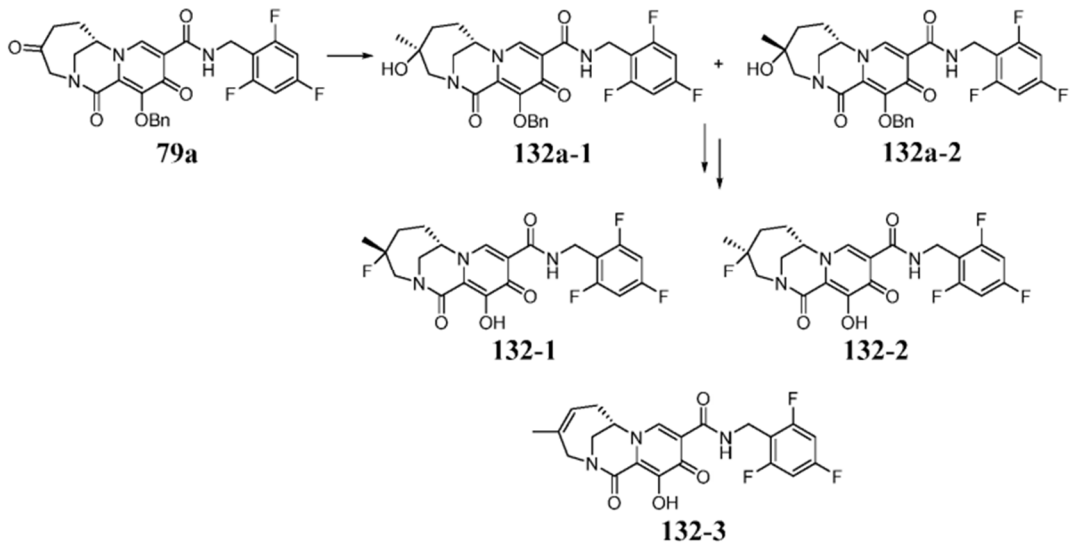
[0807] Una solución de (3R,7S)-12-(benciloxi)-3-formil-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (63,4 mg, 118 umol) en diclorometano (2 ml) se agitó a 0 °C como (dietilamino Se añadió trifluoruro de azufre (0,017 ml, 129 umol). Después de 30 min, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 22 h. Se añadió bicarbonato de sodio saturado (20 ml) y la mezcla se extrajo con diclorometano (2 x 20 ml). Los extractos combinados se secaron sobre $MgSO_4$, se concentraron y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con 0-8 % de metanol en diclorometano, para obtener el compuesto del título (**131e)**. EM *(m/z)* 562,15 $[M+H]^+$.

Síntesis de (3R,7S)-3-(difluorometil)-12-hidroxi-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (**131**):

[0808] (3R, 7S)-12-(benciloxi)-3-(difluorometil)-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]Se disolvió diazonina-10-carboxamida **(131e)** (66,3 mg, 118 umol) en ácido trifluoroacético (2 ml) y se agitó a ta. Después de 1 h, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa (columna, Gemini 10u C18 110A, AXI/; 250 x 21,2 mm), eluyendo con 10-60 % de acetonitrilo en agua (0,1 % de ácido trifluoroacético), para obtener el compuesto del título (**131)**. EM *(m/z)* 472,20 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, acetonitrilo-d_3) δ 10,32 (s, 1H), 8,39 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 6,94 - 6,75 (m, 2H), 6,03 (td, J = 54,9, 3,5 Hz, 1H), 4,65 (dt, J = 15,0, 3,3 Hz, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,55 (s, 1H), 3,83 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 3,72 (dd, J = 15,1, 1,7 Hz, 1H), 2,16 (ddd, J = 17,1, 12,3, 5,0 Hz, 2H), 1,92-1,73 (m, 3H), 1,24-1,09 (m, 1H). ^{19}F RMN (376 MHz, acetonitrilo-d_3) δ -77,36, -111,06 - -111,40 (m), -113,75 - -114,10 (m), -125,91 - -127,10 (m), -128,45 (ddd, J = 286,8,55,2, 12,6 Hz).

Ejemplo 129: Preparación de (4R,7S)-4-fluoro-12-hidroxi-4-metil-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida, (4S,7S)-4-fluoro-12-hidroxi-4-metil-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida y (7S)-12-hidroxi-4-metil-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,6,7,11-tetrahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (132-1,132-2 y 132-3):

[0809]



Síntesis de (4S,7S)-12-(benciloxi)-4-hidroxi-4-metil-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida y (4R,7S)-12-(benciloxi)-4-hidroxi-4-metil-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida **(132a-1** y **132a -2)**:

[0810] Los compuestos del título se sintetizaron de manera similar a los compuestos **107a-1** y **107a-2,** usando (7S)-12-(benzylox y)-1,4,11-trioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (79a), en lugar de (5R,7S)-5,12-dihidroxi-5-metil-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencilo)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (103a).

Síntesis de (4R,7S)-4-fluoro-12-hidroxi-4-metil-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida, (4S,7S)-4-fluoro-12-hidroxi-4-metil-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida y (7S)-12-hidroxi-4-metil-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,6,7,11-tetrahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (**132-1,132-2** y **132-3**):

[0811] Los compuestos del título se prepararon de manera similar a los compuestos **115-1,115-2** y **116-1,** utilizando (4S,7S)-12-(benciloxi)-4-hidroxi-4-metil-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida o (4R,7S)-12-(benciloxi)-4-hidroxi-4-metil-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (**132a-1** o **132a-2)** en lugar de (5S,7S)-12-(benciloxi)-5-hidroxi-5-metil-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida o (5R,7S)-12-(benciloxi)-5-hidroxi-5-metil-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (**107a-1** o **107a-2)**.

[0812] 132-1: EM *(m/z)* 454,22 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, acetonitrilo-d_3) d 9,32 (s, 1H), 8,40 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 6,87 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 6,68 (t, J = 8,5 Hz), 1H), 4,93 - 4,69 (m, 2H), 4,58 (q, J = 15,7, 14,9 Hz, 2H), 4,42 (dd, J = 14,8,4,8 Hz, 1H), 3,83 (dd, J = 14,9, 10,8 Hz, 1H), 3,64 (dd, J = 14,9, 6,1 Hz, 1H), 3,11 (td, J = 37,5, 15,2 Hz, 2H), 2,11 (m, 2H), 1,48-1,33 (m, 3H).

[0813] 132-2: EM *(m/z)* 454,22 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, acetonitrilo-d_3) d 8,44 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 6,96 - 6,82 **144** (m, 1H), 6,69 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 5,48 (s, 1H), 4,83 (dd, J = 15,2, 7,5 Hz, 2H), 4,65 (d, J = 16,7 Hz, 2H)), 4,54 - 4,27 (m, 3H), 3,91 (d, J = 14,9 Hz, 2H), 3,74 (d, J = 14,5 Hz, 2H), 3,51 -3,23 (m, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,44 (dd, J = 22,1, 3,6 Hz, 3H).

[0814] 132-3: EM *(m/z)* 434,22 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, acetonitrilo-d_3) d 10,38 (d, J = 25,2 Hz, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,39 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 6,87 (t, J = 8,5 Hz), 1H), 6,69 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 5,39 (s, 1H), 5,15 (d, J = 34,3 Hz, 1H), 4,96 - 4,69 (m, 2H), 4,62 (s, 1H), 4,43 (s, 1H), 4,00 -3,64 (m, 2H), 2,85 (m, 2H), 1,72 (s, 3H).

Ejemplo 130: Preparación de (7S)-5-fluoro-12-hidroxi-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,6,7,11-tetrahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (133):

[0815]



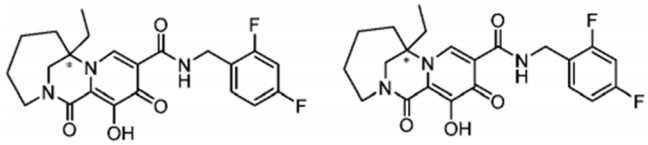
133a **133**

[0816] Se preparó (7S)-12-(benciloxi)-5-fluoro-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,6,7,11-tetrahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida **(133a)** de manera similar al compuesto **113a-2,** usando (7S)-12-(benciloxi)-1,5,11-trioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida **(103a)** en lugar de (3S,7S)-12-(benciloxi)-3-metil-1,5,11-trioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida.

[0817] El compuesto del título se preparó de manera similar al compuesto **113,** usando (7S)-12-(benciloxi)-5-fluoro-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,6,7,11-tetrahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida **(133a)** en lugar de (3S,7S)-12-(benciloxi)-5,5-difluoro-3-metil-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (**113a-1)**. EM (*m/z)*: 438,22 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, acetonitrilo-d_3) δ 10,28 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 6,86 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 5,46 (d, J = 22,3 Hz, 1H), 5,04 (s, 1H), 4,61 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 4,46 (q, J = 10,3, 9,7 Hz, 1H), 3,91 (s, 2H), 3,42-3,31(m, 1H), 3,29-3,14 (m, 1H), 2,60-2,40 (m, 1H).

Ejemplo 131: Preparación de (7S)-N-(2,4-difluorobencil)-7-etil-12-hidroxi-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-27 -metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida y (7R)-N-(2,4-difluorobencil)-7-etil-12-hidroxi-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-27-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (134-1 y 134-2):

[0818]



134-1 **134-2**

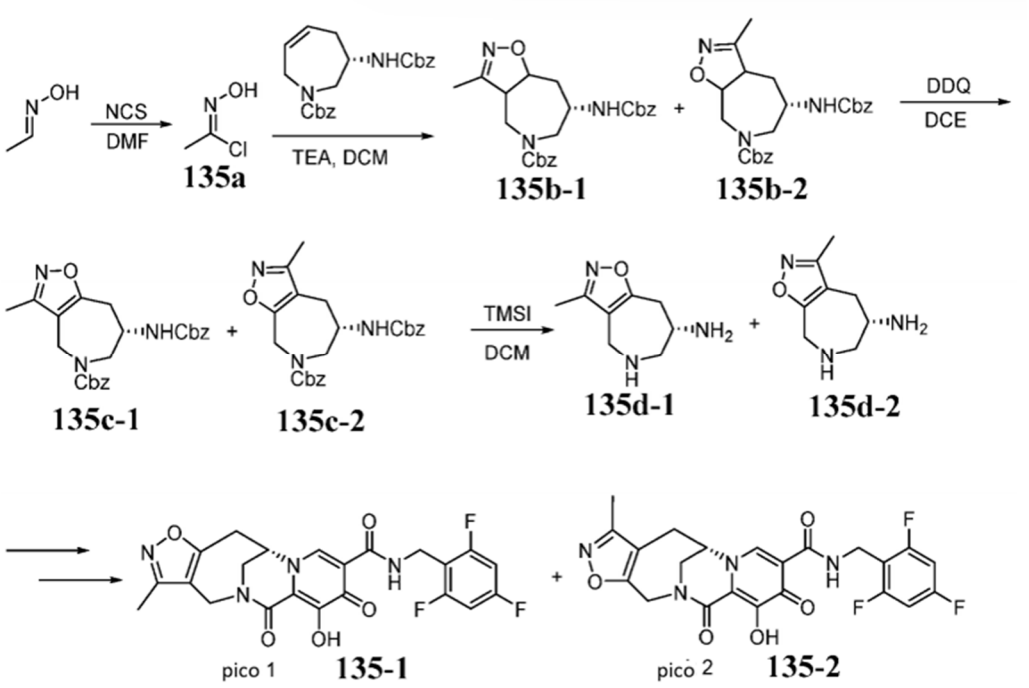
[0819] Los compuestos del título se prepararon de manera similar a los compuestos **59-1** y **59-2,** usando EtMgBr en lugar de MeMgBr y metil 3-(benciloxi)-5-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-4-oxo-4H-piran-2-carboxilato en lugar de 3-(benciloxi)-4-oxo-5-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-4H-piran-2-carboxilato de metilo. Los estereoisómeros se separaron mediante cromatografía SFC en una columna IA usando codisolvente de metanol.

[0820] 134-1: EM *(m/z)* 449,9 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,49 (s, 1H), 8,5 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 6,83 (m, 2H), 4,66 (m, 2H), 4,48 (m, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,39 (m, 1H), 3,07 (m, 1H), 2,35-0,80 (m, 11H).

[0821] 134-2: EM *(m/z)* 449,9 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,48 (s, 1H), 8,5 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 6,83 (m, 2H), 4,7 (m, 2H), 4,62 (m, 1H), 3,81 (m, 1H), 3,39 (m, 1H), 3,07 (m, 1H), 2,31-0,75 (m, 11H).

Ejemplo 132: Preparación de (12S)-7-hidroxi-3-metil-6,8-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-6,8,12,13-tetrahidro-4H-5,12-metanoisoxazolo[4,5-f]pirido[1,2-a][1,4]diazonina-9-carboxamida y (5S)-10-hidroxi-3-metil-9,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-4,9,11,13-tetrahidro-5H-5,12-metanoisoxazolo[5,4-f]pirido[1,2-a][1,4]diazonina-8-carboxamida (135-1 y 135-2):

[0822]



Síntesis de cloruro de (Z)-N-hidroxiacetimidoilo (135a):

[0823] A una solución de oxima de acetaldehído (1,598 g, 27,1 mmol) en DMF (50 mL), NCS (3,61 g, 27,1 mmol) se añadió a ta, luego la reacción se calentó a 50 °C y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (150 ml) y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y el disolvente se eliminó para obtener el compuesto del título (**135a)**, que se usó para el siguiente paso de la reacción.

Síntesis de bencilo (7S)-7-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-metil-3a,4,6,7,8,8a-hexahidro-5H-isoxazolo[4,5-c]azepina-5-carboxilato y bencilo (5S)-5-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-metil-3a,4,5,6,8,8a-hexahidro-7H-isoxazolo[5,4-c]azepina- 7-carboxilato (**135b-1** y **135b-2)**:

[0824] A una solución de bencilo (S)-3-(((benciloxi)carbonil)amino)-2,3,4,7-tetrahidro-1H-azepina-1-carboxilato (1,22 g, 3,21 mmol) y TEA (813 mg, 8,03 mmol) en DCM (50 ml) Se añadió cloruro de N-hidroxiacetimidoilo (**135a)** a ta. Después de agitar la mezcla de reacción durante 48 h, se extrajo con acetato de etilo (150 ml), se lavó con salmuera y se secó sobre $MgSO_4$. A continuación, se eliminó el disolvente para obtener los compuestos del título (**135b-1** y **135b-2)** como una mezcla de regioisómeros, que se utilizaron posteriormente sin más purificación. EM *(m/z)* 438,2 $[M+H]^+$.

Síntesis de (S)-7-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-metil-4,6,7,8-tetrahidro-5H-isoxazolo[4,5-c]azepina-5-carboxilato de bencilo y (S)-5-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-metil-4,5,6,8-tetrahidro-7H-isoxazolo[5,4-c]azepina-7-carboxilato de bencilo (**135c-1** y **135c-2)**:

[0825] A una solución de mezcla bruta de (7S)-7-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-metil-3a,4,6,7,8,8a-hexahidro- 5H-isoxazolo[4,5-c]azepina-5-carboxilato de bencilo y (5S)-5-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-metil-3a,4,5,6,8,8ahexahidro-7H-isoxazolo[5,4-c]azepina-7-carboxilato de bencilo (**135b-1** y **135b-2,** 890 mg) se añadió en DCE (100 ml), DDQ (462 mg, 2,03 mmol). La solución se calentó a reflujo durante 4 horas. La reacción se concentró y el residuo purificado por columna de gel de sílice para proporcionar los compuestos del título (**135c-1** y **135c-2)** como una mezcla de regioisómeros. EM *(m/z)* 436,1 $[M+H]^+$. Síntesis de (S)-3-metil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-isoxazolo[4,5-c]azepin-7-amina y (S)-3-metil-5,6,7, 8-tetrahidro-4H-isoxazolo[5,4-c]azepin-5-amina **(135d-1** y **135d-2)**:

[0826] A una solución de bencilo (S)-7-(((benciloxi)carbonilo)amino)-3-metil-4,6,7,8-tetrahidro-5H-isoxazolo[4,5-c]azepina-5-carboxilato y bencilo (S)-5-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-metil-4,5,6,8-tetrahidro-7H-isoxazolo[5,4-c]azepina-7-carboxilato (**135c-1** y **135c-2,** 354 mg) en DCM (10 mL), TMSI (1 ml) se añadió. Después de 30 min, se añadió HCl (1 N, 2 ml) y se agitó durante 30 min. La concentración dio los compuestos del título **(135d-1** y **135d-2)** como una mezcla de regioisómeros, que se usaron posteriormente sin purificación adicional. EM *(m/z)* 167,95 $[M+H]^+$.

Síntesis de (12S)-7-hidroxi-3-metil-6,8-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-6,8,12,13-tetrahidro-4H-5,12-metanoisoxazolor4. 5-f]pirido[1,2-a][1,4]diazonina-9-carboxamida y (5S)-10-hidroxi-3-metil-9,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-4,9,11,13-tetrahidro-5H-5,12-metanoisoxazolo[5,4-f]pirido[1,2-a][1,4]diazonina-8-carboxamida **(135-1** y **135-2)**:

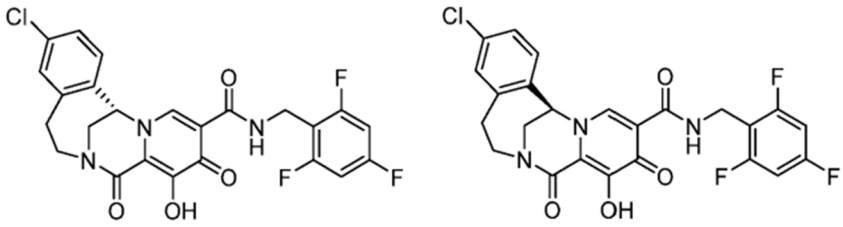
[0827] Los compuestos del título se prepararon de manera similar al compuesto 28 usando (S)-3-metil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-isoxazolo[4,5-c]azepin-7- amina y (S)-3-metil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-isoxazolo[5,4-c]azepin-5-amina **(135d-1** y **135d-2)** en lugar de 1,4-oxazepan-6-amina y 3-(benciloxi)-4-oxo-5-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-4H-piran-2-carboxilato de metilo en lugar de 3-(benciloxi)-5-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-4-oxo-4H-piran-2-carboxilato de metilo, y separando los regioisómeros mediante cromatografía en fase normal antes de la desprotección con TFA.

[0828] 135-1, del pico 1: EM *(m/z)* 475,04 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,27 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 6,67 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 5,36 (dd, J = 16,5, 1,7 Hz, 1H), 4,84 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,67 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 4,13 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 4,01 -3,74 (m, 4H), 3,05 (d, J = 18,3 Hz, 1H), 2,25 (s, 3H).

[0829] 135-2, del pico 2: EM *(m/z)* 475,05 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,33 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 6,67 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 5,70 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 4,85 (s, 1H), 4,68 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 4,34 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 4,13 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 3,76 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 3,34 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 2,69 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 2,20 (s, 3H).

Ejemplo 133: Preparación de (13S)-10-cloro-4-hidroxi-3,5-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-3,5,8,13-tetrahidro-7H-6,13-metanobenzo[g]pirido[1,2-a][1,4]diazonina-2-carboxamida y (13R)-10-cloro-4-hidroxi-3,5-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencilo))-3,5,8,13-tetrahidro-7H-6,13-metanobenzo[g]pirido[1,2-a][1,4]diazonina-2-carboxamida (136-1 y 136-2):

[0830]



136-1 136-2

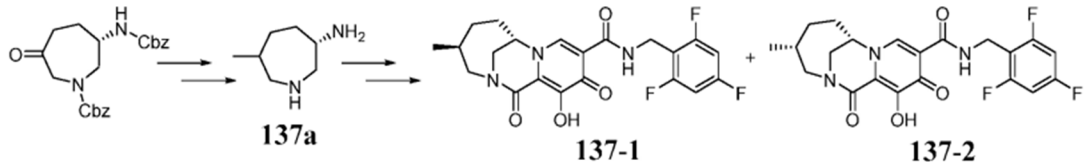
[0831] Los compuestos del título se prepararon de manera similar a los compuestos **127-1** y **127-2,** usando 7-cloro-1,3,4,5-tetrahidro-2H-benzo[d]azepin-2-uno en lugar de 6-cloro-3,4-dihidronaftalen-2(1H)-ona.

[0832] 136-1: EM *(m/z)* 504,20 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,38 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 10,23 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 7,50 - 7,31 (m, 2H), 7,31 - 7,14 (m, 2H), 6,02 (s, 1H), 4,73 - 4,55 (m, 2H), 4,45 (dd, J = 15,1, 2,7 Hz, 1H), 4,29 (td, J = 12,6, 5,4 Hz, 1H), 4,00 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 3,48-3,41 (m, 2H), 2,88 (dd, J = 15,4, 5,4 Hz, 1H).

[0833] 136-2: EM *(m/z)* 504,21 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,38 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 10,22 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 7,46 - 7,30 (m, 2H), 7,30 - 7,12 (m, 2H), 6,02 (s, 1H), 4,60 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 4,45 (dd, J = 15,1, 2,8 Hz, 1H), 4,29 (td, J = 12,6, 5,4 Hz, 1H), 4,00 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 3,60 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,45 (s, 2H), 2,94 -2,82 (m, 1H).

Ejemplo 134: Preparación de (4S,7S)-12-hidroxi-4-metil-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida y (4R,7S)-12-hidroxi-4-metil-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (137- 1 y 137-2):

[0834]



137a 137-1 137-2

Síntesis de (3S)-6-metilazepan-3-amina (137a):

[0835] El compuesto del título se preparó con un método similar al compuesto **124,** usando bencilo (S)-3-(((benciloxi)carbonil)amino)-6-oxoazepano-1-carboxilato en lugar de (7S)-12-(benciloxi)-1,5,11-trioxo-N-(2,4,6-trifluorobencilo)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (**103a)** y $Pd(OH)_2$/ C en lugar de Pd/C.

Síntesis de (4S,7S)-12-hidroxi-4-metil-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (**137-1** y **137-2)**:

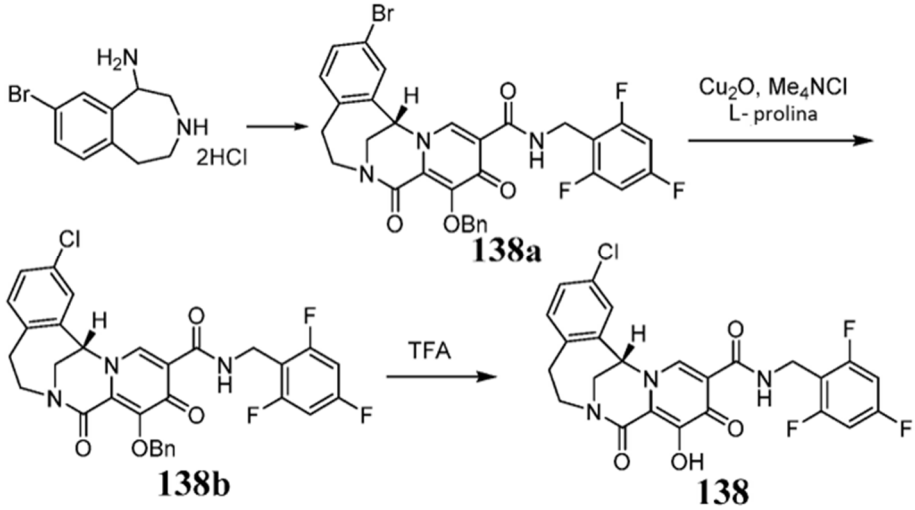
[0836] Los compuestos del título se sintetizaron de manera similar a los compuestos **40-1** y **40-2,** utilizando (3S)-6-metilazepan-3-amina (**137a)** en lugar de rel-(1R,4S,6R)-2-azabiciclo[4.2.1]nonan-4-amina (**40f)**. La separación quiral se llevó a cabo antes de la desprotección de bencilo.

[0837] 137-1: EM *(m/z)* 436,25 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, acetonitrilo-d_3) δ 10,42 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 6,98 - 6,75 (m, 2H), 4,71 - 4,48 (m, 3H), 3,87 (dt, J = 14,6, 2,4 Hz, 1H), 3,78 (dd, J = 13,2, 10,3 Hz, 1H), 3,62 (dd, J = 14,7, 1,5 Hz, 1H), 3,30 (dd, J = 13,2, 7,1 Hz, 1H), 2,23 -2,04 (m, 2H), 1,50 (dt, J = 15,2,4,1 Hz, 1H), 1,20 (dddd, J = 15,6, 13,2, 10,5, 2,7 Hz, 1H), 1,01 (d, J = 6,7 Hz, 3H)).

[0838] 137-2: EM *(m/z)* 436,25 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, acetonitrilo-d_3) d 10,38 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 6,86 (d, J = 10,2 Hz, 2H), 4,58 (d, J = 22,0 Hz, 3H), 4,36 (d, J = 12,6 Hz, 2H), 3,92 -3,53 (m, 4H), 2,65 (s, 2H), 1,82-1,37 (m, 3H), 0,99 (dd, J = 18,0, 6,4 Hz, 3H).

Ejemplo 135: Preparación de (13S)-11-cloro-4-hidroxi-3,5-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-3,5,8,13-tetrahidro-7H-6,13-metanobenzo[g]pirido[1,2-a][1,4]diazonina-2-carboxamida (138):

[0839]



Síntesis de (13S)-4-(benciloxi)-11-bromo-3,5-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-3,5,8,13-tetrahidro-7H-6,13-metanobenzo[g]pirido[1,2-a][1,4]diazonina-2-carboxamida **(138a):**

[0840] El compuesto del título se preparó de manera similar al compuesto 63g, usando dihidrocloruro de 8-bromo-2,3,4,5-tetrahidro-1Hbenzo[d]azepin-1-amina **(122d)** en lugar de dihidrobromuro de 2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-1-amina **(63f).**

Síntesis de (13S)-4-(benciloxi)-11-cloro-3,5-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-3,5,8,13-tetrahidro-7H-6,13-metanobenzo[g]pirido[1.2-a][1.4]diazonina-2-carboxamida **(138b):**

[0841] A un tubo de microondas con una barra de agitación se le añadió (13S)-4-(benciloxi)-11-bromo-3,5-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-3,5,8,13-tetrahidro-7H-6,13-metanobenzo[g]pirido[1,2-a][1,4]diazonina-2-carboxamida, (**138a,** 0,055 g, 0,086 mmol), Me4NCl (0,0094 g, 0,086 mmol), L-prolina (0,0020 g, 0,017 mmol) y óxido cuproso (0,0012 g, 0,0086 mmol). El tubo se selló, se evacuó y se rellenó dos veces con argón. Se añadió etanol (1 ml) y la suspensión se calentó a 100 °C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y purificó por cromatografía en columna (0-100 % EtOAc/heptano) para dar una mezcla inseparable de (13S)-4-(benciloxi)-11-bromo-3,5-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-3,5,8,13-tetrahidro-7H-6,13-metanobenzo[g]pirido[1,2-a][1,4]diazonina-2-carboxamida y (13S)-4-(benciloxi)-11-cloro-3,5-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-3,5,8,13-tetrahidro-7H-6,13-metanobenzo[g]pyiido[1,2-a][1,4]diazonina-2-carboxamida (**138a** y **138b)**, que se usó sin purificación adicional.

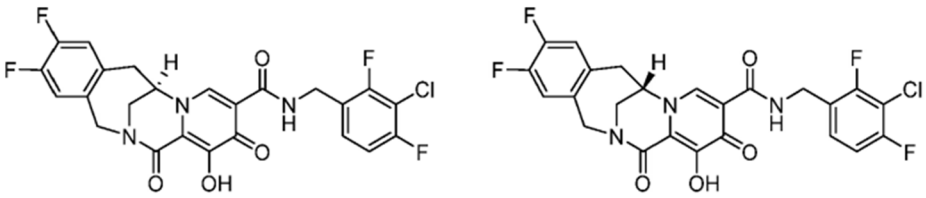
Síntesis de (13S)-11-cloro-4-hidroxi-3,5-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-3,5,8,13-tetrahidro-7H-6,13-metanobenzo[g]pirido[1,2-a][1,4]diazonina-2-carboxamida (**138)**:

[0842] A un matraz que contiene una mezcla inseparable de (13S)-4-(benciloxi)-11-bromo-3,5-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-3,5,8,13-tetrahidro-7H-6,13-metanobenzo[g]pirido[1,2-a][1,4]diazonina-2-carboxamida y (13S)-4-(benciloxi)-11-cloro-3,5-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-3,5,8,13-tetrahidro-7H-6,13-metanobenzo[g]pirido[1,2-a][1,4]diazonina-2-carboxamida (**138a** y **138b,** 0,0085 g, 0,014 mmol) se añadió a una solución de tolueno/TFA 1:1 (2 ml).

La mezcla de reacción se agitó a ta durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró, se disolvió en MeCN, se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa (columna, Gemini 10µ C18 110A, AXI/; 250 x 21,2 mm), eluyendo con 5-100 % de acetonitrilo en agua (0,1 % TFA) durante 30 minutos, para proporcionar el compuesto del título. EM (m/z) 504,14 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,37 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 9,07 (s, 1H), 7,40 - 7,18 (m, 5H), 5,98 (s, 1H), 4,61 (qd, J = 14,6, 5,7 Hz, 2H), 4,44 (dd, J = 15,2, 2,8 Hz, 1H), 4,27 (td, J = 12,6, 5,5 Hz, 1H), 4,00 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 3,62 -3,50 (m, 2H), 2,88 (dd, J = 15,4, 5,5 Hz, 1H). ^{19}F RMN (376 MHz, DMSO-d_6) δ - 109,22 (tt, J = 9,6, 6,3 Hz), -112,53 (t, J = 7,3 Hz).

Ejemplo 136: Preparación de (6R)-N-(3-cloro-2,4-difluorobencil)-9,10-difluoro-1-hidroxi-2,14-dioxo-2,7,12,14-tetrahidro-6H-6,13-metanobenzo[f]pirido[1,2-a][1,4]diazonina-3-carboxamida y (6S)-N-(3-cloro-2,4-difluorobencil)-9,10-difluoro-1-hidroxi-2,14-dioxo-2,7,12,14-tetrahidro-6H-6,13-metanobenzo[f]pirido[1,2-a][1,4]diazonina-3-carboxamida (139-1 y 139-2):

[0843]



139-1 **139-2**

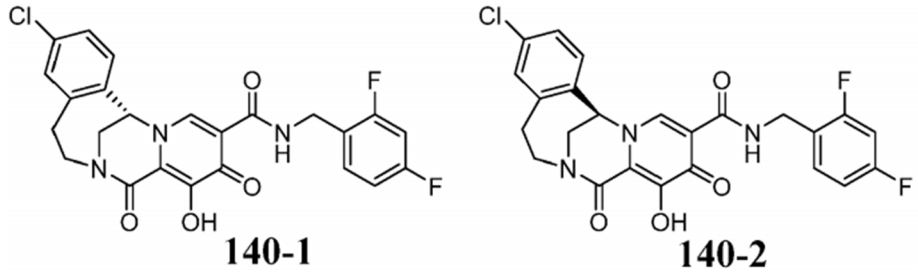
[0844] Los compuestos del título se prepararon de manera similar a los compuestos **127-1** y **127-2,** usando 6,7-difluoro-3,4-dihidronaftalen-2(1H)-ona en lugar de 6-cloro-3,4-dihidronaftalen-2(1H)-ona, y 3-benciloxi-5-[(3-cloro-2,4-difluorofenil)metilcarbamoil]-4-oxo-piran-2-carboxilato de etilo en lugar de 3-(benciloxi)-4-oxo-5-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-4H-piran-2-carboxilato de metilo. La separación quiral se llevó a cabo usando SFC preparativa (IB, 45 % de MeOH que contenía 0,1 % de dietilamina).

[0845] 139-1: EM (m/z) 522,15 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,36 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,46 - 7,35 (m, 2H), 7,35 - 7,22 (m, 2H), 5,47 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 4,99 (td, J = 7,8,2,3 Hz, 1H), 4,61 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,44 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 3,80 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 3,62 (dd, J = 14,8,2,8 Hz, 1H), 3,35 -3,35 (m, 1H), 2,87 (dd, J = 15,1, 7,6 Hz, 1H). ^{19}F RMN (376 MHz, DMSO-d_6) δ -115,99 - -116,39 (m), -118,35 (d, J = 8,0 Hz), -141,06 (ddd, J = 22,1, 11,2, 8,2 Hz), -141,91 (dt, J = 21,1, 9,8 Hz).

[0846] 139-2: EM (m/z) 522,13 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,36 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,47 - 7,34 (m, 2H), 7,34 - 7,22 (m, 2H), 5,47 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 4,99 (td, J = 7,5, 2,2 Hz, 1H), 4,61 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,44 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 3,80 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 3,62 (dd, J = 14,8,2,8 Hz, 1H), 3,38 (dd, J = 15,2, 7,3 Hz, 1H), 2,86 (dd, J = 15,0, 7,6 Hz, 1H)). ^{19}F RMN (376 MHz, DMSO-d_6) δ -116,19 (td, J = 7,4,6,2, 2,3 Hz), -118,36 (d, J = 8,1 Hz), -141,05 (ddd, J = 23,3, 11,7, 8,3 Hz), -141,90 (dt, J = 21,0, 9,9 Hz).

Ejemplo 137: Preparación de (13S)-10-cloro-N-(2,4-difluorobencil)-4-hidroxi-3,5-dioxo-3,5,8,13-tetrahidro-7H-6,13-metanobenzo [g]pirido[1,2-a][1,4]diazonina-2-carboxamida y (13R)-10-cloro-N-(2,4-difluorobencil)-4-hidroxi-3,5-dioxo-3,5,8,13-tetrahidro-7H-6,13-metanobenzo[g]pirido[1,2-a][1,4]diazonina-2-carboxamida (140-1 y 140-2):

[0847]



140-1 **140-2**

[0848] Los compuestos del título se prepararon de manera similar a los compuestos **136-1** y **136-2,** utilizando 3-(benciloxi)-5-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-4-oxo-4H-piran-2-carboxilato de metilo en lugar de 3-(benciloxi)-4-oxo-5-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-4H-piran-2-carboxilato de metilo.

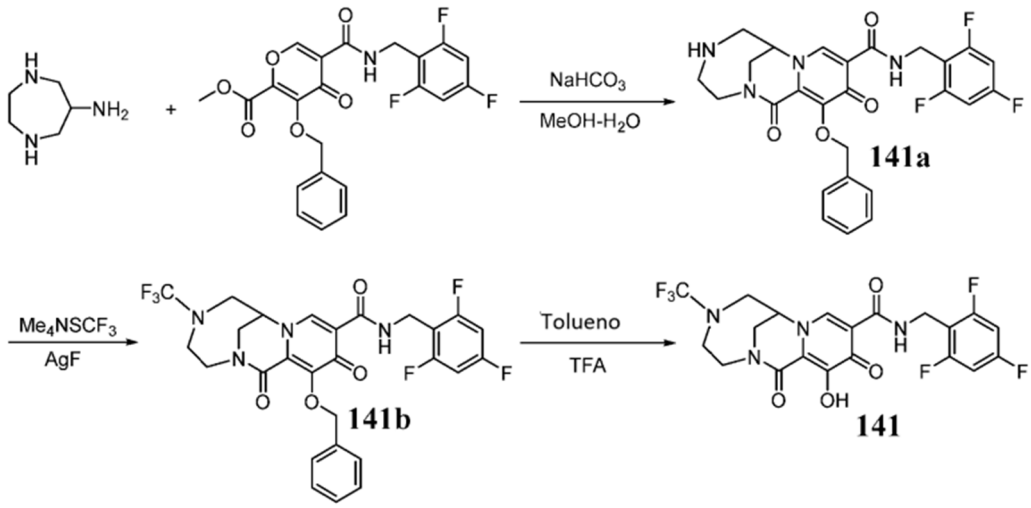
[0849] 140-1: EM *(m/z)* 486,19 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,35 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 9,03 (s, 1H), 7,46 (td, J = 8,7, 6,5 Hz, 1H), 7,41 - 7,32 (m, 2H), 7,32 - 7,22 (m, 2H), 7,15 - 7,04 (m, 1H), 6,04 (s, 1H), 4,66 - 4,51 (m, 2H), 4,46 (dd,

J = 15,2, 2,7 Hz, 1H), 4,30 (td, J = 12,6, 5,4 Hz, 1H), 4,02 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 3,62 (d, J = 13,3 Hz, 2H), 2,89 (dd, J = 15,3, 5,4 Hz, 1H).

[0850] 140-2: EM *(m/z)* 486,21 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,35 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 10,23 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 7,46 (td, J = 8,7, 6,6 Hz, 1H), 7,42 - 7,33 (m, 1H), 7,33 - 7,20 (m, 2H), 7,13-7,02 (m, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,04 (s, 1H), 4,70 - 4,50 (m, 2H), 4,46 (dd, J = 15,1, 2,7 Hz, 1H), 4,30 (td, J = 12,7, 5,5 Hz, 1H), 4,02 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 3,69 -3,53 (m, 2H), 2,89 (dd, J = 15,3, 5,4 Hz, 1H).

Ejemplo 138: Preparación de 12-hidroxi-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-5-(trifluorometil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4,7]triazonina-10-carboxamida (141):

[0851]



Síntesis de 12-(benciloxi)-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trfluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4,7]triazonina-10-carboxamida **(141a):**

[0852] A una solución de 1,4-diazepan-6-amina (82,2 mg, 0,714 mmol) en MeOH (3 mL) y H_2O (0,5 mL), bicarbonato de sodio (135 mg, 1,61 mmol) y 3-(benciloxi)-4-oxo-5-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-4H-piran-2-carboxilato de metilo (180 mg, 0,402 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 50 °C y luego se extrajo con acetato de etilo (100 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (141a). EM (m/z) 513,126 $[M+H]^+$.

Síntesis de 12-(benciloxi)-1,11-dioxo-N-(2,4,6-tiifluorobencil)-5-(trifluorometil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4,7]triazonina-10-carboxamida (**141b)**:

[0853] A una solución de 12-(benciloxi)-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4,7]tiiazonina-10-carboxamida (**141a,** 125 mg, 0,244 mmol) en ACN (5 ml), se añadió trifluorometiltiolato de tetrametilamonio (70 mg, 0,399 mmol) a ta. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min, luego se añadió AgF (92,8 mg, 0,73 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 4 h. Después de que la reacción se enfriara a ta, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite® y se eliminó el disolvente. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (**141b)**. EM *(m/z)* 581,1 $[M+H]^+$.

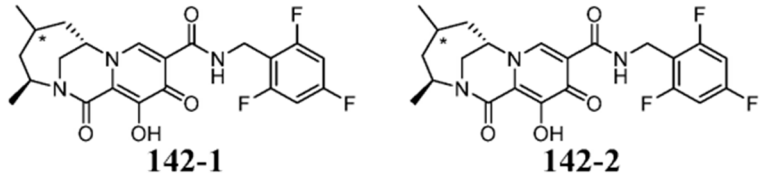
Síntesis de 12-hidroxi-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-5-(trifluorometil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanoipirido[1,2-a][1,4,7]triazonina-10-carboxamida (**141**):

[0854] El compuesto del título se preparó de manera similar al compuesto 28, usando 12-(benciloxi)-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-5-(trifluorometil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4,7]triazonina-10-carboxamida (**141b)** en lugar de (7S)-12-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-1,11-dioxo-1,3,4,6,7,11-hexahidro-2,7-metanopirido[1,2-d][1,4,7]oxadiazonina-10-carboxamida (**28a)**. EM *(m/z)* 491,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,33 (dt, J = 6,0, 3,9 Hz, 1H), 8,61 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,18 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 4,78 (s, 1H), 4,56 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 4,32 (m, 1H), 4,10 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,03 -3,92 (m, 1H), 3,85 (d, J = 14,7 Hz, 2H), 3,59 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 3,55 -3,42 (m, 1H), 3,17 (dd, J = 13,2, 6,2 Hz, 1H).

Ejemplo 139: Preparación de (3S,5S,7S)-12-hidroxi-3,5-dimetil-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida y (3S,5R,7S)-12-hidroxi-3,5-dimetil-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida

(142-1 y 142-2):

[0855]



142-1 142-2

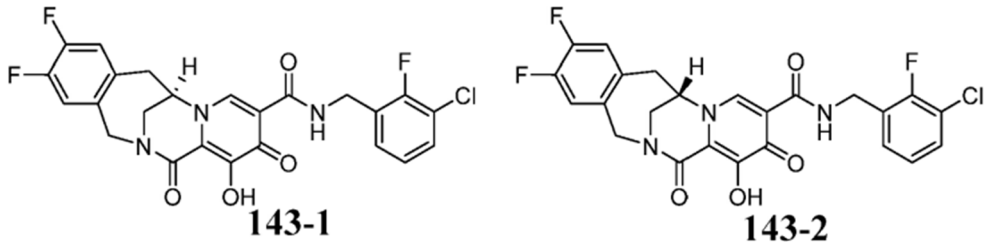
[0856] Los compuestos del título se prepararon de manera similar a los compuestos **108-1** y **108-2,** usando bencilo (2S,6S)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-metil-4-oxoazepano-1-carboxilato en lugar de bencilo (2S,6S)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-metil-3-oxoazepano-1-carboxilato.

[0857] 142-1: EM *(m/z)* 450,25 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, metanol-d_4) δ 8,47 (s, 1H), 6,92 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 4,94 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 4,68 (s, 3H), 3,81 (d, J = 17,2 Hz, 2H), 2,04 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 1,97-1,84 (m, 1H), 1,75 (s, 1H), 1,55 (dd, J = 20,7, 10,0 Hz, 2H), 1,27 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 0,96 (d, J = 5,8 Hz, 3H).

[0858] 142-2: EM *(m/z)* 450,24 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, metanol-d_4) δ 8,47 (s, 1H), 6,92 (s, 2H), 4,81 (s, 2H), 4,68 (s, 2H), 3,94 (s, 1H), 3,64 (s, 1H), 2,41 (s, 1H), 2,19 (s, 1H), 1,70 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 1,41 (s, 1H), 1,35 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 0,94 (d, J = 6,0 Hz, 3H).

Ejemplo 140: Preparación de (6R)-N-(3-cloro-2-fluorobencil)-9,10-difluoro-1-hidroxi-2,14-dioxo-2,7,12,14-tetrahidro-6H-6,13-metanobenzo[f]pirido[1,2-a][1,4]diazonina-3-carboxamida y (6S)-N-(3-cloro-2-fluorobencil)-9,10-difluoro-1-hidroxi-2,14-dioxo-2,7,12,14-tetrahidro-6H-6,13-metanobenzo[f)pirido[1,2-a][1,4]diazonina-3-carboxamida (143-1 y 143-2):

[0859]



143-1 143-2

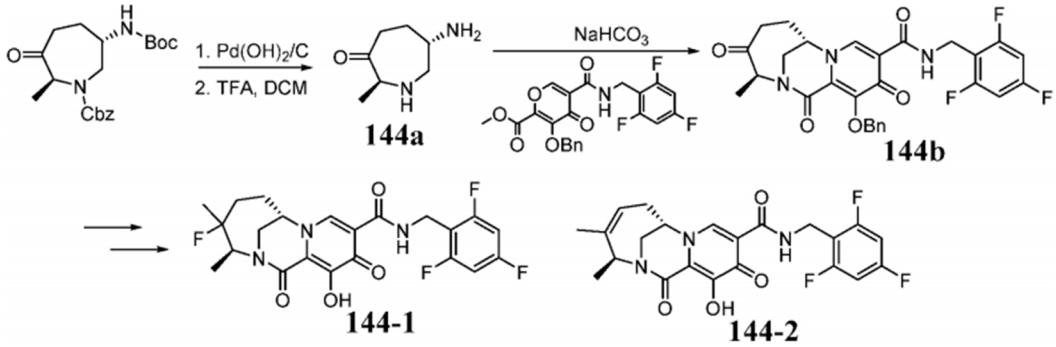
[0860] Los compuestos del título se prepararon de manera similar a los compuestos **139-1** y **139-2** utilizando 3-(benciloxi)-5-((3-cloro-2-fluorobencil)carbamoil)-4-oxo-4H-piran-2-carboxilato de metilo en lugar de 3-(benciloxi)-4-oxo-5-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-4H-piran-2-carboxilato de metilo. La separación quiral se llevó a cabo usando SFC preparativa (IB, EtOH al 50 % que contiene TFA al 0,1 %).

[0861] 143-1: EM (m/z) 504,16 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,37 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,50 (td, J = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 11,7, 8,2 Hz, 1H), 7,37 - 7,24 (m, 2H), 7,20 (td, J = 7,9, 1,0 Hz, 1H), 5,47 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 5,00 (td, J = 7,9, 2,2 Hz, 1H), 4,72 - 4,56 (m, 2H), 4,44 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 3,80 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 3,62 (dd, J = 14,8,2,8 Hz, 1H), 3,40 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 2,87 (dd, J = 15,0, 7,7 Hz, 1H). ^{19}F RMN (376 MHz, DMSOd 6) δ -121,99 (t, J = 6,9 Hz), -141,06 (ddd, J = 22,2, 11,1, 8,3 Hz), -141,90 (dt, J = 21,2, 10,1 Hz).

[0862] 143-2: EM (m/z) 504,14 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,37 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,50 (td, J = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 11,7, 8,2 Hz, 1H), 7,38 - 7,23 (m, 2H), 7,20 (td, J = 7,9, 1,1 Hz, 1H), 5,47 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 5,00 (dt, J = 8,3,4,1 Hz, 1H), 4,63 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,44 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 3,80 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 3,62 (dd, J = 14,7, 2,8 Hz, 1H), 3,36 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 2,87 (dd, J = 15,1, 7,6 Hz, 1H). ^{19}F RMN (376 MHz, DMSOd 6) δ -121,99 (t, J = 7,1 Hz), -141,06 (ddd, J = 23,0, 11,6, 8,1 Hz), -141,91 (dt, J = 20,8,9,8 Hz).

Ejemplo 141: Preparación de (3S,7S)-4-fluoro-12-hidroxi-3,4-dimetil-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida y (3S,7S)-12-hidroxi-3,4-dimetil-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,6,7,11-tetrahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (144-1 y 144-2):

[0863]



Síntesis de (2S,6S)-6-amino-2-metilazepan-3-ona **(144a):**

[0864] A una solución de bencilo (2S,6S)-6-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-metil-3-oxoazepano-1-carboxilato (130 mg) en etanol (20 ml) y acetato de etilo (20 ml), se añadió $Pd(OH)_2$ al 10 %. /C (40 mg). La mezcla se evacuó varias veces y se aplicó un globo de H_2. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se filtró a través de Celite® y se concentró para dar ((3S,7S)-7-metil-6-oxoazepan-3-il)carbamato de terc-butilo, que se usó posteriormente sin purificación adicional.

[0865] Se añadió TFA (1 ml) a ((3S,7S)-7-metil-6-oxoazepan-3-il)carbamato de terc-butilo en DCM (3 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se concentró para dar el compuesto del título (**144a)**, que se usó posteriormente sin más purificación.

Síntesis de (3S,7S)-12-(benciloxi)-3-metil-1,4,11-trioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (**144b)**:

[0866] Se añadió $NaHCO_3$ (320 mg, 5,2 mmol) a una solución de metilo 3-(benciloxi)-4-oxo-5-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-4H-piran-2-carboxilato (72 mg, 0,52 mmol) y (2S,6S)-6-amino-2-metilazepan-3-ona (**144a)** en metanol (20 ml), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con cloruro de amonio saturado. La capa orgánica se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (**144b)** para dar el compuesto del título. EM *(m/z)* 540,09 $[M+H]^+$.

Síntesis de (3S,7S)-4-fluoro-12-hidroxi-3,4-dimetil-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida y (3S,7S)-12-hidroxi-3,4-dimetil-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,6,7,11-tetrahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (**144- 1** y **144-2)**:

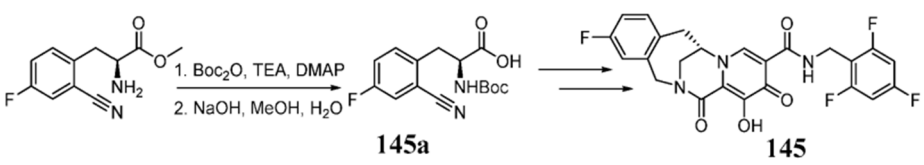
[0867] Los compuestos del título se prepararon de manera similar a los compuestos **132-1,132-2** y **132-3,** usando (3S,7S)-12-(benciloxi)-3-metil-1,4,11-trioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (**144b)** en lugar de (7S)-12-(benciloxi)-1,4,11-trioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (**79a)**, y aislando **144-1** como una mezcla de estereoisómeros.

[0868] 144-1: EM *(m/z)* 468,21 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,40 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,30 - 7,17 (m, 2H), 4,81 (s, 1H), 4,64 - 4,39 (m, 3H), 3,78 -3,58 (m, 3H), 2,17 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 2,02-1,84 (m, 2H), 1,55 (dt, J = 32,2, 14,0 Hz, 2H), 1,37 (d, J = 22,4 Hz, 3H), 1,28 (dd, J = 7,0, 2,0 Hz, 3H).

[0869] 144-2: EM *(m/z)* 448,21 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, acetonitrilo-d_3) δ 10,40 (d, J = 21,2 Hz, 1H), 8,39 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,95 - 6,79 (m, 2H), 5,35 - 4,93 (m, 2H), 4,69 - 4,48 (m, 2H), 3,89 -3,60 (m, 2H), 3,38 (dd, J = 14,6, 1,6 Hz, 1H), 2,91 (dt, J = 17,5, 8,5 Hz, 1H), 2,47 -2,27 (m, 2H), 2,21 -2,07 (m, 1H), 1,93-1,85 (m, 1H), 1,73 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 1,39 (dd, J = 10,2, 6,9 Hz, 3H)).

Ejemplo 142: Preparación de (6S)-10-fluoro-1-hidroxi-2,14-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,7,12,14-tetrahidro-6H-6,13-metanobenzo[f]pirido[1,2-a][1,4]diazonina-3-carboxamida (145):

[0870]



Síntesis de ácido (S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(2-ciano-4-fluorofenil)propanoico **(145a):**

[0871] Una solución de (S)-2-amino-3-(2-ciano-4-fluorofenil)propanoato de metilo (1 g, 4,5 mmol), dicarbonato de di-terc-butilo (1,47 g, 6,75 mmol), trimetilamina (1,9 ml, 13,5 mmol) en THF (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 día. A la mezcla se le añadió DCM (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Luego se añadió a la mezcla DMAP (100 mg, 0,82 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, se lavó con solución sat. $NaHCO_3$ y se extrajo con DCM. La fase orgánica se separó, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc/hexano (0-100 %), para dar (S)-2-((terc-butoxicarbonilo)amino)-3-(2-ciano-4-fluorofenil)propanoato de metilo.

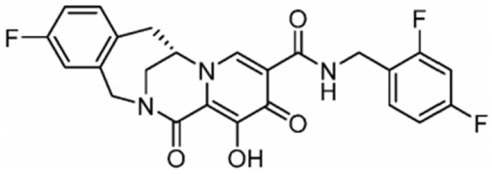
[0872] Una mezcla de (S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(2-ciano-4-fluorofenil)propanoato de metilo (1,15 g, 3,57 mmol) en NaOH 2 N (3,5 ml, 7,0 mmol) y MeOH (10 ml) se agitó a ta durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió en DCM y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 0-100 %/hexano y luego con MeOH al 0-20 %/DCM, para dar el compuesto del título **(145a).**

Síntesis de (6S)-10-fluoro-1-hidroxi-2,14-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,7,12,14-tetrahidro-6H-6,13-metanobenzo[f]pirido[1,2-a][1,41diazonina-3-carboxamida **(145):**

[0873] El compuesto del título se preparó de manera similar al compuesto **70,** usando (S)-2-((terc-butoxicarbonilo ácido)amino)-3-(2-ciano-4-fluorofenil)propanoico **(145a)** en lugar de ácido (S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(2-cianofenil)propanoico. EM *(m/z)* 488,17 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,37 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,29 - 7,12 (m, 4H), 7,06 (td, J = 8,4, 2,8 Hz, 1H), 5,52 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 4,98 (td, J = 7,7, 2,4 Hz, 1H), 4,58 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 4,46 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 3,79 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 3,58 (dd, J = 14,7, 2,9 Hz, 1H), 3,37 (s, 2H), 2,83 (dd, J = 15,0, 7,7 Hz, 1H).

Ejemplo 143: Preparación de (6S)-N-(2,4-difluorobencil)-10-fluoro-1-hidroxi-2,14-dioxo-2,7,12,14-tetrahidro-6H-6,13-metanobenzo[f]pirido[1,2-a][1,4]diazonina-3-carboxamida (146):

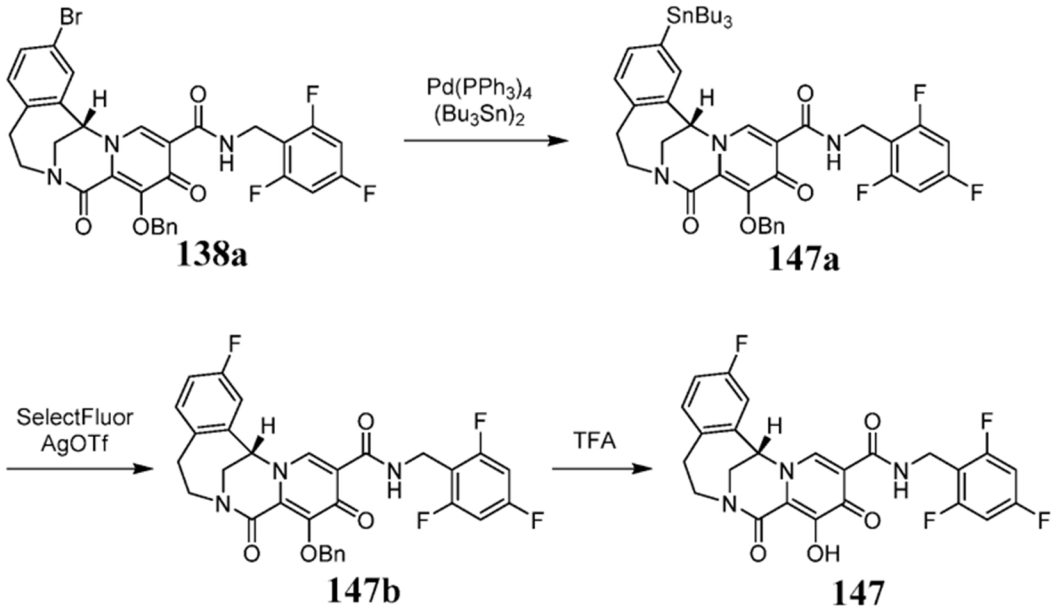
[0874]



[0875] El compuesto del título se preparó de manera similar al compuesto **145,** utilizando 3-(benciloxi)-5-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-4-oxo-4H-piran-2-carboxilato de metilo en lugar de 3-(benciloxi)-4-oxo-5-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-4H-piran-2-carboxilato. EM *(m/z)* 470,19 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,33 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 10,26 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,42 (td, J = 8,6, 6,6 Hz, 1H), 7,30 - 7,15 (m, 2H), 7,07 (tt, J = 8,4, 3,5 Hz, 2H), 5,53 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 5,00 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 4,57 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 4,47 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 3,80 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 3,58 (dd, J = 14,8,2,8 Hz, 1H), 3,41 (dd, J = 15,1, 7,4 Hz, 1H), 3,31 (s, 1H), 2,84 (dd, J = 15,0, 7,7 Hz, 1H).

Ejemplo 144: Preparación de (13S)-11-fluoro-4-hidroxi-3,5-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-3,5,8,13-tetrahidro-7H-6,13-metanobenzo[g]pirido[1,2-a][1,4]diazonina-2-carboxamida (147):

[0876]



Síntesis de (13S)-4-(benciloxi)-3,5-dioxo-11-(tributilestannil)-N-(2,4,6-trifluorobenzil)-3,5,8,13-tetrahidro-7H-6,13-metanobenzo[g]pirido[1,2-a][1,4]diazonina-2-carboxamida **(147a):**

[0877] A una suspensión de (13S)-4-(benciloxi)-11-bromo-3,5-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-3, 5,8,13-tetrahidro-7H-6,13-metanobenzo[g]pirido[1,2-a][1,4]diazonina-2-carboxamida (**138a,** 0,030 g, 0,047 mmol) y $Pd(PPh_3)$ 4 (0,0027 g, 0,0024 mmol) en tolueno (0,5 ml) bajo Ar (g) en un tubo de microondas sellado, se añadió hexabutilditina (0,054 g, 0,094 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna (0-20 % de EtOAc/heptano, luego 100 % de EtOAc) para producir el compuesto del título **(147a).** EM (m/z) 848,10 $[M+H]^+$.

Síntesis de (13S)-4-(benciloxi)-11-fluoro-3,5-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-3,5,8,13-tetrahidro-7H-6,13-metanobenzo[g]pirido[1,2-a][1,4]diazonina-2-carboxamida **(147b):**

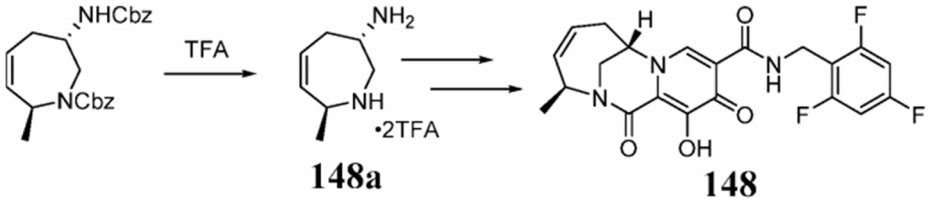
[0878] A una solución de (13S)-4-(benciloxi)-3,5-dioxo-11-(tributilestannil)-N-(2,4,6-trifluorobencil)-3,5,8,13-tetrahidro-7H-6,13-metanobenzo[g]pirido[1,2-a][1,4]Se añadió diazonina-2-carboxamida (**147a,** 0,026 g, 0,031 mmol) en acetona (1 ml) a ta triflato de plata (0,016 g, 0,062 mmol) y SelectFluor (0,013 g, 0,037 mmol). Después de 20 min, la mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc al 0-70 %/heptano) para proporcionar el compuesto del título **(147b).** EM (m/z) 578,15 $[M+H]^+$.

Síntesis de (13S)-1-fluoro-4-hidroxi-3,5-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-3,5,8,13-tetrahidro-7H-6,13-metanobenzo[g]pirido[1,2-a][1,4]diazonina-2-carboxamida **(147):**

[0879] A un matraz que contiene (13S)-4-(benciloxi)-11-fluoro-3,5-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-3,5,8,13-tetrahidro-7H-6,13-metanobenzo[g]pirido[1,2-a][1,4]diazonina-2-Se añadió carboxamida (**147b,** 0,013 g, 0,022 mmol) a una solución de tolueno/TFA 1:1 (4 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró, se disolvió en MeCN, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (columna, Gemini 10µ C18 110A, AXI/; 250 x 21,2 mm), eluyendo con 5-100 % de acetonitrilo (0,1 % TFA) en agua (0,1 % TFA) durante 30 minutos, para proporcionar el compuesto del título **(147).** EM (m/z) 488,16 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,37 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 9,05 (s, 1H), 7,32 (dd, J = 8,6, 6,1 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,14 (td, J = 8,2, 2,7 Hz, 1H), 7,03 (dd, J = 10,3, 2,8 Hz, 1H), 6,01 (d, J = 20,4 Hz, 1H), 4,68 - 4,54 (m, 2H), 4,46 (dd, J = 15,2, 2,8 Hz, 1H), 4,37 - 4,19 (m, 1H), 4,00 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 3,62 -3,48 (m, 1H), 3,45 (s, 1H), 2,89 (dd, J = 15,3, 5,4 Hz, 1H). ^{19}F RMN (376 MHz, DMSO-d_6) δ -109,25 (ddt, J = 11,7, 6,3, 2,5 Hz), -112,53 (t, J = 7,7 Hz), -115,54 (q, J = 8,4, 7,9 Hz).

Ejemplo 145: Preparación de (3S,7S)-12-hidroxi-3-metil-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,6,7,11-tetrahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (148):

[0880]



148a 148

Síntesis de (3S,7S)-7-metil-2,3,4,7-tetrahidro-1H-azepin-3-amina 2TFA **(148a):**

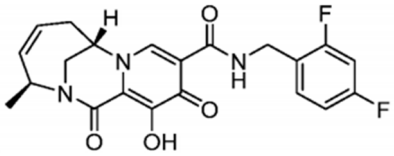
[0881] Una solución de (3S,7S)-3-(((benciloxi)carbonil)amino)-7-metil-2,3,4,7-tetrahidro-1H-azepina-1-carboxilato de bencilo (0,200 g, 0,507 mmol) en TFA (5 ml) se calentó a 100 °C en un vial sellado durante 2 h. La solución se concentró para producir (3S,7S)-7-metil-2,3,4,7-tetrahidro-1H-azepin-3-amina 2TPA, que se usó en el siguiente paso sin más purificación. EM (m/z) 126,95 $[M+H]^+$.

Síntesis de (3S,7S)-12-hidroxi-3-metil-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,6,7,11-tetrahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida **(148):**

[0882] El compuesto del título se preparó de manera similar al compuesto **28** usando (3S,7S)-7-metil-2,3,4,7-tetrahidro-1Hazepin-3-amina 2TPA **(148a)** en lugar de 1,4-oxazepan-6-amina y 3-(benciloxi)-4-oxo-5-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-4H-piran-2-carboxilato de metilo en lugar de 3-(benciloxi)-5-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-4-oxo-4Hpiran-2-carboxilato de metilo. EM *(m/z)* 434,23 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,38 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,28 - 7,11 (m, 2H), 5,59 -5,38 (m, 2H), 5,33 -5,16 (m, 1H), 4,95 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 4,56 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 3,78 (dd, J = 14,4, 2,7 Hz, 1H), 3,61 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 2,89 (dt, J = 17,3, 8,5 Hz, 1H), 2,29-2,15 (m, 1H), 1,26 (d, J = 7,2 Hz, 3H). ^{19}F RMN (376 MHz, DMSO-d_6) δ -109,28 (tt, J = 9,3, 6,2 Hz), -112,55 (t, J = 7,3 Hz).

Ejemplo 146: Preparación de (3S,7S)-N-(2,4-difluorobencil)-12-hidroxi-3-metil-1,11-dioxo-1,6,7,11-tetrahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (149):

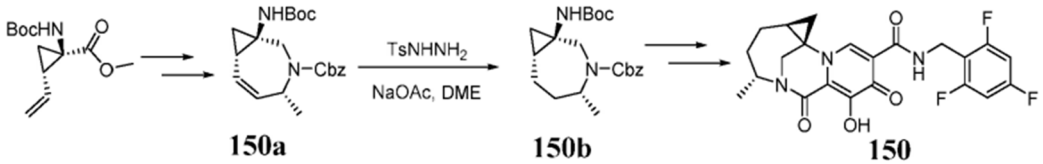
[0883]



[0884] El compuesto del título se preparó de manera similar al compuesto **148** usando 3-(benciloxi)-5-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-4-oxo-4H-piran-2-carboxilato de metilo en lugar de 3-(benciloxi)-4-oxo-5-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-4H-pirano-2-carboxilato de metilo. EM *(m/z)* 416,24 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,36 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,40 (td, J = 8,6, 6,6 Hz, 1H), 7,24 (ddd, J = 10,5, 9,3, 2,6 Hz, 1H), 7,06 (ddd, J = 10,7, 8,2, 2,5 Hz, 1H), 5,52 (ddt, J = 10,3, 7,6, 2,7 Hz, 1H), 5,46 (dt, J = 11,6, 2,2 Hz, 1H), 5,31 -5,20 (m, 1H), 5,02 - 4,92 (m, 1H), 4,55 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 3,79 (dd, J = 14,4, 2,8 Hz, 1H), 3,63 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 2,90 (dt, J = 17,3, 8,5 Hz, 1H), 2,30 -2,16 (m, 1H), 1,26 (d, J = 7,2 Hz, 3H). ^{19}F RMN (376 MHz, DMSO-d_6) δ -112,38 (p, J = 7,8 Hz), -114,98 (q, J = 8,4 Hz).

Ejemplo 147: Preparación de (*1aS,4R,11aS)*-7-hidroxi-4-metil-6,8-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1a,2,3,4,6,8-hexahidro-1H-5,11a-metanociclopropa[h]pirido[1,2-a][1,4]diazonina-9-carboxamida (150):

[0885]



150a 150b 150

Síntesis de bencilo (1R,4R,7S)-1-((terc-butoxicarbonil)amino)-4-metil-3-azabiciclo[5.1.0]oct-5-eno-3-carboxilato **(150a):**

[0886] El compuesto del título se preparó de manera similar al compuesto **65c,** usando (R)-but-3-en-2-amina en lugar de alilamina, y cloroformiato de bencilo y carbonato de potasio para protección Cbz en lugar de dicarbonato de di-terc-butilo y trimetilamina para protección Boc. EM *(m/z)* 372,77 $[M+H]^+$.

Síntesis de (*1R,4R,7R)*-1-((terc-butoxicarbonil)amino)-4-metil-3-azabiciclo[5.1.0] octano-3-carboxilato de bencilo **(150b):**

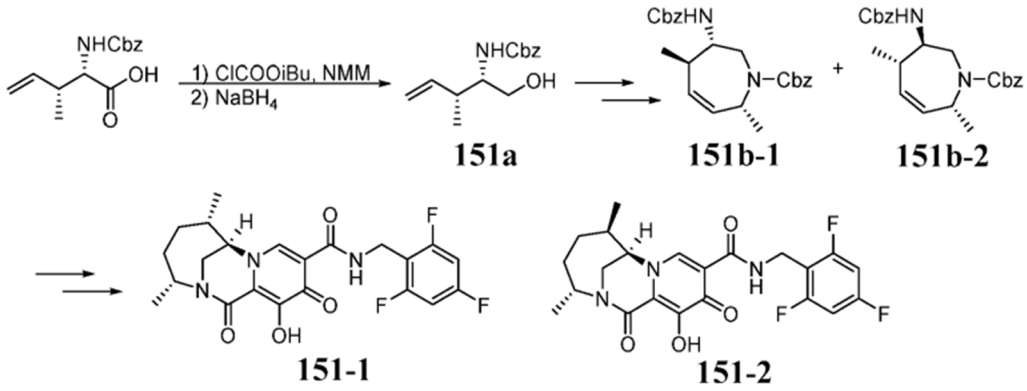
[0887] Una mezcla de bencilo (*1R,4R,7S)*-1-((terc-butoxicarbonil)amino)-4-metil-3-azabiciclo[5.1.0]oct-5-eno-3-carboxilato (**150a,** 171,6 mg, 0,461 mmol), p-toluenosulfonhidrazida (646,6 mg, 3,47 mmol) y acetato de sodio (569,1 mg, 6,94 mmol) en 1,2-dimetoxietano (7,5 ml) y agua (0,75 ml) se agitó a 95 °C durante 17 h. Se añadieron más ptoluenosulfonhidrazida (646,1 mg, 3,47 mmol), acetato de sodio (569,5 mg, 6,94 mmol), 1,2-dimetoxietano (7,5 ml) y agua (0,75 ml), antes de agitar la mezcla resultante a reflujo a 95 °C. Baño de C durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró para eliminar la mayor parte de DME y el residuo se disolvió en agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). Los extractos se lavaron con agua (30 ml), se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron. El residuo bruto se sometió a las mismas condiciones con *p* -toluenosulfonhidrazida (1746 mg, 9,38 mmol), acetato de sodio (1548 mg, 18,9 mmol), 1,2-dimetoxietano (20 ml) y agua (2 ml) dos veces y luego extraído como se describió anteriormente. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 5-30 % en hexano, para obtener el compuesto del título (**150b)**. EM *(m/z)* 374,83 $[M+H]^+$.

Síntesis de (*1aS,4R,11aS)*-7-hidroxi-4-metil-6,8-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1a,2,3,4,6,8-hexahidro-1H-5,11ametanociclopropa[h]pirido[1,2-a][1,4]diazonina-9-carboxamida (150):

[0888] El compuesto del título se preparó de manera similar al compuesto 65-2, usando (1R,4R,7R)-1-((tercbutoxicarbonil)amino)-4-metil-3-azabiciclo[5.1.0]octano-3-carboxilato de bencilo (150b) en lugar de (*1S,*7R)-1-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-azabiciclo[5.1.0]oct-5-eno-3-carboxilato de bencilo **(65d-2).** EM *(m/z)* 448,19 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, acetonitrilo-d_3) δ 10,27 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 6,89 - 6,76 (m, 2H), 4,63 - 4,51 (m, 3H), 4,08 (dd, J = 15,0, 1,4 Hz, 1H), 3,42 (dqd, J = 11,2, 7,1, 2,6 Hz, 1H), 3,16 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 2,39 -2,28 (m, 1H), 2,28 -2,16 (m, 1H), 1,91-1,81 (m, 1H), 1,79-1,71 (m, 1H), 1,69 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,38-1,20 (m, 3H). ^{19}F RMN (376 MHz, acetonitrilo-d_3) δ -77,36, -111,13 (tt, J = 9,0, 6,2 Hz), -113,89 (t, J = 7,0 Hz).

Ejemplo 148: Preparación de (*3R,6S,7R) y* (*3R,6R,7S)*-12-hidroxi-3,6-dimetil-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (151-1 y 151-2):

[0889]



Síntesis de rac-((*2S,3R)*-1-hidroxi-3-metilpent-4-en-2-il)carbamato de bencilo **(151a):**

[0890] Una solución del (2S,3R)-2-racémico (benciloxicarbonilamino)-3-metil-pent-4-enoico (2,0 g, 7,60 mmol) y 4-metilmorfolina (1 ml, 9,20 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) se agitó en un baño de hielo y sal como cloroformiato de isobutilo (1,2 mL, 9,10 mmol) gota a gota. Después de 30 min, la mezcla de reacción se filtró y los sólidos se lavaron con tetrahidrofurano (10 ml).

[0891] El filtrado se agitó en un baño de hielo y sal mientras se añadía gota a gota una solución de borohidruro de sodio en agua (4 ml). La mezcla de reacción se diluyó adicionalmente con agua (16 ml) y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con solución saturada de cloruro de amonio (50 ml) y agua (50 ml) antes de extraer el producto con acetato de etilo (100 ml x 2). Los extractos se lavaron con salmuera (100 ml) y las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 15-55 % en hexano, para obtener el compuesto del título **(151a).** EM (*m/z)* 249,81 $[M+H]^+$.

Síntesis de bencilo (*3R,4S,7R)* y (*3S,4R,* 7R)-3-(((benciloxi)carbonil)amino)-4,7-dimetil-2,3,4,7-tetrahidro-1Hazepina-1-carboxilato (**151b-1** y **151b-2**):

[0892] Se preparó una mezcla de los compuestos del título de manera análoga al compuesto **129d,** utilizando rac-((2S,3R)-1-hidroxi-3-metilpent-4-en-2-il)carbamato de bencilo **(151a)** en lugar de (S)-(1-hidroxipent-4-en-2-il)carbamato de *terc*-butilo **(129b)** y (R)-but-3-en-2-amina en lugar de 1-vinilciclopropanamina; clorhidrato **(129a).** Se separaron dos

diastereómeros mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 0-30% en hexano para obtener los compuestos del título como estereoisómeros separados. **151b-1:** EM *(m/z)* 409,00 $[M+H]^+$; **151b-2:** EM *(m/z)* 409,03 $[M+H]^+$.

Síntesis de *(3R,6S,7R) y (3R,6R,7S)*-12-hidroxi-3,6-dimetil-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (151-1 y 151-2):

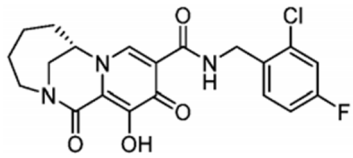
[0893] Los compuestos de título se prepararon de manera similar a los compuestos **65-1** y **65-2** usando bencilo (*3R,4S,* 7R)-3-(((benciloxi)carbonil)amino)-4,7-dimetil-2,3,4,7-tetrahidro-1H-azepina-1-carboxilato o (*3S,4R,7R)*-3-(((benciloxi)carbonil)amino)-4,7-dimetil-2,3,4,7-tetrahidro-1*H*-azepina-1-carboxilato (**151b-1** o **151b-2)** en lugar (*1R,7S)*-1-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-azabiciclo[5.1.0]oct-5-eno-3-carboxilato de bencilo o (*1S,7R)*-1-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-azabiciclo[5.1.0]oct-5-eno-3-carboxilato (**65d-1** o **65d-2)**.

[0894] 151-1: EM *(m/z)* 450.23.19 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, acetonitrilo-d_3) δ 10,35 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 6,92 - 6,75 (m, 2H), 4,59 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,50 (dp, J = 10,3, 6,8 Hz, 1H), 4,18 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 3,65 -3,48 (m, 2H), 2,18 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 1,85 (dt, J = 14,4, 7,0 Hz, 1H), 1,63-1,46 (m, 2H), 1,38-1,26 (m, 1H), 1,22 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,12 (d, J = 7,4 Hz, 3H). ^{19}F RMN (376 MHz, acetonitrilo-d_3) δ -77,34, -111,13 (tt, J = 9,4,6,3 Hz), -113,84 (t, J = 7,2 Hz).

[0895] 151-2: EM (*m/z)* 450.23.19 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, acetonitrilo-d_3) δ 10,35 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 6,92 - 6,75 (m, 2H), 4,59 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,50 (dp, J = 10,3, 6,8 Hz, 1H), 4,18 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 3,65 -3,48 (m, 2H), 2,18 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 1,85 (dt, J = 14,4, 7,0 Hz, 1H), 1,63-1,46 (m, 2H), 1,38-1,26 (m, 1H), 1,22 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,12 (d, J = 7,4 Hz, 3H). ^{19}F RMN (376 MHz, acetonitrilo-d_3) δ -77,34, -111,13 (tt, J = 9,4,6,3 Hz), -113,84 (t, J = 7,2 Hz).

Ejemplo 149: Preparación de (7S)-N-(2-cloro-4-fluoro-bencil)-12-hidroxi-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (152):

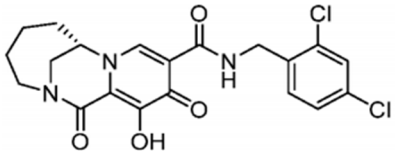
[0896]



[0897] El compuesto del título se preparó de manera similar al compuesto **51,** usando (2-cloro-4-fluoro-fenil)metanamina en lugar de (3-cloro-2,4-difluorofenil)metanamina. EM (*m/z)* 420,21 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSOd 6) δ 10,48 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,48 (dd, J = 8,8,2,6 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 8,6, 6,2 Hz, 1H), 7,22 (td, J = 8,5, 2,6 Hz, 1H), 4,79 - 4,76 (m, 1H), 4,58 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,14 (dt, J = 13,2, 7,8 Hz, 1H), 3,95 -3,84 (m, 1H), 3,68 (dd, J = 14,6, 1,9 Hz, 1H), 3,08 (ddd, J = 13,1, 6,8,3,6 Hz, 1H), 2,09-1,95 (m, 1H), 1,93-1,74 (m, 3H), 1,71-1,59 (m, 1H), 1,15 (q, J = 12,0 Hz, 1H).

Ejemplo 150: Preparación de (7S)-N-(2,4-diclorobencil)-12-hidroxi-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (153):

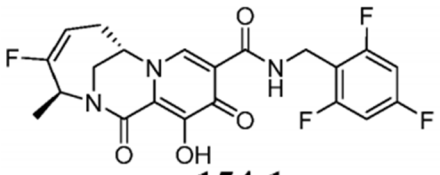
[0898]



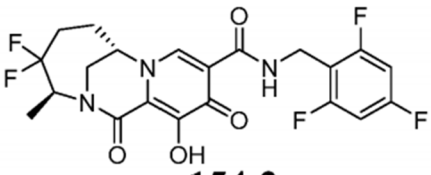
[0899] El compuesto del título se preparó de manera análoga al compuesto **51,** usando (2,4-diclorofenil)metanamina en lugar de (3-cloro-2,4-difluorofenil)metanamina. EM (*m/z)* 436,18 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,50 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,65 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,59 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,15 (dt, J = 15,0, 7,7 Hz, 1H), 3,89 (d, J = 14,4 Hz, 2H), 3,14 -3,01 (m, 1H), 2,07-1,95 (m, 1H), 1,91-1,77 (m, 3H), 1,71-1,60 (m, 1H), 1,22-1,09 (m, 1H).

Ejemplo 151: Preparación de (3S,7S)-4-fluoro-12-hidroxi-3-metil-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,6,7,11-tetrahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida y (3S,7S)-4,4-difluoro-12-hidroxi-3-metil-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (154-1 y 154-2):

[0900]



154-1



154-2

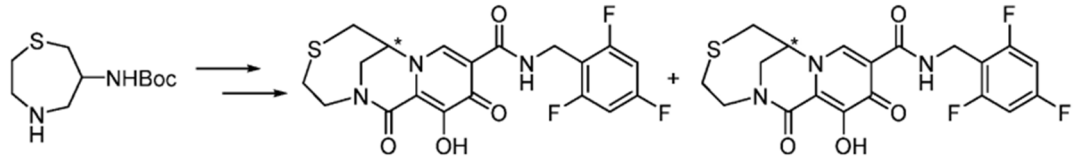
[0901] Los compuestos del título se prepararon de manera similar a los compuestos **118-2** y **113,** usando (3S,7S)-12-(benciloxi)-3-metil-1,4,11-trioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (**144b)** en lugar de (3S,7S)-12-(benciloxi)-3-metil-1,5,11-trioxo-N-(2,4,6-trifluorobencilo))-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida.

[0902] 154-1: EM (*m/z)* 452,22 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, acetonitrilo-d_3) δ 8,41 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 6,97 - 6,77 (m, **159** 2H), 5,45 (s, 1H), 5,38 -5,23 (m, 1H), 4,81 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 4,62 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 3,89 (dd, J = 14,5, 2,7 Hz, 1H), 3,73 (d, J = 14,5 Hz, 1H), 2,93 (dt, J = 18,0, 8,8 Hz, 2H), 2,11 (s, 2H), 1,44 (dd, J = 7,1, 1,7 Hz, 3H).

[0903] 154-2: EM (*m/z)* 472,25 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, acetonitrilo-d_3) δ 10,31 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 6,98 - 6,80 (m, 2H), 4,93 - 4,79 (m, 1H), 4,62 (d, J = 5,6 Hz, 3H), 3,80 -3,57 (m, 4H), 2,38-2,23 (m, 1H), 2,23 -2,02 (m, 3H), 1,38 (dd, J = 7,0, 2,0 Hz, 3H).

Ejemplo 152: Preparación de (*7S)*-12-hidroxi-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,3,4,6,7,11-hexahidro-2,7-metanopirido[1,2-d][1,4,7]tiadiazonina-10-carboxamida y (*7R)*-12-hidroxi-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,3,4,6,7,11-hexahidro-2,7-metanopirido[1,2-d][1,4,7]tiadiazonina-10-carboxamida (155-1 y 155-2):

[0904]



155-1 155-2

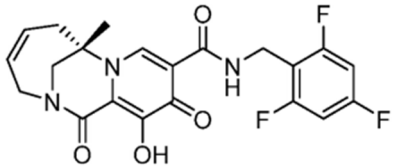
[0905] Los compuestos del título se prepararon de manera similar al compuesto **70,** utilizando (1,4-tiazepan-6-il)carbamato de terc-butilo en lugar de (S)-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-4-il)carbamato de terc-butilo (**70c)**, y aislado como una mezcla de estereoisómeros. Los estereoisómeros se separaron después de la desprotección de bencilo (cromatografía SFC en IB 4.63100 mm 5 mic eluyendo con EtOH-TFA al 45 %, caudal de 3 ml/min, 100 bares, 40 °C, 5 uL). EM (*m/z)* 440,1 $[M+H]^+$.

[0906] 155-1: ^1H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,45 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 6,79 - 6,62 (m, 2H), 4,77 - 4,55 (m, 4H), 4,08 (dd, J = 14,5, 2,5 Hz, 1H), 3,78 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 3,37 -3,11 (m, 3H), 2,90 (ddd, J = 14,5, 8,1, 5,7 Hz, 2H).

[0907] 155-2: ^1H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,45 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 6,79 - 6,62 (m, 2H), 4,77 - 4,55 (m, 4H), 4,08 (dd, J = 14,5, 2,5 Hz, 1H), 3,78 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 3,37 -3,11 (m, 3H), 2,90 (ddd, J = 14,5, 8,1, 5,7 Hz, 2H).

Ejemplo 153: Preparación de (7S)-12-hidroxi-7-metil-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,6,7,11-tetrahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (156):

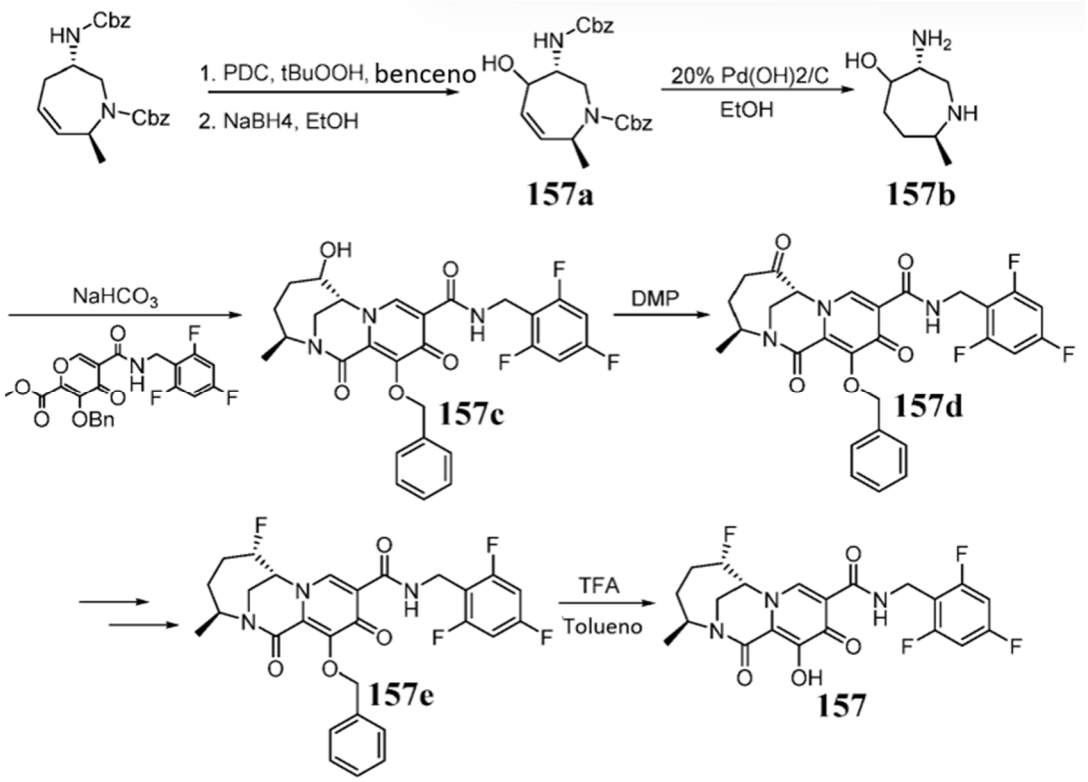
[0908]



[0909] El compuesto del título se preparó de manera similar al compuesto **148,** utilizando terc-butilo (3S)-3-(benciloxicarbonilamino)-3-metil-4,7-dihidro-2H-azepina-1-carboxilato en lugar de (3S,7S)-3-(((benciloxi)carbonil)amino)-7-metil-2 de bencilo,3,4,7-tetrahidro-1H-azepina-1-carboxilato. EM (*m/z)* 434,20 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,41 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,21 (ddd, J = 11,7, 8,7, 3,1 Hz, 2H), 5,73 -5,57 (m, 2H), 4,94-4,82 (m, 1H), 4,57 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 3,80 -3,66 (m, 2H), 3,58 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 2,59 -2,52 (m, 1H), 2,43 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 1,67 (s, 3H).

Ejemplo 154: Preparación de (3S,6S,7R)-6-fluoro-12-hidroxi-3-metil-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (157):

[0910]



Síntesis de (3R,7S)-3-(((benciloxi)carbonil)amino)-4-hidroxi-7-metil-2,3,4,7-tetrahidro-1H-azepina-1-carboxilato de bencilo (**157a**):

[0911] A una solución de (3S,7S)-3-(benciloxicarbonilamino)-7-metil-2,3,4,7-tetrahidroazepina-1-carboxilato de bencilo (1,06 g, 2,68 mmol) en benceno (28 mL) a temperatura ambiente, se añadió Celite (1,058 g). A la mezcla agitada se añadió dicromato de piridinio (4,036 g, 10,7 mmol) seguido de hidroperóxido de terc-butilo (1,03 ml, 10,7 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Luego, la reacción se filtró a través de una capa de Celite, la torta del filtro se enjuagó con EtOAc y el filtrado se mezcló con tiosulfato de sodio 1 N y se agitó vigorosamente durante 1 hora. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, se mezcló con gel de sílice, se concentró a sequedad y se purificó mediante cromatografía de fase normal (24 g de gel de sílice, 0-70 % de EtOAc/Hexanos, seco carga) para dar (3R,7S)-3-(((benciloxi)carbonil)amino)-7-metil-4-oxo-2,3,4,7-tetrahidro-1H-azepina-1-carboxilato de bencilo. EM (*m/z)* 408,86 $[M+H]^+$.

[0912] Se disolvió (3R,7S)-3-(((benciloxi)carbonil)amino)-7-metil-4-oxo-2,3,4,7-tetrahidro-1H-azepina-1-carboxilato de bencilo en EtOH (10,0 ml) a 0 °C. Se añadió borohidruro de sodio (97,7 mg, 2,58 mmol) y la mezcla se retiró del baño de refrigeración y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se enfrió de nuevo a 0 °C y se inactivó gota a gota con cloruro de amonio saturado. Luego, la mezcla se concentró para eliminar el EtOH, se repartió entre EtOAc (50,0 ml) y agua (20,0 ml) y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título (**157a)**. EM (*m/z)* 410,89 $[M+H]^+$.

Síntesis de (3R,7S)-3-amino-7-metilazepan-4-ol (**157b)**:

[0913] Bencil (3R,7S)-3-(((benciloxi)carbonil)amino)-4-hidroxi-7-2,3,4,7-tetrahidro-1H-azepina-1-carboxilato de metilo (**157a,** 500 mg, 1,22 mmol) se disolvió en EtOH (10,0 ml) a temperatura ambiente y $Pd(OH)_2/C$ al 20 % (Se añadió agua al 50 % en peso, 90,0 mg). La mezcla resultante se desgasificó y se lavó con nitrógeno tres veces, luego se desgasificó y se lavó con hidrógeno tres veces, antes de que se hidrogenara bajo un globo de hidrógeno durante la noche. La reacción se filtró a través de Celite, la torta del filtro se enjuagó con EtOH y el filtrado se concentró para dar el compuesto del título (157b), que se llevó a cabo sin más purificación. EM (*m/z)* 145,07 $[M+H]^+$.

Síntesis de (3S,6R,7R)-12-(benciloxi)-6-hidroxi-3-metil-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (**157c)**:

[0914] (3R,7S)-3-amino-7- metilazepan-4-ol (**157b,** 156 mg, 1,08 mmol) y 3-benciloxi-4-oxo-5-[(2,4,6-

trifluorofenil)metilcarbamoil]piran-2-carboxilato de metilo (484 mg, 1,08 mmol) se trató con una mezcla de MeOH (10,0 mL) y agua (2,0 mL) a temperatura ambiente. Se añadió bicarbonato de sodio (182 mg, 2,16 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 50 °C durante la noche. A continuación, la reacción se concentró y el residuo resultante se repartió entre EtOAc (50 ml) y bicarbonato de sodio saturado (20 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (15 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se volvió a disolver en MeOH (10 ml) y se trató con LiOH 5 M en agua (1 ml) a 50 °C durante 1 hora. La reacción se concentró, se volvió a disolver en EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, el filtrado se mezcló con gel de sílice, se concentró a sequedad y se purificó mediante cromatografía de fase normal (12 g de gel de sílice, 0-100 % de EtOAc /hexanos y luego 0-10 % de MeOH/EtOAc) para dar el compuesto del título (**157c)**. EM *(m/z)* 542,15 $[M+H]^+$.

Síntesis de (3S,7R)-12-(benciloxi)-3-metil-1,6,11-trioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (**157d)**:

[0915] (3S,6R,7R)-12-(benciloxi)-6-hidroxi-3-metil-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (**157c,** 121 mg, 0,223 mmol) se disolvió en DCM (3,0 ml) a 0 °C. Se añadió DMP (142 mg, 0,335 mmol) y la reacción se retiró del baño de refrigeración y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se inactivó con una mezcla 1:1 de tiosulfato de sodio (5 ml) y solución sat. $NaHCO_3$ (5 ml) y se agitó vigorosamente a ta durante 20 min. La mezcla se diluyó con EtOAc (20 ml), las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía en fase normal (12 g de gel de sílice, EtOAc al 0-100 %/Hexanos, luego MeOH al 0-10 %/EtOAc) dio el compuesto del título (**157d)**. EM (*m/z)* 540,11 $[M+H]^+$.

Síntesis de (3S,6S,7R)-12-(benciloxi)-6-fluoro-3-metil-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (**157e)**:

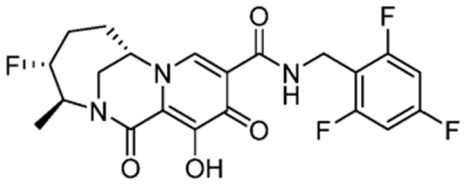
[0916] El compuesto del título se preparó de manera similar al compuesto **53d-1**, usando (3S,7R)-12-(benciloxi)-3-metil-1,6,11-trioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (**157d)** en lugar de (S)-3-(((benciloxi)carbonil)amino)-6-oxoazepano-1-carboxilato de bencilo (**53b-1)**.

Síntesis de (3S,6S,7R)-6-fluoro-12-hidroxi-3-metil-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (**157)**:

[0917] El compuesto del título se preparó de manera análoga al compuesto **147,** usando (3S,6S,7R)-12-(benciloxi)-6-fluoro-3-metil-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (**157d)** en lugar de (13S)-4-(benciloxi)-11-fluoro-3,5-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-3,5,8,13-tetrahidro-7H-6,13-metanobenzo [g]pirido[1,2-a][1,4]diazonina-2-carboxamida (**147b)**. EM (*m/z)* 454,22 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,53 (s, 1H), 10,44 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,30 - 7,15 (m, 2H), 5,22 (dq, J = 50,8,7,7 Hz, 1H), 4,62 - 4,51 (m, 3H), 4,38-4,23 (m, 2H), 4,01 (dd, J = 12,9, 11,1 Hz, 1H), 2,41 -2,30 (m, 1H), 2,30-1,97 (m, 3H), 1,24 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

Ejemplo 155: Preparación de (3S,4R,7S)-4-fluoro-12-hidroxi-3-metil-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (158):

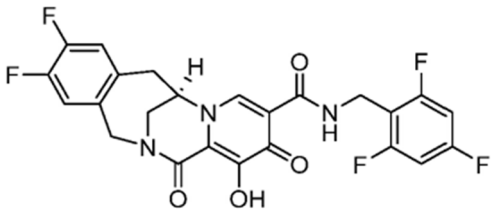
[0918]



[0919] El compuesto del título se preparó de manera similar al compuesto **157,** usando (3S,7S)-12-(benciloxi)-3-metil-1,4,11-trioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (**144b)** en lugar de (3S,7R)-12-(benciloxi)-3-metil-1,6,11-trioxo-N-(2,4,6-trifluorobencilo)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (**157d)**. EM (*m/z)* 454,25 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, acetonitrilo-d_3) δ 8,43 (s, 1H), 6,98 - 6,80 (m, 2H), 5,02 (ddd, *J* = 48,7, 6,8,4,7 Hz, 2H), 4,79 - 4,53 (m, 3H)), 3,70 (t, *J* = 2,7 Hz, 2H), 2,28 - 2,14 (m,23H), 1,49 (dddd, *J* = 35,8,16,3, 13,5, 3,0 Hz, 2H), 1,37 (dd, *J* = 7,1, 2,2 Hz, 3H).

Ejemplo 156: Preparación de (6R)-9,10-difluoro-1-hidroxi-2,14-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,7,12,14-tetrahidro-6H-6,13-metanobenzo[f]pirido[1,2-a][1,4]diazonina-3-carboxamida (159):

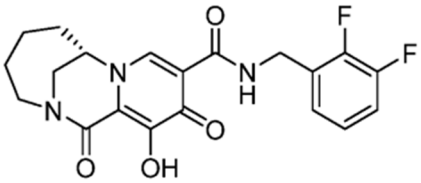
[0920]



[0921] El compuesto del título se preparó de manera similar al compuesto **127-2,** usando 6,7-difluoro-3,4-dihidronaftalen-2(1H)-ona en lugar de 6-cloro-3,4-dihidronaftalen-2(1H)-ona. La separación quiral usando HPLC quiral preparativa (IH, hexano/EtOAc 60:40) dio el compuesto del título (159) después de la desprotección del segundo pico de elución. EM (*m/z)* 506,15 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,35 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,40 (dd, J = 11,7, 8,1 Hz, 1H), 7,34 - 7,14 (m, 3H), 5,46 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 4,98 (td, J = 7,4, 2,2 Hz, 1H), 4,58 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 4,43 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 3,79 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 3,61 (dd, J = 14,9, 2,8 Hz, 1H), 3,37 (dd, J = 15,2, 7,3 Hz, 1H), 2,86 (dd, J = 15,1, 7,6 Hz, 1H). ^{19}F RMN (376 MHz, DMSO-d_6) δ -109,26 (tt, J = 9,4,6,3 Hz), -112,59 (t, J = 7,2 Hz), -141,08 (ddd, J = 20,7, 11,6,8,2 Hz), - 141,92 (dt. J = 20,8,10,0 Hz).

Ejemplo 157: (7S)-N-(2,3-difluorobencil)-12-hidroxi-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (160):

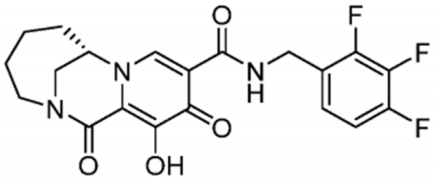
[0922]



[0923] El compuesto del título se preparó de manera similar al compuesto **51,** usando (2,3-difluorofenil)metanamina en lugar de (3-cloro-2,4-difluorofenil)metanamina. EM (*m/z)* 404,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, metanol-d_4) δ 8,50 (s, 1H), 7,27 - 7,09 (m, 3H), 4,72 (m, 3H), 4,34 (dt, *J* = 13,3, 8,0 Hz, 1H), 3,99 (d, *J* = 14,8 Hz, 1H), 3,74 (d, *J* = 14,4 Hz, 1H), 3,21 (ddd, *J* = 13,4, 7,1, 3,0 Hz, 1H), 2,09 (m, 3H), 1,96-1,74 (m, 2H), 1,33 (q, *J* = 11,9 Hz, 1H).

Ejemplo 158: (7S)-12-hidroxi-1,11-dioxo-N-(2,3,4-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (161):

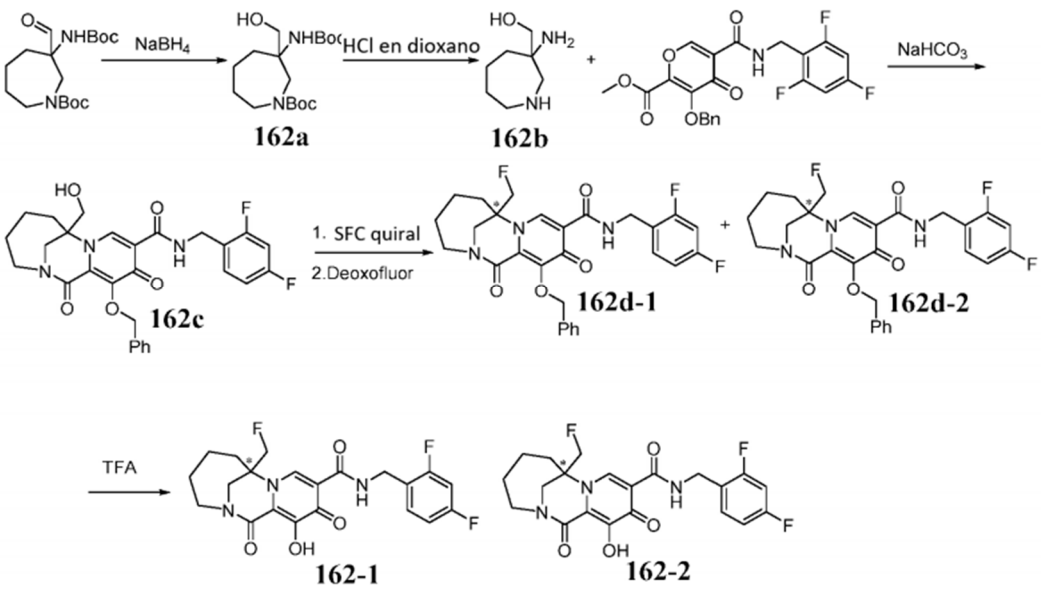
[0924]



[0925] El compuesto del título se preparó de manera similar al compuesto 51, usando (2,3,4-trifluorofenil)metanamina en lugar de (3-cloro-2,4-difluorofenil)metanamina. EM (*m/z)* 422,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,49 (s, 1H), 7,22 (q, *J*= 6,2 Hz, 1H), 7,17 - 7,06 (m, 1H), 4,69 (m, 3H), 4,34 (dt, *J* = 13,4, 8,1 Hz, 1H), 3,99 (d, *J* = 14,6 Hz, 1H), 3,74 (dd, *J* = 14,8,1,9 Hz, 1H), 3,28 -3,14 (m, 1H), 2,09 (m, 3H), 1,86 (m, 2H), 1,32 (q, *J*= 12,3 Hz, 1H).

Ejemplo 159: Preparación de (7S)-N-(2,4-difluorobencil)-7-(fluorometil)-12-hidroxi-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida y (7R)-N-(2,4-difluorobencil)-7-(fluorometil)-12-hidroxi-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (162-1 y 162-2):

[0926]



Síntesis de 3-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(hidroximetil)azepano-1-carboxilato de terc-butilo (162a):

[0927] Se añadió $NaBH_4$ (0,0955 g, 2,52 mmol) a una solución de 3-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-formilazepan-1-carboxilato de terc-butilo (0,56 g, 1,68 mmol) en MeOH (6 ml) a 0 °C. La solución de la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, se diluyó con EtOAc (20 ml) y se lavó con $NaHCO_3$ (15 ml), H_2O y salmuera. La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró para dar el compuesto del título (**162a)** sin purificación adicional. EM (*m/z)* 367,2 $[M+Na]^+$.

Síntesis de (3-aminoazepan-3-il)metanol **(162b):**

[0928] Se añadió HCl_4 M en dioxano (0,84 ml, 3,36 mmol) a una solución de terc-butil 3-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(hidroximetil)azepano-1-carboxilato (**162a,** 0,579 g, 1,68 mmol) en DCM (5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h, el disolvente se eliminó al vacío y se obtuvo el compuesto del título (**162b)** como la sal de HCl. EM (*m/z)* 145,3 $[M+H]^+$.

Síntesis de 12-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-7-(hidroximetil)-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (**162c)**:

[0929] (3-aminoazepan-3-il)metanol;HCl (**162b,** 28,5 mg, 0,112 mmol) y $NaHCO_3$ (0,075 g, 0,894 mmol) a una solución de 3-(benciloxi)-5-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-4-oxo-4H-piran-2-carboxilato de metilo (0,05 g, 0,112 mmol) en MeOH (1 mL) y H_2O (0,1 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas, luego a 45 °C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (10 ml), se lavó con H_2O (10 ml) y se secó sobre $MgSO_4$. Se eliminó el disolvente y el residuo se purificó mediante columna de sílice para obtener el compuesto del título (**162c)**. EM (*m/z)* 524,1 $[M+H]^+$.

Síntesis de (7S) y (7R)-12-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-7-(fluorometil)-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (**162d-1** y **162d-2)**:

[0930] 12-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-7-(hidroximetil)-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (**162c)** se separó en sus enantiómeros individuales mediante cromatografía SFC preparativa en una columna IA utilizando metanol como codisolvente. Los enantiómeros individuales (0,05 g, 0,09 mmol) se disolvieron en DCM a 0 °C en N_2 y se añadió deoxo-fluor (0,245 g, 1,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 4 días, luego se inactivó con la adición gota a gota de $NaHCO_3$ acuoso saturado a 0 °C, agitando durante 1 h. La fase orgánica se separó y se secó sobre $MgSO_4$, se concentró y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice para obtener los compuestos del título (**162d-1** y **162d-2)**. EM (*m/z)* 526,2 $[M+H]^+$.

Síntesis de (7S) y (7R)-12-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-7-(fluorometil)-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (**162-1** y **162-2)**:

[0931] A (7S)-12-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-7-(fluorometil)-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida o (7R)-12-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-7-(fluorometil)-1,11-di oxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (**162d-1** o **162d-2,** 0,03 g, 0,055 mmol) en tolueno (1 ml) se añadió TFA (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La

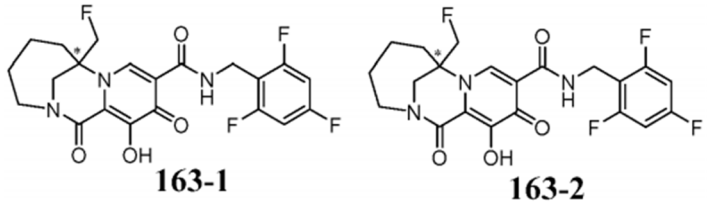
mezcla se concentró y el material bruto resultante se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar los compuestos del título (**162-1** y **162-2)**. EM (*m/z)* 436,2 $[M+H]^+$.

[0932] 162-1: ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d_4) δ 8,64 (s, 1H), 7,42 (q, J = 8,0, 7,6 Hz, 1H), 6,94 (q, J = 9,7 Hz, 2H), 5,19 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 5,07 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 4,91 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 4,78 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 4,63 (s, 2H), 4,49-4,26 (m, 1H), 3,98 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 3,78 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 3,24 -3,07 (m, 1H), 2,24-1,41 (m, 6H).

[0933] 162-2: ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d_4) δ 8,64 (s, 1H), 7,42 (q, J = 8,0, 7,6 Hz, 1H), 6,94 (q, J = 9,7 Hz, 2H), 5,19 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 5,07 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 4,91 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 4,78 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 4,63 (s, 2H), 4,38 (m, 1H), 3,98 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 3,78 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 3,17 (m, 1H), 2,01-1,6 (m, 6H).

Ejemplo 160: Preparación de (7S)-N-(2,4,6-trifluorobencil)-7-(fluorometil)-12-hidroxi-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida y (7R)-N-(2,4,6-trifluorobencil)-7-(fluorometil)-12-hidroxi-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (163-1 y 163-2):

[0934]



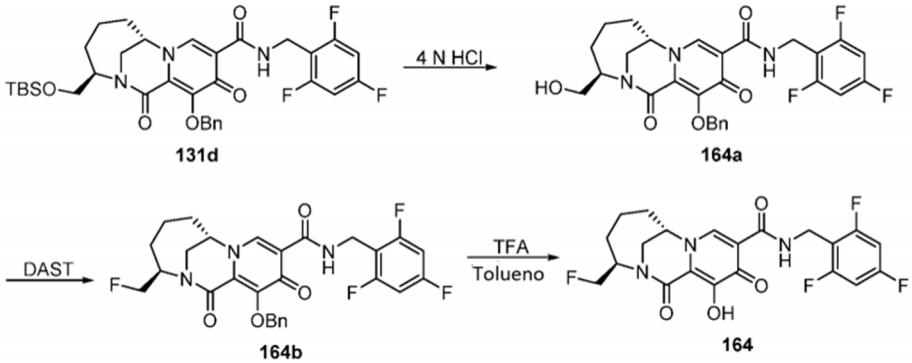
[0935] Los compuestos del título se prepararon de manera similar a los compuestos **162-1** y **162-2,** utilizando 3-(benciloxi)-4-oxo-5-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-4H-piran-2-carboxilato de metilo en lugar de 3-(benciloxi)-5-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-4-oxo-4H-piran-2-carboxilato de metilo. EM (*m/z)* 454,1 $[M+H]^+$.

[0936] 163-1: ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d_4) δ 8,64 (s, 2H), 6,91 (t, J = 8,5 Hz, 4H), 5,21 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 5,09 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 4,69 (s, 4H), 4,40 (dt, J = 13,4,6,7 Hz, 2H), 4,00 (d, J = 14,6 Hz, 2H), 3,80 (d, J = 14,6 Hz, 2H), 3,31 (s, 4H), 3,20 (dd, J = 13,2, 6,5 Hz, 2H), 2,08-1,77 (m, 7H), 1,54 (td, J = 17,4, 16,8,9,5 Hz, 2H)).

[0937] 163-2: ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d_4) δ 8,64 (s, 2H), 6,91 (dd, J = 9,0, 7,9 Hz, 3H), 5,21 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 5,09 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 4,69 (s, 4H), 4,40 (dt, J = 13,4,6,6 Hz, 2H), 4,00 (d, J = 14,5 Hz, 2H), 3,81 (d, J = 14,5 Hz, 2H), 3,20 (dd, J = 13,2, 6,4 Hz, 2H), 3,08 (s, 0H), 2,09-1,79 (m, 6H), 1,61-1,46 (m, 2H).

Ejemplo 161: Preparación de (3R,7S)-3-(fluorometil)-12-hidroxi-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (164):

[0938]



[0939] (1S,10R)-6-benciloxi-10-(hidroximetil)-5,8-dioxo-N-[(2,4,6-trifluorofenil)metil]-2,9-diazatriciclo[7.4.1,02,7]tetradeca-3,6-dieno-4-carboxamida (**164a)** se preparó a partir de (*3R, 7S)*-12-(benciloxi)-3-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (**131d,** 40,6 mg, 61,9 umol) como se describe en el primer paso de la síntesis de (3R,7S)-12-(benciloxi)-3-(difluorometil)-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (**131e)**.

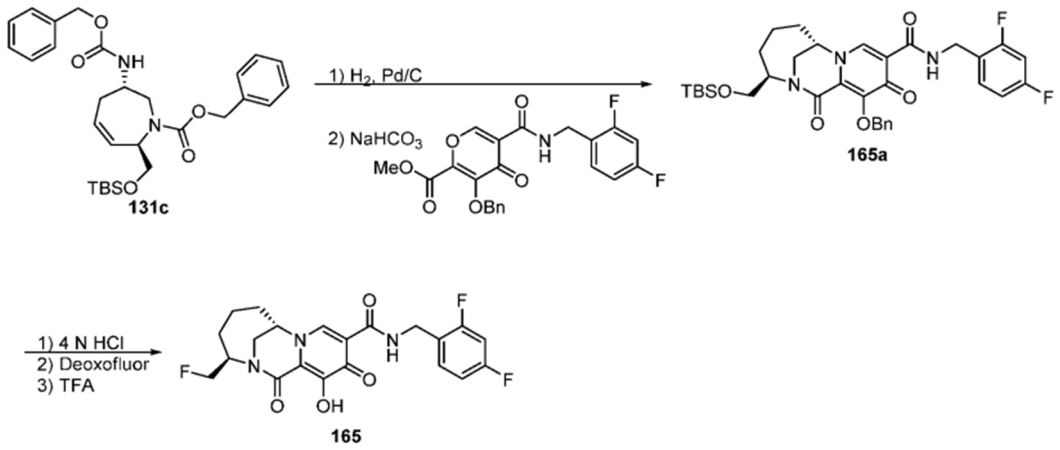
[0940] Una solución de (1S,10R)-6-benciloxi-10-(hidroximetil)-5,8-dioxo-N-[(2,4,6-trifluorofenil)metil]-2,9-diazatriciclo[7.4.1,02,7]tetradeca-3,6-dieno-4-carboxamida (**164a,** 61,9 umol) en diclorometano (2 ml) se agitó a 0 °C

mientras se añadía trifluoruro de (dietilamino)azufre (DAST, 2 gotas). Después de 30 min, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de ~18 h, la mezcla de reacción se agitó a 0 °C y se añadió bicarbonato de sodio saturado (5 ml) y el producto se extrajo con diclorometano (2 x 10 ml). Los extractos combinados se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron para obtener un (3R,7S)-12-(benciloxi)-3-(fluorometil)-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencilo)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida bruta (**164b)**. EM (*m/z)* 544,20 $[M+H]^+$.

[0941] Se disolvió (3R,7S)-12-(benciloxi)-3-(fluorometil)-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida cruda (**164b)** en tolueno (1 ml) y ácido trifluoroacético (1 ml). Después de que la solución resultante se agitara a temperatura ambiente durante 1 h y se concentró, el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna, Gemini 10u C18 110A, AXI/; 250 3 21,2 mm), eluyendo con acetonitrilo al 10-70 % en agua (0,1 % ácido trifluoroacético), para obtener el compuesto del título (**164)**. EM (*m/z)* 454,17 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, acetonitrilo 3) δ 10,35 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 6,84 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 4,73 - 4,51 (m, 5H), 4,51 - 4,41 (m, 1H), 3,77 (dt, J = 14,9, 2,7 Hz, 1H), 3,65 (dd, J = 15,0, 1,8 Hz, 1H), 2,17-2,08 (m, 1H), 2,05 (dd, J = 14,6,7,2 Hz, 1H), 1,92-1,70 (m, 2H), 1,55 (dt, J = 14,4, 11,5 Hz, 1H), 1,24-1,09 (m, 1H).

Ejemplo 162: Preparación de (3R,7S)-N-(2,4-difluorobencil)-3-(fluorometil)-12-hidroxi-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (165):

[0942]

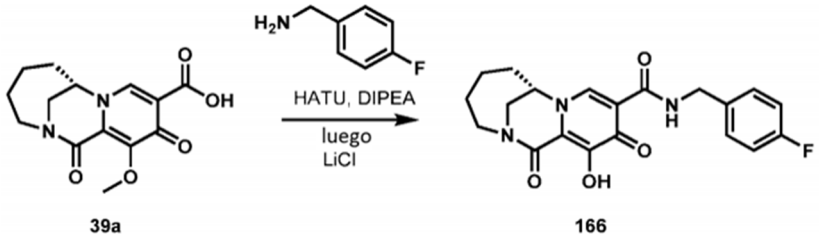


[0943] El compuesto del título se preparó de forma análoga a (3R,7S)-3-(fluorometil)-12-hidroxi-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (**164)**, usando bencilo (*3S,7R)*-3-(((benciloxi)carbonil)amino)-7-((((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-2,3,4,7-tetrahidro-1H-azepina-1-carboxilato (**131c)** y 3-(benciloxi)-5-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-4-oxo-4H-piran-2-carboxilato de metilo en lugar de 3-(benciloxi)-5-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-4-oxo-4H-piran-2-carboxilato de metilo.

[0944] EM (*m/z)* 436,19 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, acetonitrilo-d_3) δ 10,37 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,41 (td, J = 8,8,6,5 Hz, 1H), 7,01 - 6,85 (m, 2H), 4,73 - 4,61 (m, 1H), 4,58 (m, 4H), 4,52 - 4,41 (m, 1H), 3,78 (dt, J = 15,0, 2,7 Hz, 1H), 3,66 (dd, J = 15,0, 1,8 Hz, 1H), 2,12 (dt, J = 15,5, 2,3 Hz, 1H), 2,05 (dd, J = 14,6,7,3 Hz, 1H), 1,92-1,69 (m, 2H), 1,56 (dt, J = 14,6, 11,6 Hz, 1H), 1,25-1,09 (m, 1H).

Ejemplo 163: (7S)-N-(4-fluorobencil)-12-hidroxi-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (166):

[0945]

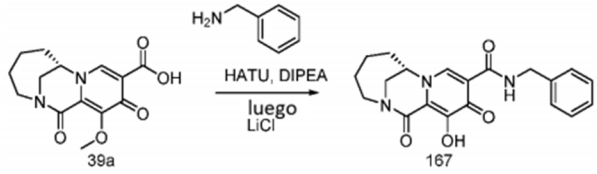


39a 166

[0946] El compuesto del título se preparó de manera similar a (7S)-N-(3-cloro-2,4-difluorobencil)-12-hidroxi-1,11-dioxo1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (51) excepto mediante el uso de (4-fluorofenil)metanamina en lugar de (3-cloro-2,4-difluorofenil)metanamina. EM (*m/z)* 386,2 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, metanol- *d* 4) δ 8,46 (s, 1H), 7,39 - 7,22 (m, 2H), 7,09 - 6,94 (m, 2H), 4,69 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 4,34 (dt, *J* = 13,4, 8,2 Hz, 1H), 3,98 (d, *J* = 14,8 Hz, 1H), 3,74 (dd, *J* = 14,7, 1,9 Hz, 1H), 3,66 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,21 (ddd, *J* = 13,3, 7,1, 3,0 Hz, 1H), 2,91 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,19-1,98 (m, 2H), 1,95-1,73 (m, 2H), 1,32 (q, *J* = 12,3 Hz, 1H).

Ejemplo 164: (7S)-N-bencil-12-hidroxi-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (167):

[0947]

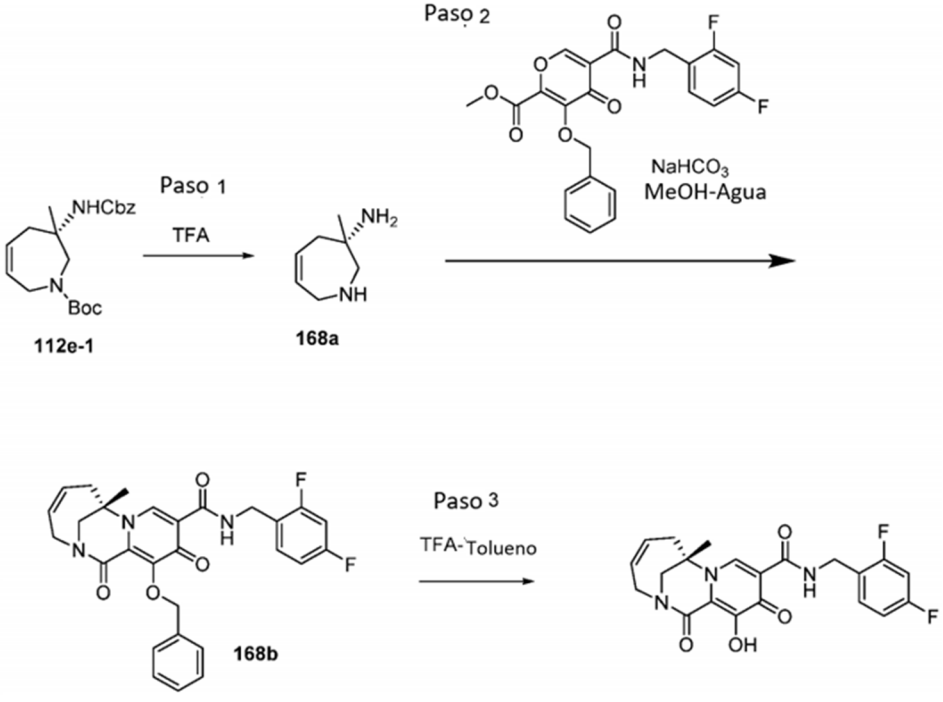


39a 167

[0948] El compuesto del título se preparó de manera similar a (7S)-N-(3-cloro-2,4-difluorobencil)-12-hidroxi-1,11-dioxo 1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (**51)** excepto mediante el uso de bencilamina en lugar de (3-cloro-2,4-difluorofenil) metanamina. EM (*m/z)* 368,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 165: Preparación de (7S)-N-(2,4-difluorobencil)-12-hidroxi-7-metil-1,11-dioxo-1,6,7,11-tetrahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (168):

[0949]



112e-1 168a 168b

Paso 1. Síntesis de (S)-3-metil-2,3,4,7-tetrahidro-1H-azepina-3-amina (**168a)**:

[0950] Se disolvió (S)-3-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-metil-2,3,4,7-tetrahidro-1H-azepina-1-carboxilato de terc-butilo (**112e-1)** (1000 mg, 2,77 mol) en TFA (2 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se calentó en un tubo sellado a 100 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción resultante se concentró a sequedad. Luego, el producto se obtuvo como sal de TFA que se usó directamente en el siguiente paso. EM (*m/z)* 127,18 $[M+H]^+$.

Paso 2. Síntesis de (7S)-12-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-7-metil-1,11-dioxo-1,6,7,11-tetrahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (**168b)**:

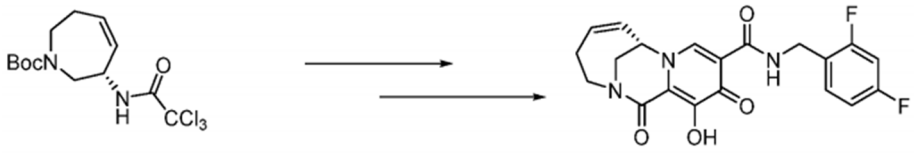
[0951] El compuesto del título se preparó de manera similar a (7S)-12-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-1,11-dioxo 1,3,4,6,7,11-hexahidro-2,7-metanopirido[1,2-d][1,4,7]oxadiazonina-10-carboxamida (**28a)** excepto mediante el uso de (S)-3-metil-2,3,4,7-tetrahidro-1H-azepin-3-amina bis TFA sal (**168a)** en lugar de 1,4-oxazepan-6-amina. EM (*m/z)* 506,20 $[M+H]^+$.

Paso 3. Síntesis de (7S)-N-(2,4-difluorobencil)-12-hidroxi-7-metil-1,11-dioxo-1,6,7,11-tetrahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (**168)**:

[0952] El compuesto del título se preparó de manera similar a (7S)-N-(2,4-difluorobencil)-12-hidroxi-1,11-dioxo-1,3,4,6,7,11-hexahidro-2,7-metanopirido[1,2-d][1,4,7]oxadiazonina-10-carboxamida (**28)** usando (7S)-12-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-7-metil-1,1-dioxo-1,6,7,11-tetrahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (**168b)** en lugar de (7S)-12-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-1,11-dioxo 1,3,4,6,7,11-hexahidro-2,7-metanopirido[1,2-d][1,4,7]oxadiazonina-10-carboxamida (**28a)**. EM (*m/z)* 416,18 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d_4) δ 8,57 (s, 1H), 7,45 (td, *J* = 8,5, 6,3 Hz, 1H), 7,06 - 6,87 (m, 2H), 5,82 -5,60 (m, 1H), 5,18 - 4,99 (m, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,00 -3,63 (m, 4H), 2,76 -2,45 (m, 2H), 1,79 (s, 3H).

Ejemplo 166: Preparación de (7S)-N-(2,4-difluorobencil)-12-hidroxi-1,11-dioxo-1,4,7,11-tetrahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (169):

[0953]

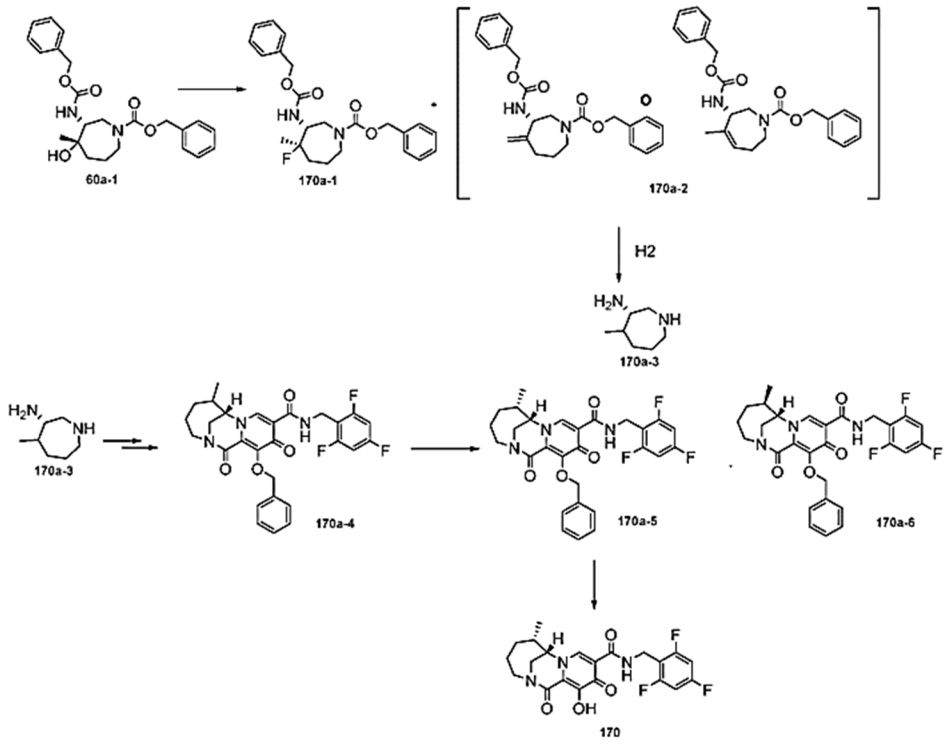


109a-2 169

[0954] El compuesto del título se preparó de manera similar a (7R)-12-hidroxi-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,7,11-tetrahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (**84)** usando (S)-3-(2,2,2-tricloroacetamido)-2,3,6,7-tetrahidro-1H-azepina-1-carboxilato de terc-butilo (**109a-2)** y 3-(benciloxi)-5-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-4-oxo-4H-piran-2-carboxilato de metilo en lugar de (R)-3-(2,2,2-tricloroacetamido)-2,3,6,7-tetrahidro-1H-azepina-1-carboxilato de terc-butilo (**109a-1)** y 3-(benciloxi)-4-oxo-5-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-4H-piran-2-carboxilato de metilo. EM (*m/z)* 402,34 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,36 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,42 (td, J = 8,7, 6,6 Hz, 1H), 7,25 (ddd, J = 10,5, 9,3, 2,5 Hz, 1H), 7,07 (tdd, J = 8,6, 2,6, 1,1 Hz, 1H), 5,80 (dddd, J = 10,6, 9,1, 4,0, 1,5 Hz, 1H), 5,60 (dt, J = 11,6, 2,7 Hz, 1H), 5,36 (s, 1H), 4,56 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 4,21 (td, J = 12,2, 6,6 Hz, 1H), 4,09 (dd, J = 14,9, 2,6 Hz, 1H), 3,81 (dt, J = 15,0, 1,9 Hz, 1H), 3,31 (dd, J = 12,9, 8,4 Hz, 1H), 2,94 -2,74 (m, 1H), 2,30 (ddd, J = 15,7, 9.1, 6.5Hz, 1H).

Ejemplo 167: Preparación de (6S,7S)-12-hidroxi-6-metil-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (170):

[0955]



Síntesis de (S)-3-(((benciloxi)carbonil)amino)-4-metilenazepano-1-carboxilato de bencilo y (S)-3-(((benciloxi)carbonil)amino)-4-metil-2 de bencilo,3,6,7-tetrahidro-1H-azepina-1-carboxilato (**170a-2**):

[0956] El compuesto del título se preparó de una manera similar al bencilo 3-(((benciloxi)carbonil)amino)-4-4-fluoroazepano-1-carboxilato de etilo (**105b-2)** en el **Ejemplo 102** excepto mediante el uso de (3R,4S)-3-(((benciloxi)carbonil)amino)-4-hidroxi-4-metilazepano-1-carboxilato de bencilo en lugar de 3-(((benciloxi)carbonil)amino)-4-etil-4-hidroxiazepano-1-carboxilato de bencilo (**105a)**. EM (m/z) 395,12 $[M+H]^+$.

Síntesis de (3S)-4-metilazepan-3-amina (**170a-3)**:

[0957] (S)-3-(((benciloxi)carbonil)amino)-4-metilenazepan-1-carboxilato de bencilo (**170a-2,** 150 mg, 0,38 mmol) se disolvió en 20 ml de etanol absoluto y se burbujeó en atmósfera de argón. Se añadió hidróxido de paladio sobre carbono (53,4 mg, 0,076 mmol, peso de Pd al 20 %) y la mezcla se burbujeó en atmósfera de hidrógeno (1 atm, globo). La mezcla se agitó vigorosamente durante la noche y se burbujeó en atmósfera de argón. Se filtró a través de una almohadilla de Celite®. El Celite® se lavó con etanol absoluto y el filtrado se concentró *al vacío* para producir el compuesto del título. EM (m/z) 128,23 $[M+H]^+$.

Síntesis de (6S,7S)-12-(benciloxi)-6-metil-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (**170a-5)** y (6R,7S)-12-(benciloxi)-6-metil-1,11-dioxo-N-(2,4,6-tiifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (**170a-6)**:

[0958] Se prepararon los compuestos (7S)-12-(benciloxi)-6-metil-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (**170a-4)** de manera similar a (7S)-12-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-1,11-dioxo-1,3,4,6,7,11-hexahidro-2,7-metanopirido[1,2-d][1,4,7]oxadiazonine-10-carboxamida (**28a)** en el Ejemplo 25 utilizando (3S)-4-metilazepan-3-amina (**170a-3)** y 3-benciloxi-4-oxo-5-[(2,4,6-trifluorofenil)metilcarbamoil]pirano-2-carboxilato de metilo en lugar de 1,4-oxazepan-6-amina y 3-(benciloxi)-5-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-4-oxo-4H-piran-2-carboxilato de metilo. EM *(m/z):* 526,21 $[M+H]^+$.

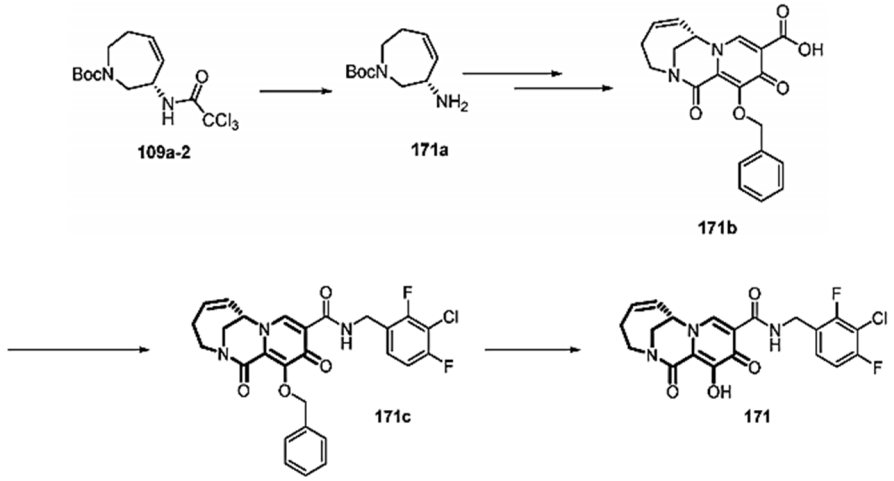
[0959] La mezcla se separó mediante cromatografía en gel de sílice para proporcionar (6S,7S)-12-(benciloxi)-6-metil-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (**170a-5)**. EM (*m/z)*: 526,13 y (6R,7S)-12-(benciloxi)-6-metil-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (**170a-6)**. EM (*m/z)*: 526,25. El estereocentro en la posición de metilo se asignó arbitrariamente.

Síntesis de (6S,7S)-12-hidroxi-6-metil-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (**170)**:

[0960] El compuesto del título se preparó de manera similar a (7S)-N-(2,4-difluorobencil)-12-hidroxi-1,11-dioxo-1,3,4,6,7,11-hexahidro-2,7-metanopirido[1,2-d][1,4,7]oxadiazonina-10-carboxamida (**28)** usando (6S,7S)-12-(benciloxi)-6-metil-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (**170a-5)** en lugar de (7S)-12-(benciloxi)-N-(2,4)-difluorobencil)-1,11-dioxo-1,3,4,6,7,11-hexahidro-2,7-metanopirido[1,2-d][1,4,7]oxadiazonina-10-carboxamida (**28a)**. EM (*m/z)* 436,23 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,42 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,28-7,15 (m, 2H), 4,64-4,49 (m, 2H), 4,36 (q, J = 2,5 Hz, 1H), 4,13 (dd, J = 13,1, 6,7 Hz, 1H), 3,80 (dd, J = 14,9, 2,2 Hz, 1H), 3,74 (dd, J = 14,8,2,1 Hz, 1H)), 3,03 (dt, J = 12,7, 5,9 Hz, 1H), 1,90 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 1,90-1,74 (m, 1H), 1,72-1,57 (m, 2H), 1,39-1,26 (m, 1H), 1,12 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 168: Síntesis de (7S)-N-(3-cloro-2,4-difluorobencil)-12-hidroxi-1,11-dioxo-1,4,7,11-tetrahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (171):

[0961]



[0962] 171a se preparó de manera similar al (R)-3-amino-2,3, 6,7-tetrahidro-1H-azepina-1-carboxilato de terc-butilo (**109b-1)** usando (S)-3-(2,2,2-tricloroacetamido)-2,3,6,7-tetrahidro-1*H*-azepina-1-carboxilato de terc-butilo (**109a-2)** en lugar de terc-butil (R)-3-(2,2,2-tricloroacetamido)-2,3,6,7-tetrahidro-1H-azepina-1-carboxilato (**109a -1)**. EM (*m/z)*: 213,183 $[M+H]^+$.

Síntesis de ácido (7S)-12-(benciloxi)-1,11-dioxo-1,4,7,11-tetrahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,41diazonina-10-carboxílico (**171b)**:

[0963] Preparado de manera similar a ácido 11-(benciloxi)-1,10-dioxo-1,3,4,5,6,10-hexahidro-2,6-etanopyiido[1,2-a][1,4]diazocino-9-carboxílico (**23c)** utilizando (S)-3-amino-2,3,6,7-tetrahidro-1H-azepina-1-carboxilato de terc-butilo (**171a)** en lugar de 4-aminoazepano-1-carboxilato de terc-butilo. EM (*m/z)*: 367,100 $[M+H]^+$.

Síntesis de (7S)-12-(benciloxi)-N-(3-cloro-2,4-difluorobencil)-1,11-dioxo-1,4,7,11-tetrahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1.4]diazonina-10-carboxamida (**171c)**:

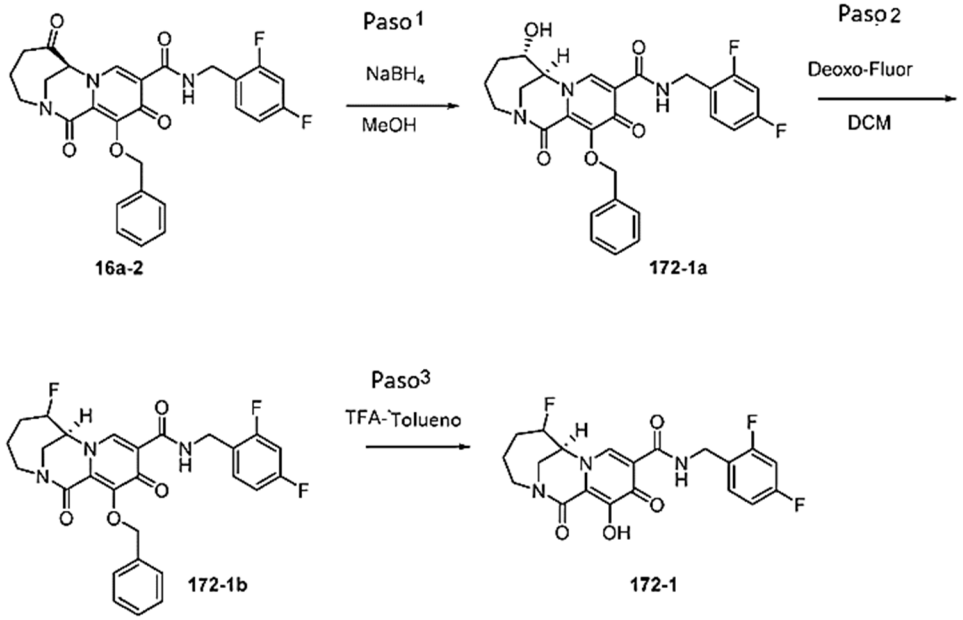
[0964] Se disolvió ácido (7S)-12-(benciloxi)-1,11-dioxo-1,4,7,11-tetrahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxílico (**171b)** (75 mg, 0,205 mmol) en DMF (2,0 ml) a temperatura ambiente, (3-cloro-2,4-difluorofenilo Se añadió)metanamina (72,7 mg, 0,41 mmol) seguido de HATU (117 mg, 0,307 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (212 mg, 1,64 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, cloruro de amonio saturado y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar un aceite amarillento claro, que se usó directamente en el siguiente paso sin purificación. LCMS-ESI+ (m/z): H+ calculado para $C_{27}H_{22}ClF_2N_3O_4$, teórico: 525,13, encontrado: 526,09.

Síntesis de (7S)-N-(3-cloro-2,4-difluorobencil)-12-hidroxi-1,11-dioxo-1,4,7,11-tetrahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (**171)**:

[0965] (1S)-6-benciloxi-N-[(3-cloro-2,4-difluoro-fenil)metil]-5, 8-dioxo-2,9-diazatriciclo[7.4.1.02,7]tetradeca-3,6,12-trieno-4-carboxamida del paso anterior se trató con una mezcla de tolueno (1,0 ml) y TFA (1,0 ml) a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se concentró, se redisolvió en DMF, se filtró y se purificó mediante HPLC preparatoria de fase inversa. LCMS-ESI+ (m/z): calcd H+ para $C20H16ClF_2N_3O_4$, teórico: 435,08, encontrado: 435,99. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- *d* 6) δ 10,41 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,40 (td, J = 8,4,6,2 Hz, 1H), 7,30 (td, J = 8,7, 1,7 Hz, 1H), 5,88 -5,71 (m, 1H), 5,60 (dq, J = 11,7, 2,7 Hz, 1H), 5,36 (s, 1H), 4,61 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,21 (td, J = 12,2, 6,6 Hz, 1H), 4,10 (dd, J = 14,9, 2,5 Hz, 1H), 3,81 (dt, J = 15,4, 1,9 Hz, 2H), 3,31 (dd, J = 12,9, 8,4 Hz, 1H), 2,92 -2,78 (m, 1H), 2,30 (ddd, J = 15,7, 9,0, 6,5 Hz, 1H).

Ejemplo 169-1: Preparación de (6R,7S)-N-(2,4-difluorobencil)-6-fluoro-12-hidroxi-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (172-1):

[0966]



Paso 1: Síntesis de (6S,7S)-12-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-6-hidroxi-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (**172-1a)**:

[0967] (1S)-6-Benciloxi-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-5,8,13-trioxo-2,9-diazatriciclo[7.4.1.02,7]tetradeca-3,6-di Se trató **172** ene-4-carboxamida (**16a-2)** (60,0 mg, 0,118 mmol) en MeOH anhidro (3,0 ml) con borohidruro de sodio (8,95 mg, 0,236 mmol) a 0 °C durante 10 min. La reacción se inactivó gota a gota con cloruro de amonio saturado, se extrajo con EtOAc, la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar el producto. EM (*m/z)*: 510,18 $[M+H]^+$.

Paso 2: síntesis de (6R,7S)-12-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-6-fluoro-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-al[1,4]diazonina-10-carboxamida (**172-1b)**:

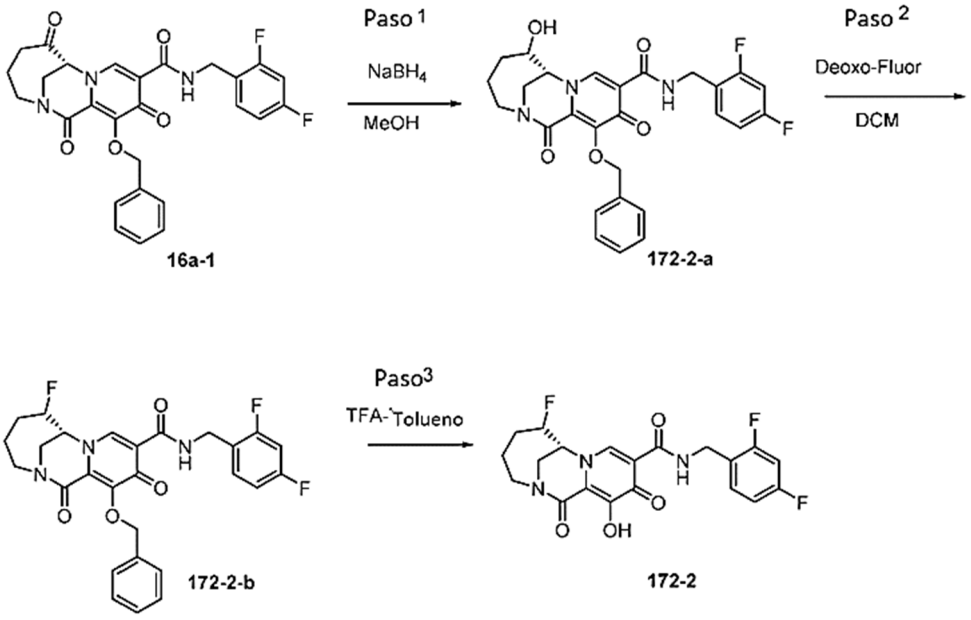
[0968] (6S,7S)-12-(Benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-6-hidroxi-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina- Se enfrió 10-carboxamida (**172-1a)** (50,0 mg, 0,098 mmol) en DCM (5,0 ml) a 0 °C y se trató con Deoxo-Fluor (86,8 mg, 0,393 mmol). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente mientras el hielo se derretía durante la noche. La reacción se enfrió de nuevo a 0 °C y se inactivó con bicarbonato de sodio saturado. Se extrajo con EtOAc, la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró, y se usó directamente en el siguiente paso. EM (*m/z)* 512,24 $[M+H]^+$.

Paso 3: Síntesis de (6R,7S)-N-(2,4-difluorobencil)-6-fluoro-12-hidroxi-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (**172-1)**:

[0969] (6R,7S)-12-(Benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-6-fluoro-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (**172-1b)** (50 mg, 0,098 mmol) se trató con una mezcla de TFA (0,3 ml) y tolueno (0,3 ml) a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se concentró, se volvió a disolver en DMF, se filtró y se purificó mediante Gilson HPLC (Gemini, 5 - 100 % ACN/H_2O + 0,1 % TFA) para dar el compuesto del título después de la liofilización. EM (*m/z)* 422,27 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,33 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,41 (td, J = 8,7, 6,6 Hz, 1H), 7,25 (ddd, J = 10,6, 9,3, 2,6 Hz, 1H), 7,13-6,98 (m, 1H), 5,12-4,89 (m, 2H), 4,56 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,13 (dt, J = 13,0, 8,0 Hz), 1H), 3,92 -3,84 (m, 2H), 3,13 (ddd, J = 13,1, 7,1, 2,9 Hz, 1H), 2,09 (dtd, J = 34,8,19,6, 17,3, 7,8 Hz, 2H), 1,84-1,69 (m, 1H), 1,40 (dt, J = 40,8,13,6 Hz, 1H).

Ejemplo 169-2: Preparación de (7R)-N-(2,4-difluorobencil)-6-fluoro-12-hidroxi-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (172-2):

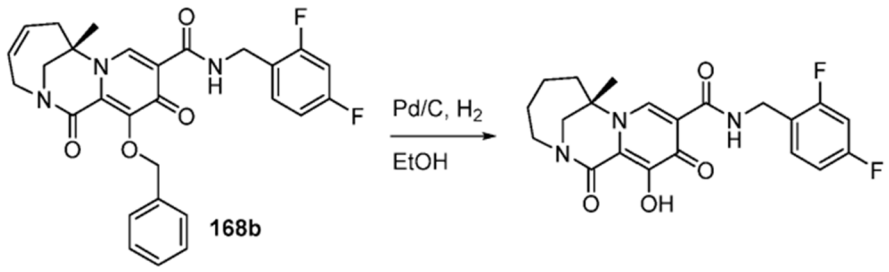
[0970]



[0971] El compuesto del título se preparó de una manera similar a (6R,7S)-N-(2,4-difluorobencil)-6-fluoro-12-hidroxi-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (172-1) excepto usando (1R)-6-Benciloxi-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-5,8,13-trioxo-2,9-diazatriciclo[7.4.1.02,7]tetradeca-3,6-dieno-4-carboxamida (16a-1) en lugar de (1R)-6-Benciloxi-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-5,8,13-trioxo-2,9-diazatriciclo[7.4.1.02,7]tetradeca-3,6-dieno-4-carboxamida (16a-2). EM (m/z) 422,10 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,61 (s, 1H), 10,33 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,41 (td, J = 8,7, 6,6 Hz, 1H), 7,25 (ddd, J = 10,5, 9,3, 2,5 Hz, 1H), 7,12-7,02 (m, 1H), 5,30 - 4,84 (m, 2H), 4,56 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 4,13 (dt, J = 15,6,7,9 Hz, 1H), 3,90 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 3,82 (dd, J = 15,0, 2,0 Hz, 1H), 3,13 (ddd, J = 13,2, 7,1, 2,8 Hz, 1H)), 2,20-1,96 (m, 2H), 1,75 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 1,40 (ddd, J = 41,0, 15,8,11,2 Hz, 1H).

Ejemplo 170: Preparación de (7S)-N-(2,4-difluorobencil)-12-hidroxi-7-metil-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (173):

[0972]



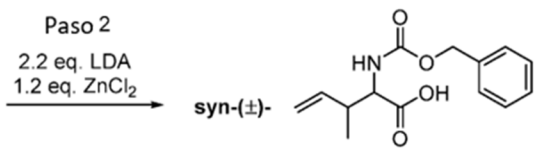
[0973] (7S)-12-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencilo)-7-metil-1,11-dioxo-1,6,7,11-tetrahidro-3H-2,7-metanopyiido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (50 mg, 0,1 mmol) se disolvió en EtOH (5 ml). Se añadió Pd/C (10%) (5 mg). Se aplicó hidrogenólisis con balón de hidrógeno. La reacción se completó después de 3 horas. A continuación, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se concentró y purificó mediante HPLC Gilson (Gemini, 5 - ACN al 100 %/H_2O + TFA al 0,1 %) para dar el compuesto del título después de la liofilización. EM (*m/z)* 418,29 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, metanol-d_4) δ 8,59 (s, 1H), 7,45 (td, J = 8,5, 6,4 Hz, 1H), 7,05 - 6,84 (m, 2H), 4,65 (s, 2H), 4,39 (dt, J = 13,4,6,7 Hz, 1H), 3,92 -3,51 (m, 2H), 3,18 (dt, J = 13,1, 6,4 Hz, 1H), 2,08 (ddd, J = 15,4, 10,3, 2,4 Hz, 1H), 2,00-1,84 (m, 4H), 1,73 (s, 3H), 1,62-1,37 (m, 1H).

Ejemplo 171: Síntesis de (*3S, 6R, 7S)*-12-hidroxi-3,6-dimetil-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (174):

[0974]



174a



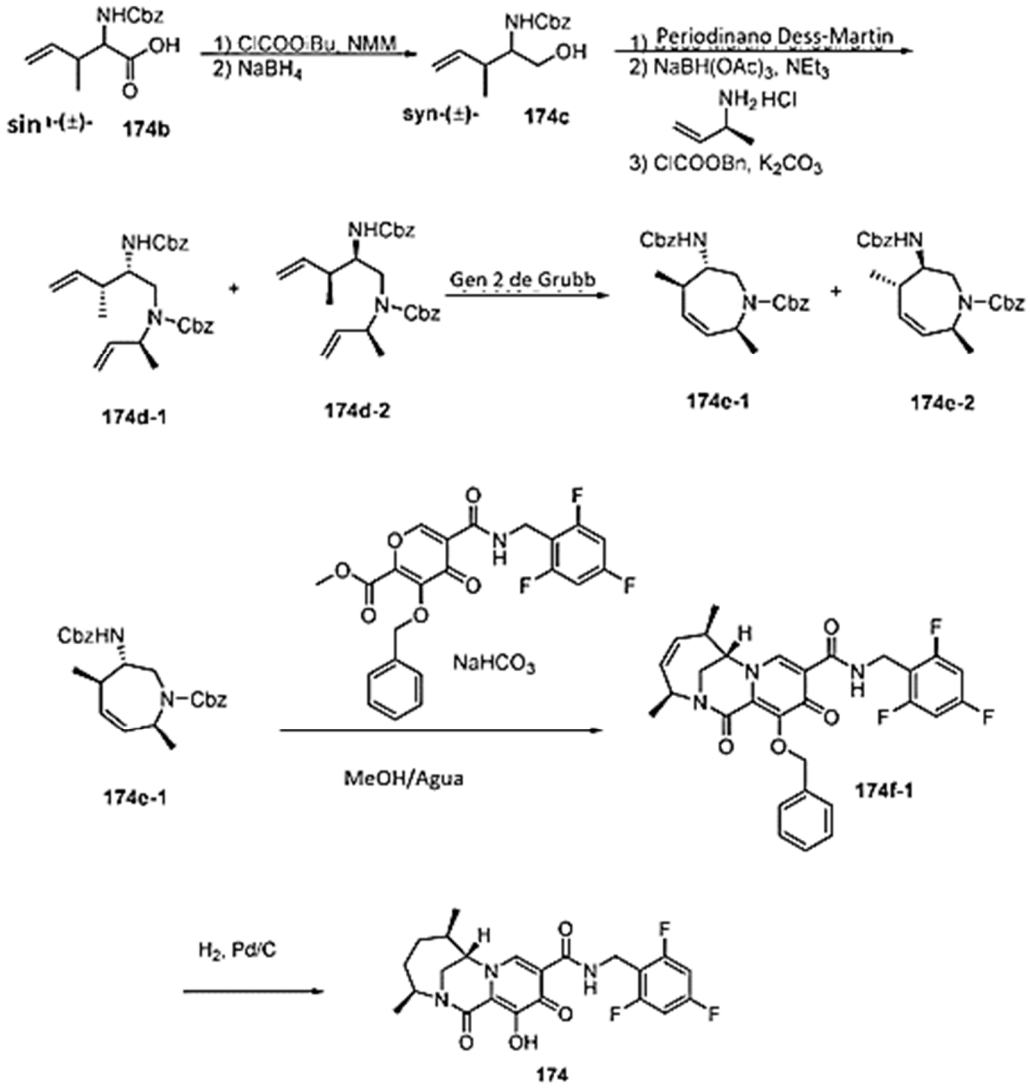
174b

Paso 1. Síntesis de (E)-but-2-en-1-il ((benciloxi)carbonil)glicinato (**174a)**:

[0975] A una solución de ((benciloxi)carbonil)glicina (120,0 g, 574 mmol, 1,0 eq) en DCM (1200 mL) se añadió (E)-but-2-en-1-ol (49,7 g, 689 mmol, 1,2 eq) y DMAP (14,1 g, 115 mmol, 0,2 eq). La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió en porciones EDC.HCl (164,9 g, 860 mmol, 1,5 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. HPLC mostró finalización. Se añadió agua (1200 ml) y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con agua (500 mLx2). Se secó sobre Na_2SO_4, se concentró para dar un residuo crudo, que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluida con PE: EA = 5:1) para dar el compuesto **174a** (140 g, 93 %, contiene EtOAc) como un aceite incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, CDCl3) δ 7,36-7,28 (m, 5H), 5,86-5,77 (m, 1H), 5,62-5,55 (m, 1H), 5,44 (s, 1 H), 5,13 (s, 2H), 4,73 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,98 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 1,74 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

Síntesis de ácido sin-(±)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-metilpent-4-enoico (**177b)**:

[0976] A una solución de diisopropilamina (161,4 g, 1,60 mol, 3,0 eq) en THF (1500 ml) a -20 °C se añadió gota a gota *n*-BuLi (2,4 M, 552 ml, 1,32 mol, 2,5 eq) con una atmósfera de N_2. La mezcla se agitó a -20 °C durante 30 min. Luego se enfría a -78 °C y se mezcla una solución de (E)-but-2-en-1-il ((benciloxi)carbonil)glicinato (**174a)** (140,0 g, 0,53 mol, 1,0 eq) en THF (382 ml) se añadió gota a gota a -78 °C. La mezcla se agitó durante 30 min a -78 °C. Se añadió gota a gota $ZnCl_2$ (1 M en THF, 600 ml, 0,60 mol, 1,13 equiv.) a -78 °C. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 3-4 h. pH ajustado = 4 - 5 con HCl 1 N a 0 °C. Extraído con MTBE (750 mLx2). La mayor parte del THF se eliminó al vacío. Los extractos orgánicos se lavaron con NaOH 2 N (500 mLx2). La fase acuosa se ajustó a pH = 4 - 5 con HCl 1 N a 0 °C. Extraído con MTBE (750 mLx2). Se secó sobre Na_2SO_4, se concentró para dar el producto bruto (70 g), que se purificó con columna de gel de sílice (eluyendo con PE: EA = 1:1) para dar el compuesto **174b.** La recristalización en Et_2O (160 ml) y hexano (320 ml) proporcionó **174b. ^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO- *d6)* δ 12,64 (br, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,36 - 7,31 (m, 5H), 5,82 -5,72 (m, 1H), 5,07 - 4,99 (m, 4H)), 4,05 - 4,01 (m, 1H), 2,64 (t, *J* = 6,8 Hz, 1H), 0,99 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H). EM (*m/z)*: 264,10 $[M+H]^+$.



Síntesis de sin-(±)-bencilo (1-hidroxi-3-metilpent-4-en-2-il)carbamato **(174c):**

[0977] Se agitó una solución de ácido sin-(±)-2-(benciloxicarbonilamino)-3-metil-pent-4-enoico (**177b)** (2000,1 mg, 7,60 mmol) y 4-metilmorfolina (1 ml, 9,20 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) en un baño de hielo y sal como cloroformiato de isobutilo (1,2 mL, 9,10 mmol) gota a gota. Después de 30 min, la mezcla de reacción se filtró y los sólidos se lavaron con tetrahidrofurano (10 ml). El filtrado se agitó en el baño de hielo y sal mientras se añadía gota a gota una solución de borohidruro de sodio (441 mg, 11,7 mmol) en agua (4 ml). La mezcla de reacción se diluyó adicionalmente con agua (16 ml) y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con cloruro de amonio saturado (50 mL) y agua (50 mL) antes de extraer con acetato de etilo (100 mL x 2). Después de lavar los extractos con salmuera (1 x 100 ml), las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 15-55 % en hexano para obtener el compuesto del título **174c.** EM (*m/z)* 249,81 $[M+H]^+$.

Síntesis de una mezcla de ((2S,3R)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-metilpent-4-en-1-il)((S)-but-3-en-2-il)carbamato de bencilo (**174d-1)** y ((2R,3S)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-metilpent-4-en-1-il)((S)-but-3-en-2-il)carbamato de bencilo (**174d-2**):

[0978] Una solución de sin-(±)-bencilo (1-hidroxi-3-metilpent-4-en-2-il)carbamato (**174c)** (806,3 mg, 3,23 mmol) en diclorometano (37 ml) se agitó en un baño a 0 °C mientras se añadía peryodinano de Dess Martin (1785,6 mg, 4,21 mmol). Después de 10 min, la mezcla de reacción se agitó a ta. Después de 1,5 h, se añadió peryodinano de Dess-Martin adicional (3,45,7 mg, 0,815 mmol) a temperatura ambiente y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C y se añadió bicarbonato de sodio saturado (100 ml). Después de transferir la mezcla a un embudo de decantación, se añadieron solución de tiosulfato de sodio al 10 % (1 x 100 ml) y acetato de etilo (100 ml) y se separaron dos fracciones. Después de la ac inferior. La fracción se extrajo con acetato de etilo (100 mL x l), las dos

fracciones orgánicas resultantes se lavaron con salmuera (70 mL x 1), se combinaron, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron.

[0979] Una suspensión del residuo y clorhidrato de (2S)-but-3-en-2-amina (385,6 mg, 3,58 mmol) en tetrahidrofurano (21 mL) se agitó a temperatura ambiente como trietilamina (0,5 mL, 3,59 mmol) y se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (1156,7 mg, 5,46 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a ta durante 22 h. La mezcla de reacción se concentró para eliminar la mayor parte del tetrahidrofurano y se diluyó con agua (~100 ml) antes de extraer el producto con acetato de etilo (100 ml x 2). Después de lavar los extractos con agua (x 1), las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron para obtener la amina bruta.

[0980] Una mezcla de amina bruta y carbonato de potasio (500,0 mg, 3,62 mmol) en 1,4-dioxano (15 mL) y agua (15 mL) se agitó a 0 °C como cloroformiato de bencilo (0,525 mL, 3,57 mmol).) fue añadido. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante ~1 h y luego a ta durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 mL) y el producto se extrajo con acetato de etilo (100 mL x 2). Después de que los extractos se lavaron con agua (150 ml, x 1), se combinaron, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 0-30 % de acetato de etilo en hexano para obtener los compuestos del título **174d-1** y **174d-2** como mezcla: EM *(m/z)* 437,26 $[M+H]^+$.

Síntesis de bencilo (*3S,4R,7S)* y (3*R,*4*S,*N-3-(((benciloxi)carbonil)amino)-4,7-dimetil-2,3,4,7-tetrahidro-1H-azepina-1-carboxilato **(174e-1** y **174e-2)**:

[0981] Una solución de la mezcla diastereoisómera del reactivo (**174d-1** y **174d-2,** 984,5 mg, 2,26 mmol) y catalizador de Grubbs de segunda generación (131,7 mg, 155 umol) en tolueno (600 ml) se purgó con gas argón durante 15 min. La solución resultante se agitó en un baño a 80 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo 5- Acetato de etilo al 40 % en hexano para obtener los compuestos del título **174e-1** y **174e-2,** respectivamente Compuesto **174e-1:** EM (*m/z)* 409,20 $[M+H]^+$ Compuesto **174e-2:** EM (*m/z))* 409.05 $[M+H]^+$

Síntesis de (3S,6R,7S)-12-(benciloxi)-3,6-dimetil-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,6,7,11-tetrahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (**174f-1)**:

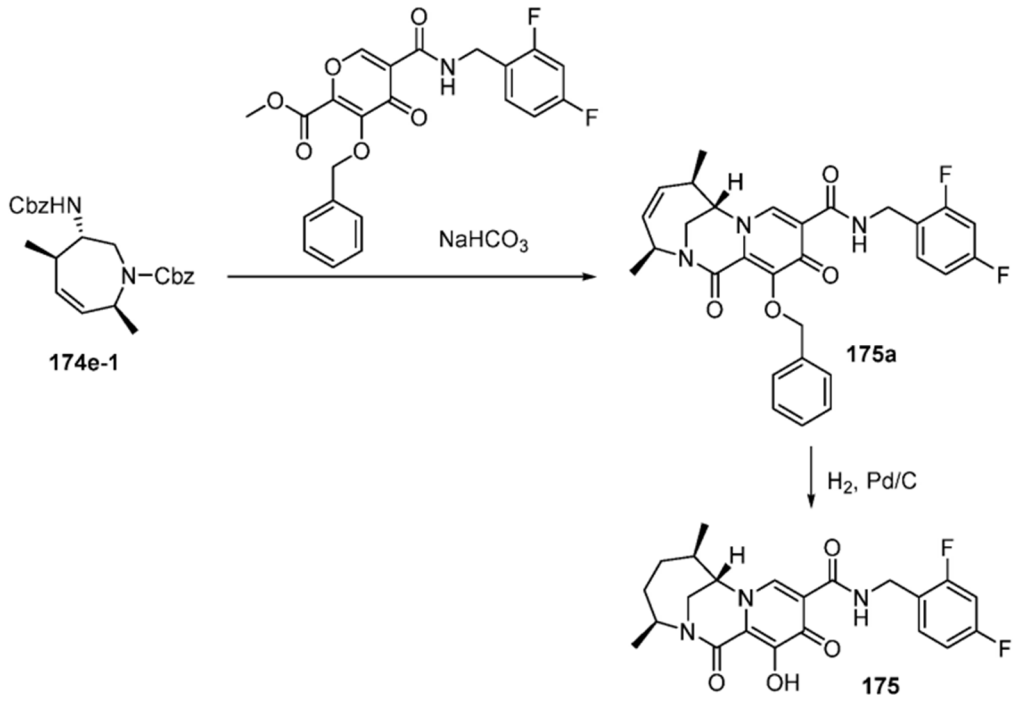
[0982] Se disolvió (3S,4R,7S)-3-(((benciloxi)carbonil)amino)-4,7-dimetil-2,3,4,7-tetrahidro-1H-azepina-1-carboxilato de bencilo (**174e-1**) (238,8 mg, 0,585 mmol) en TFA (5 ml) y se calentó a 100 °C en un vial sellado durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y se coevaporó una vez con tolueno. La mitad del residuo se mezcló con 3-(benciloxi)-4-oxo-5-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-4H-piran-2-carboxilato de metilo (128,1 mg, 0,286 mmol) y bicarbonato de sodio (138 mg, 1,64 mmol) antes de agregar metanol (5 ml) y agua (5 ml). La mezcla resultante se calentó a 50 °C. Después de 2,5 h, se añadieron más metanol (10 ml) y diclorometano (15 ml) y la suspensión resultante se agitó en un baño a 50 °C. Después de 22 h, la mezcla de reacción se concentró para eliminar la mayoría de los disolventes orgánicos y el residuo se disolvió en diclorometano (25 ml) y agua (25 ml). Después de la separación de las dos fracciones, la fracción acuosa se extrajo con diclorometano (25 ml, x 1) y los dos extractos orgánicos combinados se secaron ($MgSO_4$) y concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con metanol al 0-30 % en diclorometano para obtener el compuesto del título 7: EM (*m/z)* 538,16 $[M+H]^+$.

Síntesis de (3S,6R,7S)-12-hidroxi-3,6-dimetil-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (174):

[0983] A un matraz que contiene (3S,6R,7S)-12-(benciloxi)-3,6-dimetil-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,6,7,11-tetrahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][Se añadió 1,4]diazonina-10-carboxamida (15,1 mg, 28,1 umol) y Pd al 10 % en C (4,8 mg) y etanol (3 ml) y la mezcla resultante se agitó en atmósfera de H_2 durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de celite y el filtrado se concentró. El residuo se disolvió en DMF, se filtró a través de un filtro de membrana y el filtrado se inyectó en HPLC preparativa (columna, Gemini 5um C18 110A, columna LC 100 x 30 mm) eluyendo con 10-70 % de acetonitrilo (0,1 % TFA) en agua (TFA al 0,1 %) durante 25 min.). La fracción que contenía el producto fue liofilizado para obtener el compuesto del título 174: EM *(m/z)* 450,23 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, acetonitrilo-d_3) δ 10,39 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 6,92 - 6,74 (m, 2H), 4,59 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 4,50 (dp, J = 10,2, 6,7 Hz, 1H), 4,17 (q, J = 2,0 Hz, 1H), 3,57 (d, J = 1,9 Hz, 2H), 2,18 (p, J = 3,8 Hz, 1H), 1,85 (dt, J = 14,4, 7,1 Hz, 1H), 1,61-1,45 (m, 2H), 1,31 (ddd, J = 15,2, 11,2,3,4 Hz, 1H), 1,21 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,12 (d, J = 7,3 Hz, 3H).

Ejemplo 172: Síntesis de (3S,6R,7S)-N-(2,4-difluorobencil)-12-hidroxi-3,6-dimetil-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (175):

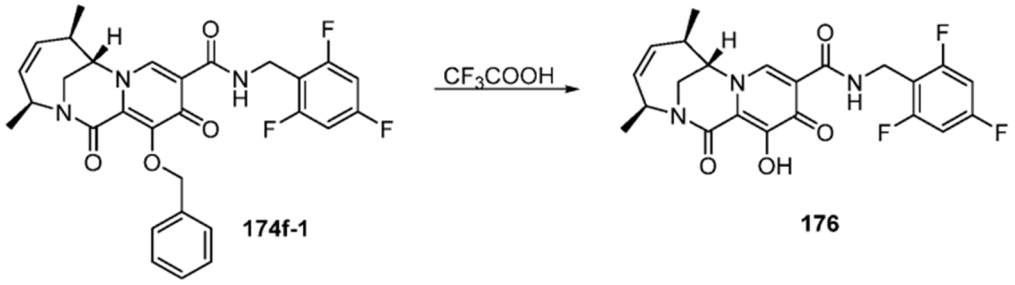
[0984]



[0985] El compuesto del título se preparó de manera similar al compuesto **174f- 1** excepto cuando se usa 3-(benciloxi)-5-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-4-oxo-4H-piran-2-carboxilato de metilo en lugar de usar 3-(benciloxi)-4-oxo-5-metilo ((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-4H-piran-2-carboxilato. EM (m/z) 432,24 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, acetonitrilo-d_3) δ 10,43 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,43 (q, J = 9,1, 8,5 Hz, 1H), 7,04 - 6,87 (m, 2H), 4,60 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 4,57 - 4,45 (m, 1H), 4,21 (s, 1H), 3,60 (d, J = 1,9 Hz, 2H), 2,22 (dt, J = 7,8,3,9 Hz, 1H), 1,88 (dt, J = 14,5, 7,1 Hz, 1H), 1,67-1,46 (m, 2H), 1,35 (ddd, J = 15,4, 11,5, 3,1 Hz, 1H), 1,25 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,16 (d, J = 7,3 Hz, 3H).

Ejemplo 173: (3S,6R,7S)-12-hidroxi-3,6-dimetil-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,6,7,11-tetrahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (176):

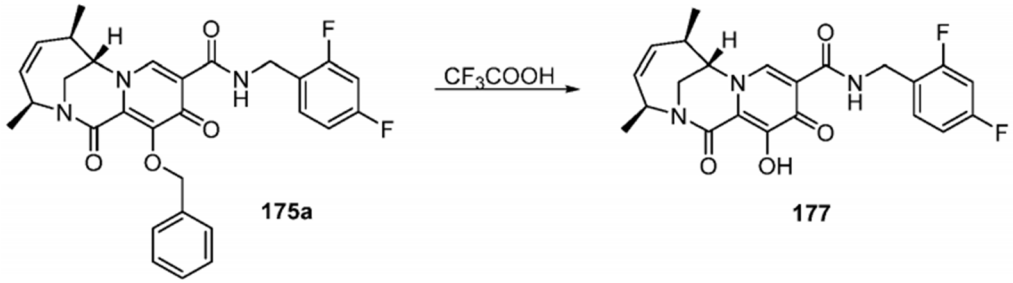
[0986]



[0987] A una solución de (3S,6R,7S)-12-(benciloxi)-3,6-dimetil-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,6,7,11-tetrahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida **(174f-1)** (7, 14,2 mg, 26,4 umol) en tolueno (0,5 ml) se añadió ácido 2,2,2-trifluoroacético (1 ml) a temperatura ambiente y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente. Después de 2 h, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió en DMF, se filtró a través de un filtro de membrana. El filtrado se inyectó en HPLC preparativa (columna, Gemini 5um C18 110A, columna LC 100 x 30 mm) eluyendo con 10-70 % de acetonitrilo (0,1 % TFA) en agua (0,1 % TFA) durante 25 min.) La fracción que contenía el producto se liofilizado para obtener el compuesto del título 176: EM *(m/z)* 448,19 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, acetonitrilo-d_3) δ 10,31 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 6,84 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 5,45 -5,31 (m, 2H), 5,28 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,59 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 4,26 - 4,12 (m, 1H), 3,89 (dd, J = 14,3, 2,8 Hz, 1H), 3,54 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 2,75 -2,57 (m, 1H), 1,30 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,18 (d, J = 7,1 Hz, 3H).

Ejemplo 174: Síntesis de (3S,6R,7S)-N-(2,4-difluorobencil)-12-hidroxi-3,6-dimetil-1,11-dioxo-1,6,7,11-tetrahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (177):

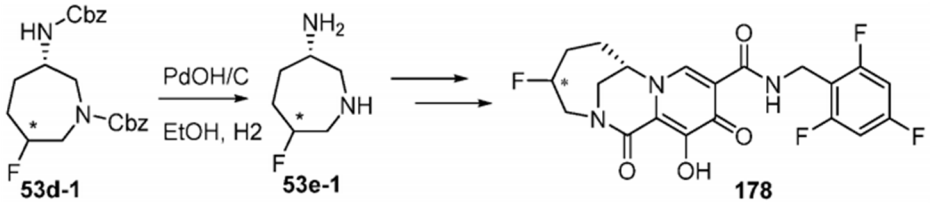
[0988]



[0989] A una solución de (1S,10S,13R)-6-benciloxi-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-10,13-dimetil-5,8-dioxo-2,9-diazatriciclo[7.4.1.02,7]tetradeca-3,6,11-trieno-4-carboxamida **(175a,** 13,1 mg, 25 umol) en tolueno (0,5 ml) se añadió ácido 2,2,2-trifluoroacético (1 ml) a ta y la solución resultante se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió en DMF, se filtró a través de un filtro de membrana antes de inyectar el filtrado en HPLC preparativa (columna, Gemini 5um C18 110A, columna LC 100 x 30 mm) eluyendo con acetonitrilo al 10-70 % (0,1 % de TFA) en agua (0,1 % de TFA) durante 25 min.) y se liofilizó para obtener el compuesto del título **177.** EM *(m/z)* 430,22 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, acetonitrilo-*d* 3) δ 10,32 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,41 (q, J = 8,1 Hz, 1H), 7,03 - 6,85 (m, 2H), 5,47 -5,32 (m, 2H), 5,32 -5,23 (m, 1H), 4,58 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 4,22 (dd, J = 5,8,2,7 Hz, 1H), 3,89 (dd, J = 14,3, 2,8 Hz, 1H), 3,55 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 2,68 (s, 1H), 1,30 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,19 (d, J = 7,1 Hz, 3H).

Ejemplo 175: Preparación de (7S)-4-fluoro-12-hidroxi-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (178):

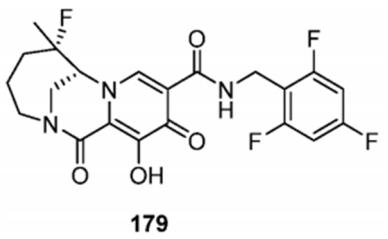
[0990]



[0991] Los compuestos del título se prepararon de manera análoga a (*4R,7S)*-N-(2,4-difluorobencil)-4-fluoro-12-hidroxi-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida y (*4S,7S)*-N-(2,4-difluorobencil)-4-fluoro-12-hidroxi-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida 53-1, usando 3-(benciloxi)-4-oxo-5-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-4H-piran-2-carboxilato de metilo en lugar de 3-(benciloxi)-5-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-4-oxo-4H-piran-2-carboxilato. EM *(m/z)* 440,30 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, metanol-d_4) δ 8,51 (s, 1H), 6,91 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 5,23 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 5,11 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 4,69 (s, 3H), 4,05 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 3,76 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 3,49 (dd, J = 21,7, 15,2 Hz, 1H), 2,46 (t, J = 14,7 Hz, 1H), 2,29 - 2,20 (m, 1H), 2,04 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 1,53 (dd, J = 31,1, 16,5 Hz, 1H).

Ejemplo 176: Preparación de (6S,7R)-6-fluoro-12-hidroxi-6-metil-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (179):

[0992]

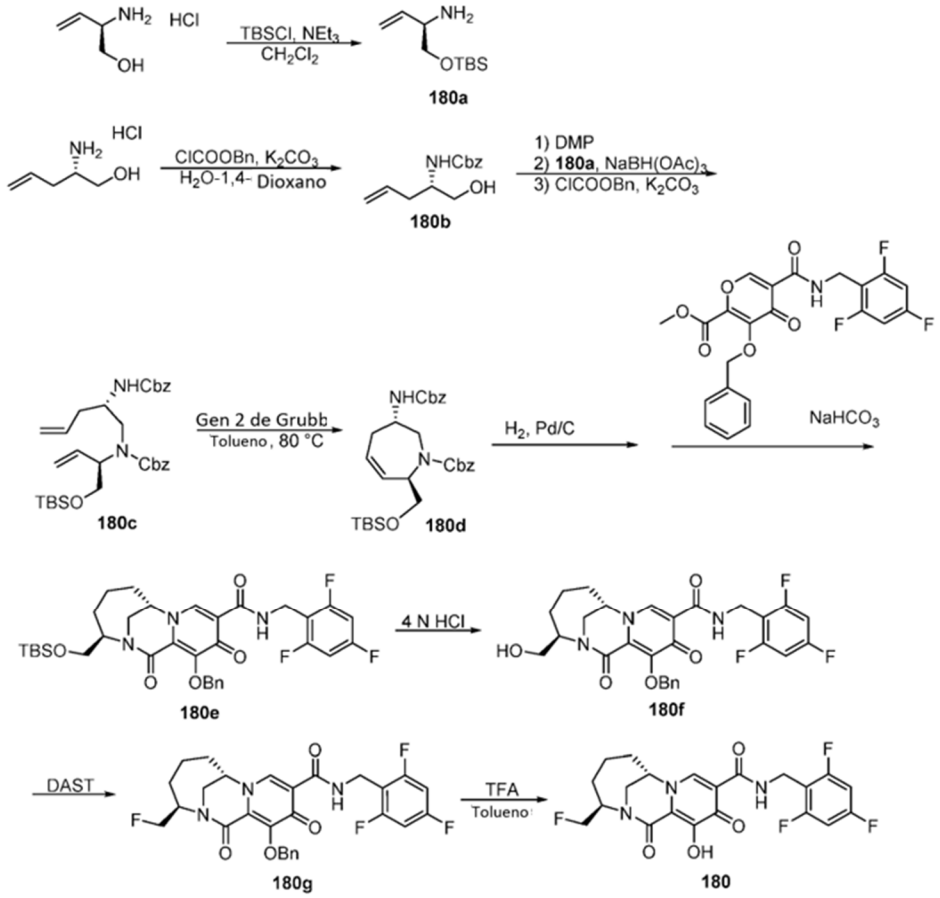


[0993] Preparado de manera similar a (6S,7R)-N-(2,4-difluorobencil)-6-fluoro-12-hidroxi-6-metil-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida **(60-1)** en el Ejemplo **57a** usando metil 3-benciloxi-4-oxo-5-[(2,4,6-trifluorofenil)metilcarbamoil]pirano-2-carboxilato en lugar de 3-benciloxi-5-[(2,4-difluorofenil)metilcarbamoil]-4-oxo-piran-2-carboxilato de metilo. EM (m/z) 454,10 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6)

δ 10,64 (s, 1H), 10,35 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,41 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,21 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 4,80 (s, 1H), 4,57 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 4,18 (dt, J = 13,3, 8,4 Hz, 1H), 3,94 (ddd, J = 15,5, 6,3, 3,0 Hz, 1H), 3,74 (d, J = 15,5 Hz, 3H), 3,10 (dd, J = 13,0, 7,3 Hz, 1H), 1,90 (q, J = 7,7 Hz, 1H), 1,80 (td, J = 13,4, 7,6 Hz, 2H), 1,62 (d, J = 23,8 Hz, 3H), 1,45-1,32 (m, 1H).

Ejemplo 177: (3R,7S)-3-(fluorometil)-12-hidroxi-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (180):

[0994]



Síntesis de (*R*)-1-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)but-3-en-2-amina (**180a**):

[0995] Se agitó una suspensión de clorhidrato de (*2R)*-2-aminobut-3-en-1-ol (1010,4 mg, 8,176 mmol) y trietilamina (3,5 ml, 25,11 mmol) en diclorometano (12 ml) en un baño a 0 °C mientras se añadía cloruro de *terc*-butildimetilsililo (1,35 g, 8,957 mmol). Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a ta. Después de 23 h, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (30 mL) y se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio (50 mL). Después de extraer la fracción acuosa con diclorometano (2 x 30 ml), las fracciones orgánicas se lavaron con salmuera (30 ml x 3 l), se combinaron, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron. La mezcla resultante se disolvió en éter etílico, se filtró y el filtrado se concentró para obtener el producto bruto protegido con TBS: EM *(m/z)* 202,01 $[M+H]^+$.

Síntesis de (*S*)-(1-hidroxipent-4-en-2-il)carbamato de bencilo (**180b**):

[0996] Una solución de (*2S)*-2-amino-4-penten-1-ol (2000 mg, 14,5 mmol), carbonato de potasio (6030 mg, 43,6 mmol) en agua (36 ml) y 1,4-dioxano (36 ml) se agitó en un baño a 0 °C mientras se añadía cloroformiato de bencilo (2,6 ml, 17,52 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h y luego a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con bicarbonato de sodio saturado (150 mL) y el producto se extrajo con acetato de etilo (150 mL x 2). Después de lavar los extractos con agua (1 x 150 ml), las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 0-70 % en hexano para obtener el compuesto del título. EM *(m/z)* 235,84 $[M+H]^+$.

Síntesis de ((*S*)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)pent-4-en-1-il)((*R*)-1-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)but-3-en-2-il)carbamato de bencilo (**180c**):

[0997] El compuesto del título se sintetizó de manera similar a una mezcla de ((2S,3R)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-metilpent-4-en-1-il)((S)-but-3-en-2-il)carbamato de bencilo (**174d-1)** y ((2R,3S)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-metilpent-4-en-1-il)((S)-but-3-en-2-il)carbamato de bencilo **(174d-2)** excepto usando (*R)*-1-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)but-3-en-2-amina **(180a)** y (*S)*-(1-hidroxipent-4-en-2-il)carbamato de bencilo **(180b)** en lugar de sin-(±)-bencilo N-[1-(hidroximetil)-2-metil-but-3-enil]carbamato **(174c)** y clorhidrato de (2S)-but-3-en-2-amina respectivamente. EM *(m/z)* 553,10 $[M+H]^+$.

Síntesis de (*3S,7R)*-3-(((benciloxi)carbonil)amino)-7-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-23,4,7-tetrahidro-1H-azepina-1-carboxilato de bencilo (**180d):**

[0998] El compuesto del título se sintetizó de manera similar al bencilo (*3S,4R,7S)* y (*3R,4S,7S)*-3-(((benciloxi)carbonil)amino)-4,7-2,3,4,7-tetrahidro-1H-azepina-1-carboxilato de dimetilo (**174e-1** y **174e-2)** excepto cuando se usa ((*S)*-2-(((benciloxi)carbonil)amino)pent-4-en-1-il)((*R)*-1-((terc-butildimetilsilil)oxi)but-3-en-2-il)carbamato de bencilo **(180c)** en lugar de una mezcla de bencilo ((2S,3R)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-metilpent-4-en-1-il)((S)-but-3-en-2-il)carbamato (**174d-1)** y ((2R, 3S)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-metilpent-4-en-1-il)((S)-but-3-en-2-il)carbamato de bencilo **(174d-2).** EM (m/z) 525,01 $[M+H]^+$.

Síntesis de (*3R,7S)*-12-(benciloxi)-3-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (**180e)**:

[0999] Una mezcla de bencilo (3S, *7R)*-3-(((benciloxi)carbonil)amino)-7-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-2,3,4,7-tetrahidro-1H-azepina-1-carboxilato **(180d)** (719,7 mg, 1,37 mmol) y paladio al 10 % sobre carbono (140,9 mg) en etanol (27 ml) y EtOAc (13,5 ml) se agitó en atmósfera de H_2. Después de 3 h, la mezcla de reacción se filtró a través de celite, se lavó con etanol y el filtrado se concentró para obtener la diamina: EM (m/z) 259,24 $[M+H]^+$.

[1000] Un tercio del residuo anterior se mezcló con 3-(benciloxi)-4-oxo-5-((2,4,6)-trifluorobencil)carbamoil)-4H-piran-2-carboxilato de metilo (205,3 mg, 0,459 mmol) y bicarbonato de sodio (90,2 mg, 1,07 mmol) antes de añadir metanol (5 ml) y agua (1 ml). La mezcla resultante se calentó a 50 °C durante 22 h y a 60 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se concentró para eliminar la mayor parte del disolvente y el residuo se disolvió en acetato de etilo (25 ml) y agua (25 ml) y se separaron dos fracciones. Después de la ac. La fracción se extrajo con acetato de etilo (25 ml x 1), dos fracciones orgánicas se lavaron con salmuera (x 1), se combinaron, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con metanol al 0-15 % en diclorometano para obtener el compuesto del título: EM *(m/z)* 656,63 $[M+H]^+$.

Síntesis de (3R,7S)-12-(benciloxi)-3-(hidroximetil)-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil) 1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (**180f):**

[1001] Se disolvió (*3R,7S)*-12-(benciloxi)-3-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (41,0 mg, 62,5 umol) en HCl 4 N en dioxano (3 ml) en un baño a 0 °C y se agitó a 0 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se coevaporó con tolueno (x 1). El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con metanol al 0-25 % en diclorometano para obtener el compuesto del título: EM (m/z) 542,15 $[M+H]^+$.

Síntesis de (3R,7S)-3-(fluorometil)-12-hidroxi-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (**180 g)**

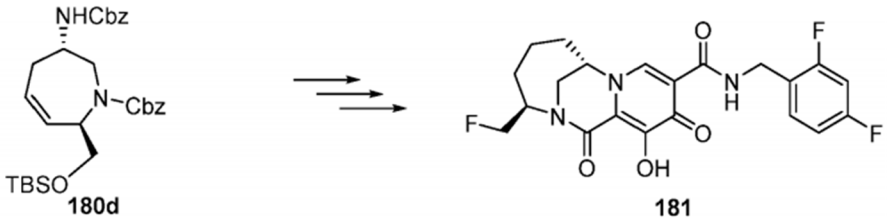
[1002] Una solución de (3R,7S)-12-(benciloxi)-3-(hidroximetil)-1,1-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida **(180f,** 30,5 mg, 56,3 umol) en diclorometano (2 ml) se agitó a 0 °C mientras se añadía trifluoruro de (dietilamino)azufre (DAST, 0,01 ml, 75,7 umol). Después de 30 min, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de ~18 h, se añadió trifluoruro de (dietilamino)azufre adicional (DAST, 0,01 ml, 75,7 umol) a ta y se agitó a ta durante 6 h. Después, la mezcla de reacción se agitó a 0 °C y se añadió bicarbonato de sodio saturado (15 ml), y el producto se extrajo con acetato de etilo (2 x 15 ml). Los extractos combinados se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron: EM (*m/z)* 544,15 $[M+H]^+$.

Síntesis de (3R,7S)-3-(fluorometil)-12-hidroxi-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][110-carboxamida (180):

[1003] El residuo crudo del paso anterior se disolvió en tolueno (1 mL) y TFA (1 mL) y se agitó a ta por 2 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió en DMF (1 ml) antes de filtrarlo. El filtrado se purificó mediante HPLC preparativa (columna, Gemini 5um C18 110A, columna LC 100 x 30 mm) eluyendo con 10-70 % de acetonitrilo (0,1 % TFA) en agua (0,1 % TFA) durante 20 min.). La fracción purificada se liofilizó para obtener el compuesto del título: EM *(m/z)* 454,17 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, acetonitrilo-d_3) δ 10,35 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 6,84 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 4,73 - 4,51 (m, 5H), 4,51 - 4,41 (m, 1H), 3,77 (dt, J = 14,9, 2,7 Hz, 1H), 3,65 (dd, J = 15,0, 1,8 Hz, 1H), 2,17-2,08 (m, 1H), 2,05 (dd, J = 14,6,7,2 Hz, 1H), 1,92-1,70 (m, 2H), 1,55 (dt, J = 14,4, 11,5 Hz, 1H), 1,24-1,09 (m, 1H).

Ejemplo 178: Síntesis de (3R,7S)-N-(2,4-difluorobencil)-3-(fluorometil)-12-hidroxi-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (181):

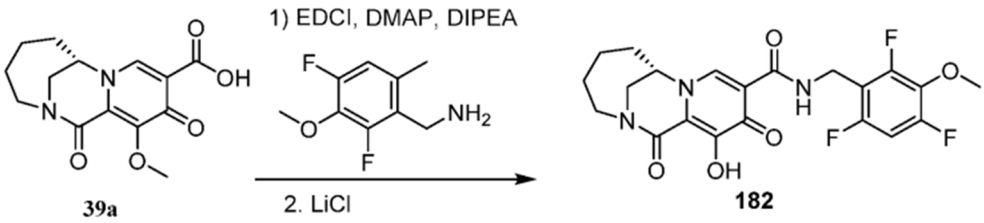
[1004]



[1005] El compuesto del título se preparó de manera similar a (3R,7S)-3-(fluorometil)-12-hidroxi-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida **(180)** con 3-(benciloxi)-5-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-4-oxo-4H-piran-2-carboxilato de metilo en lugar de 3-(benciloxi)-4-oxo-5-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-4H-piran-2-carboxilato de metilo. EM *(m/z)* 436,19 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, acetonitrilo-d_3) δ 10,37 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,41 (td, J = 8,8,6,5 Hz, 1H), 7,01 - 6,85 (m, 2H), 4,73 - 4,61 (m, 1H), 4,58 (m, 4H), 4,52 - 4,41 (m, 1H), 3,78 (dt, J = 15,0, 2,7 Hz, 1H), 3,66 (dd, J = 15,0, 1,8 Hz, 1H), 2,12 (dt, J = 15,5, 2,3 Hz, 1H), 2,05 (dd, J = 14,6,7,3 Hz, 1H), 1,92-1,69 (m, 2H), 1,56 (dt, J = 14,6, 11,6 Hz, 1H), 1,25-1,09 (m, 1H).

Ejemplo 179: Preparación de (7S)-N-(3-cloro-2,4-difluorobencil)-12-hidroxi-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (182):

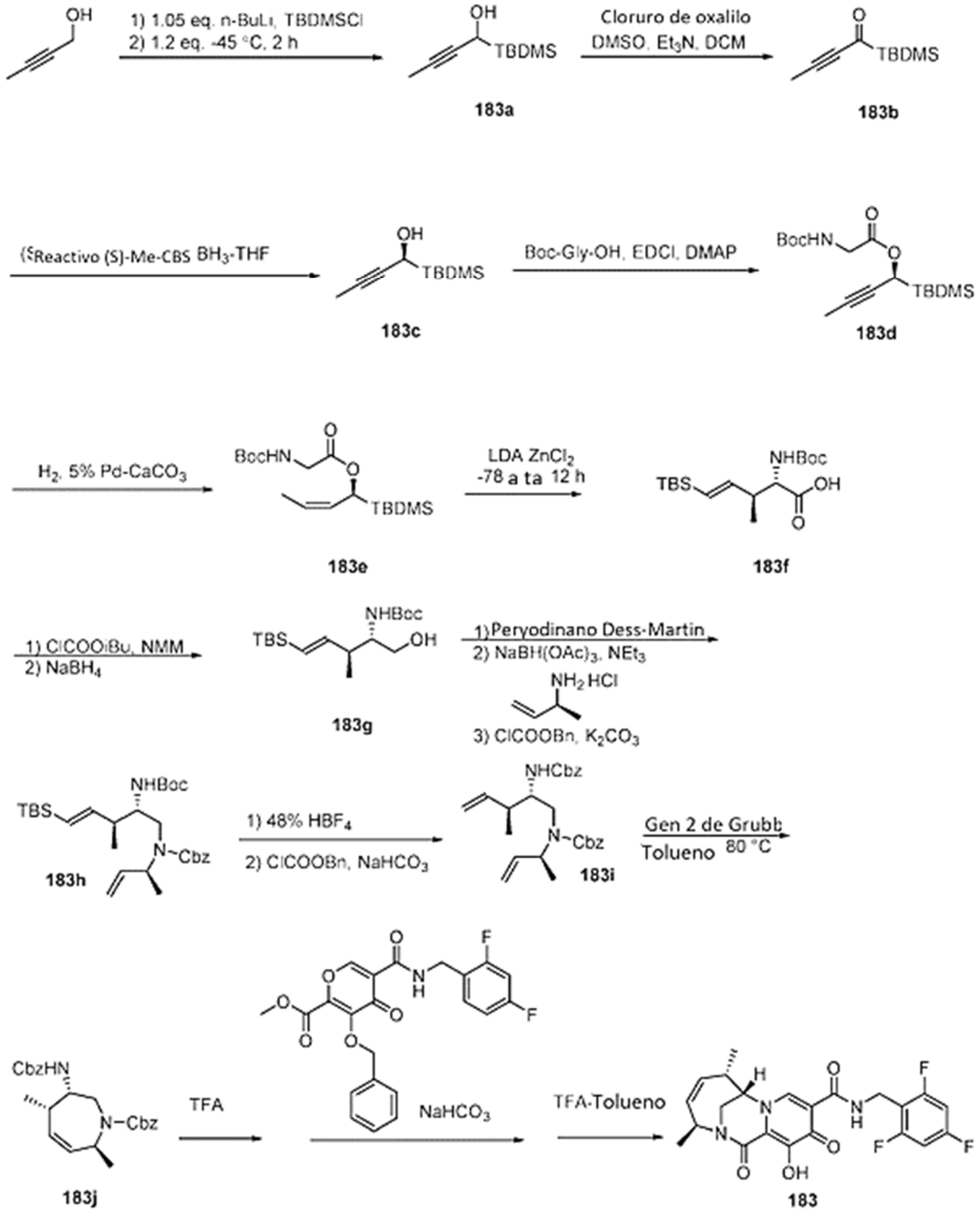
[1006]



[1007] El compuesto del título se preparó de manera similar a (7S)-N-(3- cloro-2,4-difluorobencil)-12-hidroxi-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida **(51),** excepto que se utilizó EDCI en lugar de HATU, DMAP y DIPEA en lugar de TEA, y (2,4,6-trifluoro-3-metoxi-fenil)metanamina en lugar de (3-cloro-2,4-difluorofenil)metanamina. EM (m/z) 452,28 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,47 (s, 1H), 6,96 (t, J = 10,0 Hz, 1H), 4,68 (s, 2H), 4,33 (dt, J = 14,9, 8,2 Hz, 1H), 3,97 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,74 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 3,26 -3,15 (m, 1H), 2,31-1,66 (m, 6H), 1,33 (t, J = 13,0 Hz, 1H).

Ejemplo 180: Síntesis de (3S,6S,7S)-N-(2,4-difluorobencil)-12-hidroxi-3,6-dimetil-1,11-dioxo-1,6,7,11-tetrahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (183):

[1008]



Síntesis de 1-(terc-butildimetilsilil)but-2-in-1-ol (**183a)**:

[1009] A una solución de but-2-in-1-ol (125 g, 1,78 mol, 1,0 eq) en THF (2270 ml) se añadió *n*-BuLi (2,5 M en hexano, 892 ml, 2,23 mol, 1,25 eq) a -78 °C gota a gota en argón. La mezcla se agitó durante 30 min a 0 °C bajo argón. A la mezcla se añadió gota a gota una solución de TBS-Cl (335,9 g, 2,23 mol, 1,25 eq) en THF (454 ml) a -78 °C. Después de agitar a temperatura ambiente durante 16 h, se añadió *n*-BuLi (998 ml, 2,5 M en hexano, 2,5 mol, 1,4 eq) y la mezcla de reacción se agitó a -45 °C durante 3 h. A continuación, la reacción se inactivó mediante la adición de AcOH (856 g) en THF (2,5 l) a -78 °C y luego se añadió agua (3,4 L). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se extrajo con MTBE (4 Lx3). La fase orgánica se lavó con solución ac. saturada. $NaHCO_3$ (2,2 Lx4), salmuera (2,2 L), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío para dar el compuesto bruto **183a** que se usó directamente en el paso siguiente sin purificación. ^{1}H RMN (400 MHz, CDCl3) δ 4,18 (q, *J*= 2,8 Hz, 1 H), 1,88 (d, *J*= 2,4 Hz, 3 H), 0,98 (s, 9H), 0,10 (s, 3 H), 0,07 (s, 3H).

Síntesis de 1-(terc-butildimetilsilil)but-2-in-1-ona (**183b)**:

[1010] Se añadió a una solución agitada de cloruro de oxalilo (275,4 g, 2,17 mol, 2,0 eq) en diclorometano (4000 ml) sulfóxido de dimetilo (339,0 g, 4,34 mol, 4,0 eq) gota a gota a -78 °C en N_2. La mezcla de reacción se agitó durante 0,5 h antes de añadir lentamente 1-(terc-butildimetilsilil)but-2-in-1-ol **(183a)** (200,0 g, 1,08 mol, 1,0 eq., bruto) en diclorometano (1000 ml). La mezcla se agitó durante 1 h más antes de añadir trietilamina (548,9 g, 5,42 mol, 5,0 eq). Esta mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1 h. HPLC mostró finalización. acuoso saturado Se añadió NH_4Cl (12,0 l) por debajo de 0 °C y se calentó a temperatura ambiente. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con DCM (4 L x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 L). Se secó con Na_2SO_4 y se concentró para dar un residuo crudo (200 g, crudo), que se purificó por columna de gel de sílice (eluyendo con PE: EA = 50:1) para dar el producto. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,10 (s, 3H), 0,97 (s, 9H), 0,23 (s, 6H). EM *(m/z)* 183,20 $[M+H]^+$.

Síntesis de (S)-1-(terc-butildimetilsilil)but-2-in-1-ol (**183c)**:

[1011] Se añadió complejo borano-tetrahidrofurano (1 M en THF, 867 mL, 0,867 mol, 5,0 eq). en el reactivo (*S)*-Me-CBS (1 M en PhMe, 347 ml, 0,347 mol, 2,0 eq) gota a gota a -78 °C en Ar (g). La mezcla se agitó durante 30 min a -78 °C bajo Ar (g). Se añadió gota a gota una solución de 1-(terc-butildimetilsilil)but-2-in-1-ona **(183b)** (50 g, QNMR, 64%, 0,175 mol, 1,0 eq) en THF (900 ml). La mezcla se agitó durante 30 min a -78 °C bajo argón. Se añadió metanol (850 ml) y la solución se dejó en agitación durante 30 min más a -78 °C. Diluido con MTBE (2 L) y dejado calentar a temperatura ambiente. La mezcla se lavó con $NaHCO_3$ saturado (2 Lx2), salmuera (2 L), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice (eluyendo con PE: EA = 50:1) para dar el producto. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,18 (q, *J*= 2,8 Hz, 1 H), 1,88 (d, *J*= 2,4 Hz, 3 H), 0,98 (s, 9H), 0,10 (s, 3 H), 0,08 (s, 3H).

Síntesis de (S)-1-(terc-butildimetilsilil)but-2-in-1-il (terc-butoxicarbonil)glicinato **(183d):**

[1012] A una solución de (S)-1-(terc-butildimetilsililo) but-2-in-1-ol **(183c)** (31,0 g, 0,168 mol, 1,0 eq) en DCM seco (626 ml) se añadió N-Boc-glicina (87,8 g, 0,504 mol, 3,0 eq), 1-etilo Clorhidrato de-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (54,4 g, 0,284 mol, 1,7 eq) y DMAP (1,02 g, 8,35 mmol, 0,05 eq) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 2 h. Luego se concentró al vacío y se diluyó con MTBE (300 ml) y $NaHCO_3$ acuoso saturado (300 ml). Se separó y se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (500 ml) y salmuera (500 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se concentraron al vacío para dar un producto bruto (75 g), que se purificó mediante columna de gel de sílice (eluyendo con PE: EA = 10:1) para dar el producto. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5,29-5,27 (m, 1H), 5,02 (brs, 1H), 3,94-3,91 (m, 2H), 1,85 (d, J= 2,4 Hz, 3 H), 1,45 (s, 9H), 0,94 (s, 9H), 0,10 (s, 3H), 0,08 (s, 3H). EM *(m/z)* 364,20 $[M+Na]^+$.

Síntesis de (S,Z)-1-(terc-butildimetilsilil)but-2-en-1-il (terc-butoxicarbonil)glicinato (**183e)**:

[1013] A una solución de (S)-1-(terc-butildimetilsilil)but-2-in-1-il(terc-butoxicarbonil)glicinato **(183d)** (38 g, 0,11 mol) en EtOAc (286 ml) se añadió catalizador de Lindlar (Pd/5 % en peso sobre $CaCO_3$, 23,5 g), la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo H_2 (1 atm) durante la noche. La suspensión se filtró sobre una capa de Celite y se lavó con DCM. Los disolventes se eliminaron al vacío para dar el producto bruto, que se purificó mediante una columna de gel de sílice (eluyendo con PE: EA = 10:1) para dar el producto. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5,67 (d, *J* = 10,4 Hz, 1 H), 5,57-5,53 (m, 1H), 5,45-5,39 (m, 1 H), 5,02 (sa, 1H), 3,90 (d, *J*= 4,8 Hz, 2H), 1,72 (dd, *J*= 6,8,1,2 Hz, 3H), 1,46 (s, 9H), 0,94 (s, 9H), 0,06 (s, 3H), 0,00 (s, 3H).

Síntesis de ácido (2S,3S,E)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-(terc-butildimetilsilil)-3-metilpent-4-enoico (**183f)**:

[1014] A una solución de diisopropilamina (46,3 g, 0,45 mol, 4,5 eq) en THF (700 ml) se añadió *n*-BuLi (2,4 M, 170 ml, 0,40 mol, 4,0 eq) gota a gota a -20 °C en N_2. La mezcla se agitó a -20 °C durante 30 min. Se enfrió la mezcla a -78 °C. Una solución de (S,Z)-1-(terc-butildimetilsilil)but-2-en-1-il (terc-butoxicarbonil)glicinato **(183e)** (35 g, 0,10 mol, 1,0 eq) en THF (175 mL) se añadió gota a gota a -78 °C. Se añadió gota a gota $ZnCl_2$ (1 M en THF, 122 ml, 0,12 mol, 1,13 equiv.) a -78 °C. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. HPLC mostró finalización. pH ajustado = 4 - 5 con HCl 1 N a 0 °C. Se extrajo con MTBE (200 ml x 2). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se concentraron para dar un producto bruto (25 g), que se purificó con una columna de gel de sílice (eluida con PE: EA = 10: 1) para dar el producto. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5,87 (dd, *J* = 18,4,6,8 Hz, 1H), 5,77 (d, **185** *J*= 18,4 Hz, 1H), 4,89 (d, *J*= 8,4 Hz, 1H), 4,27-4,23 (m, 1H), 2,81-2,77 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,12 (d, *J*= 6,8 Hz, 3H), 0,85 (s, 9H), 0,01 (s, 6H). EM *(m/z)* 344,20 $[M+H]^+$.

Síntesis de ((2S,3S,E)-5-(terc-butildimetilsilil)-1-hidroxi-3-metilpent-4-en-2-il)carbamato de terc-butilo (**183 g)**

[1015] El compuesto del título se preparado de manera similar al (1-hidroxi-3-metilpent-4-en-2-il)carbamato de sin-(±)-**bencilo (174c)** excepto que se usa (2S,3S,E)-2-((terc-ácido butoxicarbonil)amino)-5-(terc-butildimetilsilil)-3-metilpent-4-enoico **(183f)** en lugar de sin-(±)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-metilpent-4-ácido enoico **(174b).** EM (m/z) 330,20 $[M+H]^+$.

Síntesis de bencilo ((2S,3S,E)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-5-(terc-butildimetilsilil)-3-metilpent-4-en-1-il)((S)-but-3-en-2-il)carbamato (**183h)**:

[1016] El compuesto del título se preparó de manera similar a la preparación de una mezcla de ((2S,3R)-2-

(((benciloxi)carbonilo)amino)-3-metilpent-4-en-1-il)((S)-but-3-en-2-il)carbamato de bencilo (**173d-1)** y ((2R,3S)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-metilpent-4-en-1-il)((S)-but-3-en-2-il)carbamato de bencilo **(173d-2)** excepto usando ((2S,3S,E)-5-(terc-butildimetilsilil)-1-hidroxi-3-metilpent-4-en-2-il)carbamato de terc-butilo **(183 g)** en lugar de sin-(±)-bencilo (1-hidroxi-3-metilpent- 4-en-2-il)carbamato **(173c).** EM (m/z) 517,52 $[M+H]^+$.

Síntesis de ((2S,3S)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-metilpent-4-en-1-il)((S)-but-3-en-2-il)carbamato de bencilo **(183i):**

[1017] A una solución de ((2S,3S,E)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-5-(terc-butildimetilsilil)-3-metilpent-4-en-1-il)((S)-but-3-en-2-il)carbamato de bencilo **(183 h)** (933,2 mg, 1,81 mmol) en 1,4-dioxano (15,5 ml) se añadió 48% ac. HBF4 (19 ml, 145 mmol) y la mezcla resultante se agitó en un baño a 70 °C. Después de 22 h, 48% ac. adicional. Se añadió HBF4 (19 ml, 145 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 70 °C durante 24 h más y se enfrió a ta. La mezcla de reacción se transfirió a un matraz grande usando un poco de agua y se neutralizó mediante la adición cuidadosa de bicarbonato de sodio sólido (~23 g). A la mezcla de reacción anterior se le añadió cloroformiato de bencilo (0,7 ml, 4,77 mmol) a 0 °C y la mezcla resultante se agitó vigorosamente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con más agua (100 mL) y el producto se extrajo con acetato de etilo (70 mL x 2). Después de lavar los extractos con agua (50 ml x 1), combinar, secar ($MgSO_4$) y concentrar, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 0-40 % en hexano para obtener el compuesto del título: EM *(m/z)* 437,50 $[M+H]^+$.

Síntesis de (3 S,4S,7S)-3-(((benciloxi)carbonil)amino)-4,7-dimetil-23,4,7-tetrahidro-1H-azepina-1-carboxilato de bencilo (**183j**):

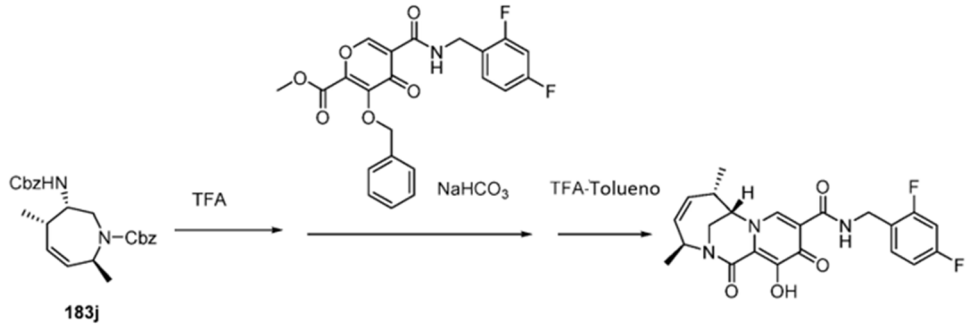
[1018] El compuesto del título se preparó de manera similar al bencilo (*3S,4R,7S)* y (*3R,4S,7S)*-3-(((benciloxi)carbonil)amino)-4,7-dimetil-2,3,4,7-tetrahidro-1H-azepina-1-carboxilato (**174e-1** y **174e-2)** excepto el uso de bencilo ((2S,3S)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-metilpent-4-en-1-il)((S)-but-3-en-2-il)carbamato **(183i)** en lugar de una mezcla de bencilo ((2S,3R)-2-(((benciloxi)carbonilo)amino)-3-metilpent-4-en-1-il)((S)-but-3-en-2-il)carbamato (**174d-1)** y bencilo ((2R,3S)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-metilpent-4-en-1-il)((S)-but-3-en-2-il)carbamato **(174d-2).** EM *(m/z)* 409,20 $[M+H]^+$.

Síntesis de (3S,6S,7S)-12-hidroxi-3,6-dimetil-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,6,7,11-tetrahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida **(183):**

[1019] Los compuestos del título se prepararon de manera similar a (3S,6R,7S)-12-hidroxi -3,6-dimetil-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,6,7,11-tetrahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (ejemplo **176)** excepto usando (3S,4S,7S)-3-(((benciloxi)carbonil)amino)-4,7-dimetil-2,3,4,7-tetrahidro-1H-azepina-1-carboxilato de bencilo **(183j)** como precursor de diamina en lugar de (3S,4R,7S)-3-(((benciloxi)carbonil)amino)-4,7-dimetil-2,3,4,7-tetrahidro-1H-azepina-1-carboxilato de bencilo (**174e-**1). EM *(m/z)* 448,11 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, acetonitrilo-d_3) δ 10,35 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 6,91 - 6,76 (m, 2H), 5,50 -5,37 (m, 2H), 5,29 (q, J = 7,2 Hz, 1H), 4,81 (dt, J = 9,1, 2,4 Hz, 1H), 4,60 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,86 (dd, J = 14,4, 2,3 Hz, 1H), 3,70 (dd, J = 14,4, 2,3 Hz, 1H), 3,26 -3,12 (m, 1H), 1,30 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 0,76 (d, J = 7,6 Hz, 3H).

Ejemplo 181: Síntesis de (3S,6S,7S)-N-(2,4-difluorobencil)-12-hidroxi-3,6-dimetil-1,11-dioxo-1,6,7,11-tetrahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (184):

[1020]

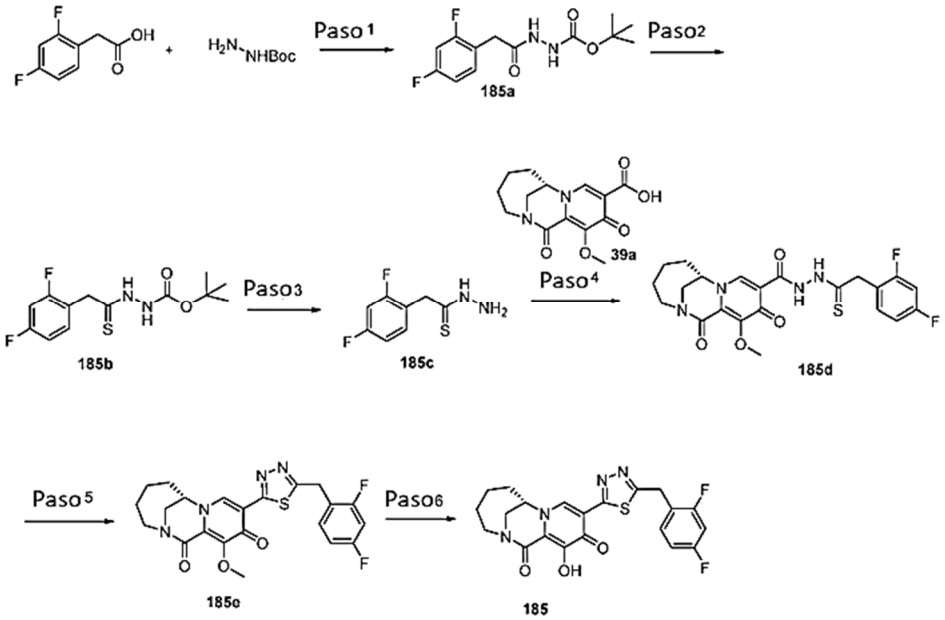


183j

[1021] El compuesto del título se preparó de manera similar a (3S,6S,7S)-12-hidroxi-3,6-dimetil-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,6,7,11-tetrahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (ejemplo **183)** excepto que se usa 3-(benciloxi)-4-oxo-5-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-4H-piran-2-carboxilato de metilo en su lugar de 3-(benciloxi)-4-oxo-5-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-4H-piran-2-carboxilato de metilo. EM (m/z) 430,10 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, acetonitrilo-d_3) δ 10,36 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,41 (td, J = 9,2, 8,8,6,5 Hz, 1H), 6,94 (dddd, J = 11,0, 7,2, 5,4, 2,9 Hz, 2H), 5,49 -5,37 (m, 2H), 5,30 (q, J = 7,2 Hz, 1H), 4,83 (dt, J = 9,1, 2,4 Hz, 1H), 4,58 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,87 (dd, J = 14,4, 2,3 Hz, 1H), 3,72 (dd, J = 14,4, 2,3 Hz, 1H), 3,26 -3,12 (m, 1H), 1,31 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 0,77 (d, J = 7,6 Hz, 3H). ^{19}F RMN (376 MHz, acetonitrilo-d_3) δ -77,34, -114,07 (ddd, J = 15,6,8,9, 6,9 Hz), -116,46 - - 116,74 (m).

Ejemplo 182: Preparación de (7S)-10-(5-(2,4-difluorobencil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-12-hidroxi-4,5,6,7-tetrahidro- 3H - 2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-1,11-diona (185):

[1022]



Paso 1: Síntesis de 2-(2-(2,4-difluorofenil)acetil)hidrazina-1-carboxilato de terc-butilo **(185a):**

[1023] A una mezcla de ácido 2-(2,4-difluorofenil)acético (1,62 g, 9,22 mmol) y carbazato de terc-butilo (1,30 g, 9,68 mmol) en DMF (15,0 ml) a temperatura ambiente, se añadió hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (1,73 g, 11,1 mmol) y 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida HCl (1,72 g, 11,1 mmol). La mezcla se agitó durante la noche. A continuación, la reacción se inactivó con una solución saturada de bicarbonato de sodio. Después de agitar durante 10 min, el precipitado se recogió por filtración. El sólido se lavó con agua, luego con una mezcla 1:1 de éter/hexano, seguido de hexano para dar el producto (2,0 g). EM *(m/z)* 288,06 $[M+H]^+$.

Paso 2: Síntesis de 2-(2-(2,4-difluorofenil)etanotioil)hidrazina-1-carboxilato de terc-butilo (**185b)**:

[1024] 2-(2-(2,4-difluorofenil)acetilo) de terc-butilo)hidrazina-1-carboxilato **(185a)** (2,0 g, 6,99 mmol) se suspendió en THF (79 ml) a temperatura ambiente y se trató con reactivo de Lawsson (8,5 g, 21,0 mmol). La mezcla resultante se calentó a 50 °C durante 18 horas. La reacción se inactivó con bicarbonato de sodio saturado, se extrajo dos veces con EtOAc. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante Combiflash (40 g de gel de sílice, 0-100 % de EtOAc/Hexanos). Las fracciones deseadas se agruparon y concentraron para dar un aceite amarillento claro (400 mg). EM *(m/z)* 303,18 $[M+H]^+$.

Paso 3: Síntesis de 2-(2,4-difluorofenil)etanotiohidrazida (**185c)**:

[1025] 2-(2-(2,4-difluorofenil)etanotioil)hidrazina-1-carboxilato de terc-butilo **(185b)** (400 mg, 1,32 mmol) se disolvió en DCM (10,0 mL) y se trató con HCl 4 N en 1,4-dioxano (10,0 mL) a temperatura ambiente durante 30 min. La reacción se concentró, se volvió a disolver en DMF, se filtró y se purificó mediante Gilson HPLC (Gemini, 5 - 100 % ACN/H_2O + 0,1 % TFA) para dar el compuesto del título como una sal de TFA después de la liofilización. EM *(m/z)* 203,09 $[M+H]^+$.

Paso 4: Síntesis de (7S)-N'-(2-(2,4-difluorofenil)etanotioil)-12-metoxi-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carbohidrazida **(185d):**

[1026] A la solución de ácido (1S)-6-metoxi-5,8-dioxo-2,9-diazatriciclo[7.4.1.02,7]tetradeca-3,6-dieno-4-carboxílico **(39a)** (50,2 mg, 0,172 mmol) en una mezcla de THF (1,72 mL) y DMF (0,3 mL) a 0° C se añadió N-metilmorfolina (69,4 mg, 0,687 mmol) seguido de cloroformiato de isobutilo (56,3 mg, 0,412 mmol). Después de agitar a 0 °C durante 1 h, 2-(2,4- Se añadió sal de TFA de **188** difluorofenil)etanotiohidrazida **(185c)** (65,2 mg, 0,206 mmol) seguido de N-metilmorfolina adicional (69,4 mg, 0,687 mmol). La reacción se retiró del baño de enfriamiento y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Luego, la reacción se diluyó con EtOAc (20 ml), se lavó con bicarbonato de sodio saturado y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar el producto. El material bruto se purificó por HPLC Gilson (Gemini, 5 - ACN al 100 %/H_2O + TFA al 0,1 %) para dar el compuesto del título después de la liofilización. EM *(m/z)* 477,13 $[M+H]^+$.

Paso 5: Síntesis de (7S)-10-(5-(2,4-difluorobencil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-12-metoxi-4,5,6,7-tetrahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-1,11-diona (**185e**):

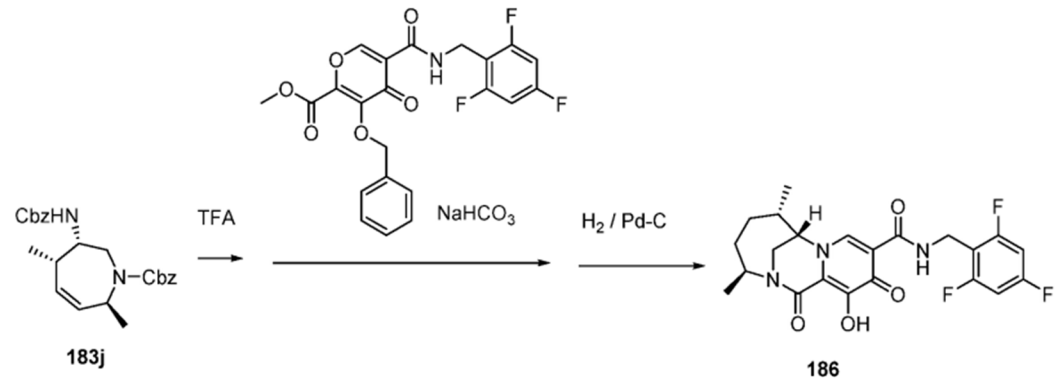
[1027] (7S)-N'-(2-(2,4-difluorofenil)etanotioilo)-12-metoxi-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carbohidrazida **(185d)** (81 mg, 0,17 mmol) se calentó a 100 °C en ácido acético (0,3 ml) durante 7 horas. La reacción se enfrió a ta, se diluyó con DMF, se filtró y se purificó por Gilson HPLC (Gemini, 5 - 100 % ACN/H_2O + 0,1 % TFA) para dar el compuesto del título después de la liofilización. EM *(m/z)* 459,35 $[M+H]^+$.

Paso 6: Síntesis de (7S)-10-(5-(2,4-difluorobencil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-12-hidroxi-4,5,6,7-tetrahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-1,11-diona **(185):**

[1028] (7S)-10-(5-(2,4-difluorobencil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-12-metoxi-4,5,6,7-tetrahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-1,11-diona **(185d)** (15,0 mg, 0,0327 mmol) se disolvió en DMF (0,25 ml) y se trató con cloruro de litio (13,9 mg, 0,327 mmol) a 100 °C durante 2 horas. La reacción se enfrió a ta, se diluyó con DMF, se filtró y se purificó por HPLC Gilson (Gemini, 5 - ACN al 100 %/H_2O + TFA al 0,1 %) para dar el compuesto del título después de la liofilización. EM *(m/z)* 445,35 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, metanol-d_4) δ 8,87 (s, 1H), 7,55 - 7,40 (m, 1H), 7,09 - 6,90 (m, 2H), 4,71-4,84 (m, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,35 (dt, J = 13,4, 8,1 Hz, 1H), 4,13-3,96 (m, 1H), 3,84 -3,67 (m, 1H), 3,23 (ddd, J = 13,2, 6,9, 2,6 Hz, 1H), 2,27-2,02 (m, 3H), 2,02-1,74 (m, 2H), 1,35 (q, J = 11,3 Hz, 1H).

Ejemplo 183: Síntesis de (3S,6S,7S)-12-hidroxi-3,6-dimetil-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (186):

[1029]

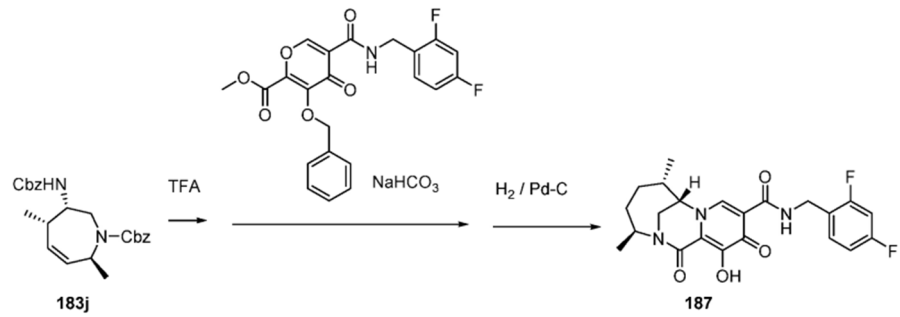


183j 186

[1030] Los compuestos del título se prepararon de manera similar a (3S,6R,7S)-12-hidroxi-3,6-dimetil-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (174) excepto el uso de bencilo (3S,4S,7S)-3-(((benciloxi)carbonil)amino)-4,7-2,3,4,7-tetrahidro-1H-azepina-1-carboxilato de dimetilo **(183j)** en lugar de (3S,4R,7S)-3-(((benciloxi)carbonil)amino)-4,7-bencilo 2,3,4,7-tetrahidro-1H-azepina-1-carboxilato de dimetilo (**174e-1)**. EM *(m/z)* 450,11 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, acetonitrilo-d_3) δ 10,42 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 6,92 - 6,75 (m, 2H), 4,71 - 4,46 (m, 3H), 4,39 (dt, J = 4,9, 2,2 Hz, 1H), 3,69 (dd, J = 14,8,2,9 Hz, 1H), 3,61 (dd, J = 14,8,1,8 Hz, 1H), 2,13-1,98 (m, 2H), 1,60-1,41 (m, 2H), 1,20 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,96 (dt, J = 15,5, 11,9 Hz, 1H), 0,86 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 184: Síntesis de (3S,6S,7S)-N-(2,4-difluorobencil)-12-hidroxi-3,6-dimetil-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (187):

[1031]



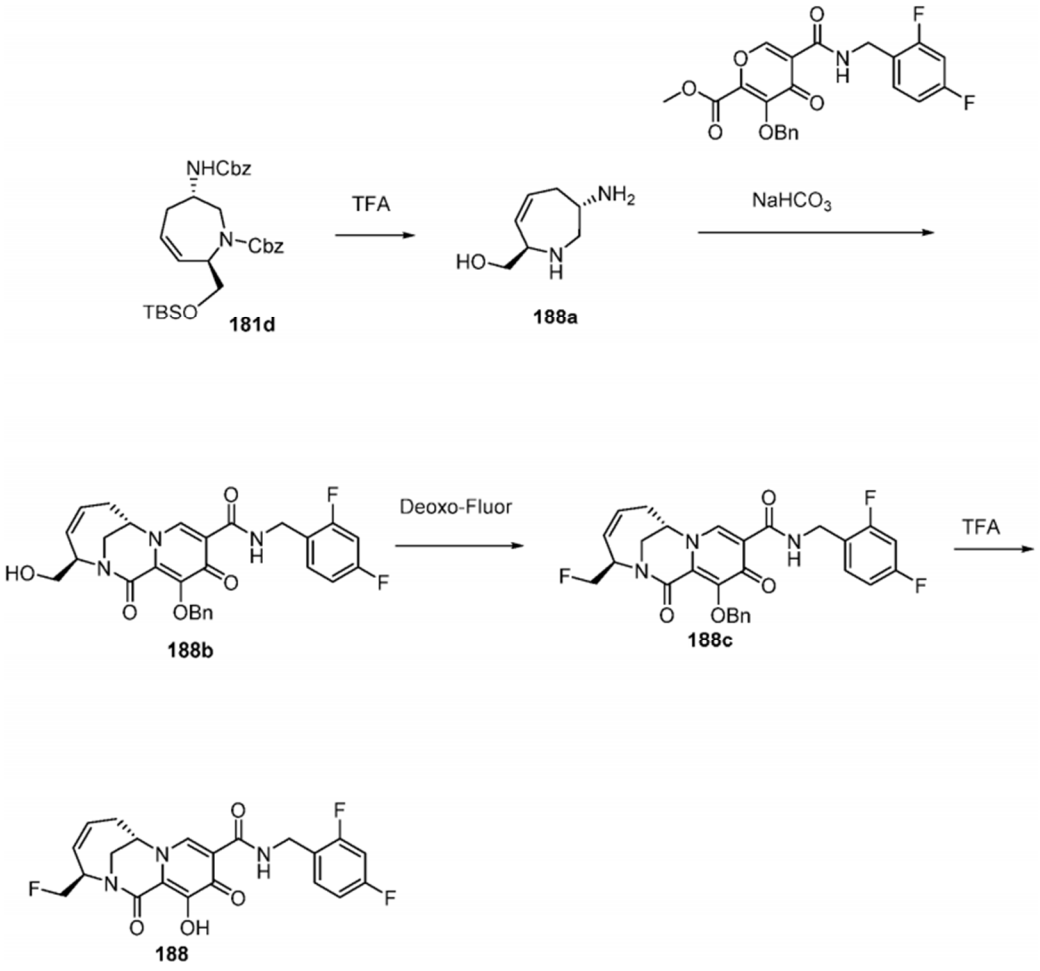
183j 187

[1032] Los compuestos del título se prepararon de manera similar a la síntesis de (3S,6S,7S)-12-hidroxi-3,6-dimetil-1,11-

dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (ejemplo **186)** excepto usando metil 3-(benciloxi)-4-oxo-5-((2,4-difluorobencilo)carbamoil)-4H-piran-2-carboxilato en lugar de 3-(benciloxi)-4-oxo-5-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-4H-piran-2-carboxilato. EM (m/z) 432,11 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, acetonitrilo-d_3) δ 10,43 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,41 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 9,5 Hz, 2H), 4,57 (s, 3H), 4,40 (s, 1H), 3,70 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 3,62 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 2,15-1,97 (m, 2H), 1,61-1,40 (m, 2H), 1,21 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,16 - 0,91 (m, 1H), 0,87 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

Ejemplo 185: Preparación de (3R,7S)-12-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-3-(fluorometil)-1,11-dioxo-1,6,7,11-tetrahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (188):

[1033]



Síntesis de ((2R,6S)-6-aminoazepan-2-il)metanol (**188a)**:

[1034] Se añadió ácido trifluoacético (2 ml) a (3S,7R)-3-(((benciloxi)carbonilo)amino)-7-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-2,3,4,7-tetrahidro-1H-azepina-1-carboxilato de bencilo (82 mg, 0,156 mmol) y la reacción se calentó a 80° C durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró. El crudo se usó directamente en el siguiente paso. EM (m/z): 143,10 $[M+H]^+$.

Síntesis de (3R,7S)-12-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-3-(hidroximetil)-1,11-dioxo-1,6,7,11-tetrahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida **(188b):**

[1035] Se añadió metanol (4 ml) a 3-(benciloxi)-4-oxo-5-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-4H-piran-2-carboxilato de metilo (66 mg, 0,156 mmol) y ((2R,6S)-6-aminoazepan-2-il)metanol **(191a).** A temperatura ambiente, se añadió $NaHCO_3$ (260 mg, 3,09 mmol) a la mezcla de reacción. La reacción se agitó a. temperatura ambiente durante la noche, luego calentar a 50 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró, luego se añadió acetato de etilo y se lavó con solución saturada de cloruro de amonio. La capa orgánica se concentró y se purificó mediante cromatografía de sílice para dar (3R,7S)-12-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-3-(hidroximetil)-1,1-dioxo-1,6,7,11-tetrahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida. EM (m/z) 522,2 $[M+H]^+$.

Síntesis de (3R,7S)-12-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-3-(fluorometil)-1,11-dioxo-1,6,7,11-tetrahidro-3H-2,7-

metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida **(188c):**

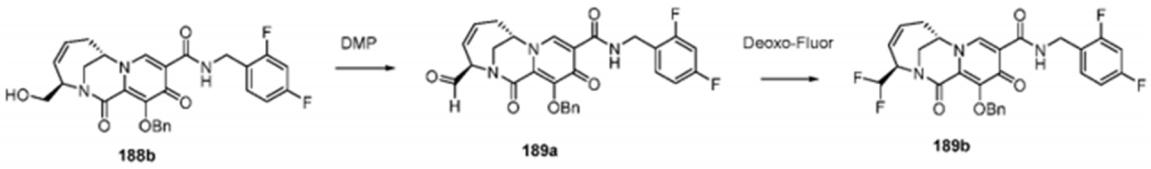
[1036] Se añadió deoxo-fluor (15 mg, 2 eq.) a (3R,7S)-12-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-3-(hidroximetil)-1,11-dioxo-1,6,7,11-tetrahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (18 mg, 0,034 mmol) a 0 °C, luego la reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró, luego se añadió acetato de etilo y se lavó con solución saturada de cloruro de amonio. La capa orgánica se concentró y se purificó mediante cromatografía de sílice para dar (3R,7S)-12-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-3-(fluorometil)-1,11-dioxo-1,6,7,11-tetrahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida. EM *(m/z)* 524,2 $[M+H]^+$.

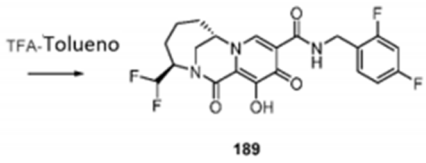
Síntesis de (3R,7S)-12-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-3-(fluorometil)-1,11-dioxo-1,6,7,11-tetrahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida **(188):**

[1037] (3R,7S)-12-(Benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-3-(fluorometil)-1,11-dioxo-1,6,7,11-tetrahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida **(188c)** (8 mg, 0,015 mmol) se disolvió en tolueno (1 ml) y luego se añadió TFA (1 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró, se purificó mediante HPLC preparativa, eluyendo con acetonitrilo al 10-60 % (TFA al 0,1 %) en agua (TFA al 0,1 %). Las fracciones combinadas se liofilizaron para proporcionar el compuesto del título. EM *(m/z)* 434,10 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, acetonitrilo-d_3) δ 10,31 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,53 -7,31 (m, 1H), 7,07-6,90 (m, 2H), 5,89-5,74 (m, 1H), 5,58 (dt, J = 11,6, 2,5 Hz, 1H), 5,46 (d, J = 23,1 Hz, 1H), 4,73 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 4,61 (dd, J = 5,6, 3,1 Hz, 2H), 3,98 (dd, J = 14,4, 2,8 Hz, 1H), 3,82 -3,69 (m, 1H), 2,99 (dt, J = 17,5, 8,8 Hz, 2H), 2,45 -2,33 (m, 1H).

Ejemplo 186: Preparación de (3R,7S)-N-(2,4-difluorobencil)-3-(difluorometil)-12-hidroxi-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (189):

[1038]





Síntesis de (3R,7S)-12-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-3-formil-1,11-dioxo-1,6,7,11-tetrahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida **(189a):**

[1039] Se añadió peryodinano de Dess Martin (73 mg, 1,2 eq.) a (3R,7S)-12-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-3-(hidroximetil)-1,11-dioxo-1,6,7,11-tetrahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida **(189b)** (75 mg, 0,1444 mmol) a 0 ºC Luego, la reacción se calentó a ta. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró, luego se añadió acetato de etilo y se lavó con solución saturada de cloruro de amonio. La capa orgánica se concentró y se purificó mediante cromatografía de sílice (eluyendo con MeOH al 5 %/DCM) para dar (3R,7S)-12-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-3-formil-1,11-dioxo-1,6,7,11-tetrahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida. EM *(m/z)* 520,2 $[M+H]^+$.

Síntesis de (3R,7S)-12-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-3-(difluorometil)-1,11-dioxo-1,6,7,11-tetrahidro-3H-2,7-metanopirdo[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida **(189b):**

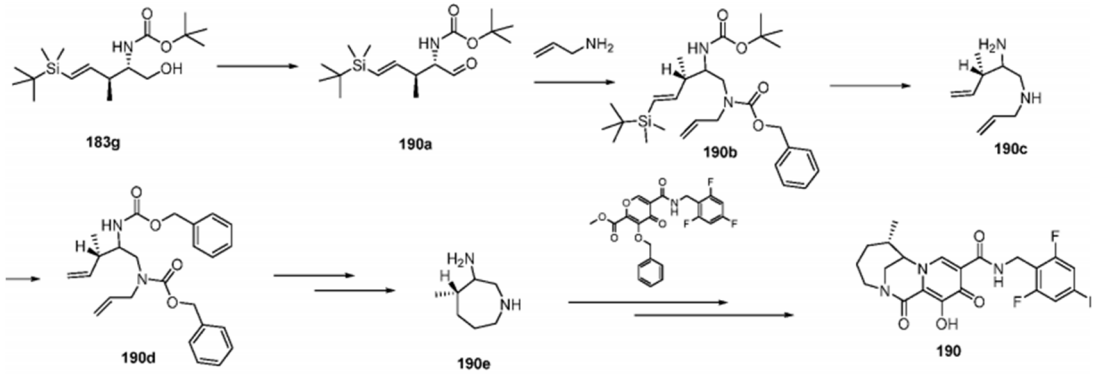
[1040] Se agregó Deoxo-Fluor (126 mg, 4 eq.) a (3R,7S)-12-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-3-formil-1,11-dioxo-1,6,7,11-tetrahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida **(189a)** en 1 ml de solución de DCM a 0 °C. La reacción se mantuvo a 0 °C durante una hora. La mezcla de reacción se concentró, luego se añadió acetato de etilo y se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se concentró y purificó mediante HPLC preparativa, eluyendo con acetonitrilo al 10-60 % (TFA al 0,1 %) en agua (TFA al 0,1 %) para dar (3R,7S)-12-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-3-(difluorometil)-1,11-dioxo-1,6,7,11-tetrahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida. EM (m/z) 542,1 $[M+H]^+$.

Síntesis de (3R,7S)-N-(2,4-difluorobencil)-3-(difluorometil)-12-hidroxi-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida **(189):**

[1041] (3R,7S)-12-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencilo)-3-(difluorometil)-1,11-dioxo-1,6,7,11-tetrahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida **(189b)** (8 mg, 0,015 mmol) se disolvió en etanol, se añadió una mezcla de acetato de etilo (10 ml) y paladio al 10 % sobre carbón (3 mg). Se aplicó atmósfera de hidrógeno con un globo. Después de 2 horas, la mezcla de reacción se filtró a través de celite. El filtrado se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa, eluyendo con acetonitrilo al 10-60 % (TFA al 0,1 %) en agua (TFA al 0,1 %). Las fracciones combinadas se liofilizaron para proporcionar el compuesto del título. EM *(m/z)* 454,10 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, acetonitrilo-d_3) d 10,35 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,63 - 7,33 (m, 1H), 6,97 (td, J = 9,6,7,8,3,5 Hz, 2H), 6,06 (td, J = 55,0, 3,5 Hz, 1H), 4,81 - 4,54 (m, 3H), 3,94 -3,68 (m, 3H), 2,27 -2,06 (m, 2H), 1,91-1,64 (m, 3H), 1,30-1,03 (m, 1H).

Ejemplo 187: Preparación de (6S)-12-hidroxi-6-metil-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (190):

[1042]



Síntesis de terc-butilo ((2S,3S)-5-(terc-butildimetilsililo)-3-metil-1-oxopent-4-en-2-il)carbamato **(190a):**

[1043] El compuesto del título se preparó de manera similar al (1-oxopent-4-en-2-il)carbamato de bencilo **(42b)** usando ((2S,3S)-5-(terc-butildimetilsilil)-1-hidroxi-3-metilpent-4-en-2-il)carbamato de terc-butilo (**183 g)** en lugar de (1-hidroxipent-4-en-2-il)carbamato de bencilo **(42a).** EM (*m/z)*: 328,90 $[M+H]^+$.

Síntesis de alil((3S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-(terc-butildimetilsilil)-3-metilpent-4-en-1-il)carbamato de bencilo (**190b**):

[1044] El título El compuesto se preparó de una manera similar al (1-(alilamino)pent-4-en-2-il)carbamato de bencilo **(42c)** usando ((2S,3S)-5-(terc-butildimetilsilil)-3-1-oxopent-4-en-2-il)carbamato de metilo de terc-butilo **(193a)** en lugar de (1-oxopent-4-en-2-il)carbamato de bencilo **(42b).** EM *(m/z):* 369,30 $[M+H]^+$.

Síntesis de (3S)-N1-alil-3-metilpent-4-ene-1,2-diamina **(190c):**

[1045] A una solución de alil((2S,3S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-(terc-butildimetilsilil)-3-metilpent-4-en-1-il)carbamato de bencilo **(190b)** (1,23 g, 3,34 mmol) en 20 ml de 1,4-dioxano se añadió ácido tetrafluorobórico (solución acuosa al 48 %, 21,8 ml, 167 mmol) y la mezcla resultante se agitó en un baño a 70 °C durante la noche. Se agregó ácido tetrafluorobórico adicional (solución acuosa al 48 %, 21,8 ml, 167 mmol y se agitó a 70 °C durante 24 horas adicionales y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se transfirió a un matraz Erlenmeyer (500 ml) usando un poco de agua y se agitó. como $NaHCO_3$ sólido hasta que la mezcla de reacción no fuera ácida. La mezcla resultante se usó como tal en el siguiente paso. EM *(m/z):* 155,20 $[M+H]^+$.

Síntesis de alil((3S)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-metilpent-4-en-1-il)carbamato de bencilo **(190d):**

[1046] A la mezcla de reacción anterior se le añadió cloroformiato de bencilo (2,45 mL, 16,7 mmol) a 0° C y la mezcla resultante se agitó vigorosamente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró para eliminar el sólido; el filtrado se extrajo con EtOAc. Después de que los extractos se lavaron con agua, se combinaron, se secaron ($MgSO_4$), se concentraron, el residuo se purificó con gel de sílice cromatografía eluyendo con EtOAc en hexano para producir el producto del título EM *(m/z):* 423,20 $[M+H]^+$

Síntesis de (4S)-4-metilazepan-3-amina (**190e**):

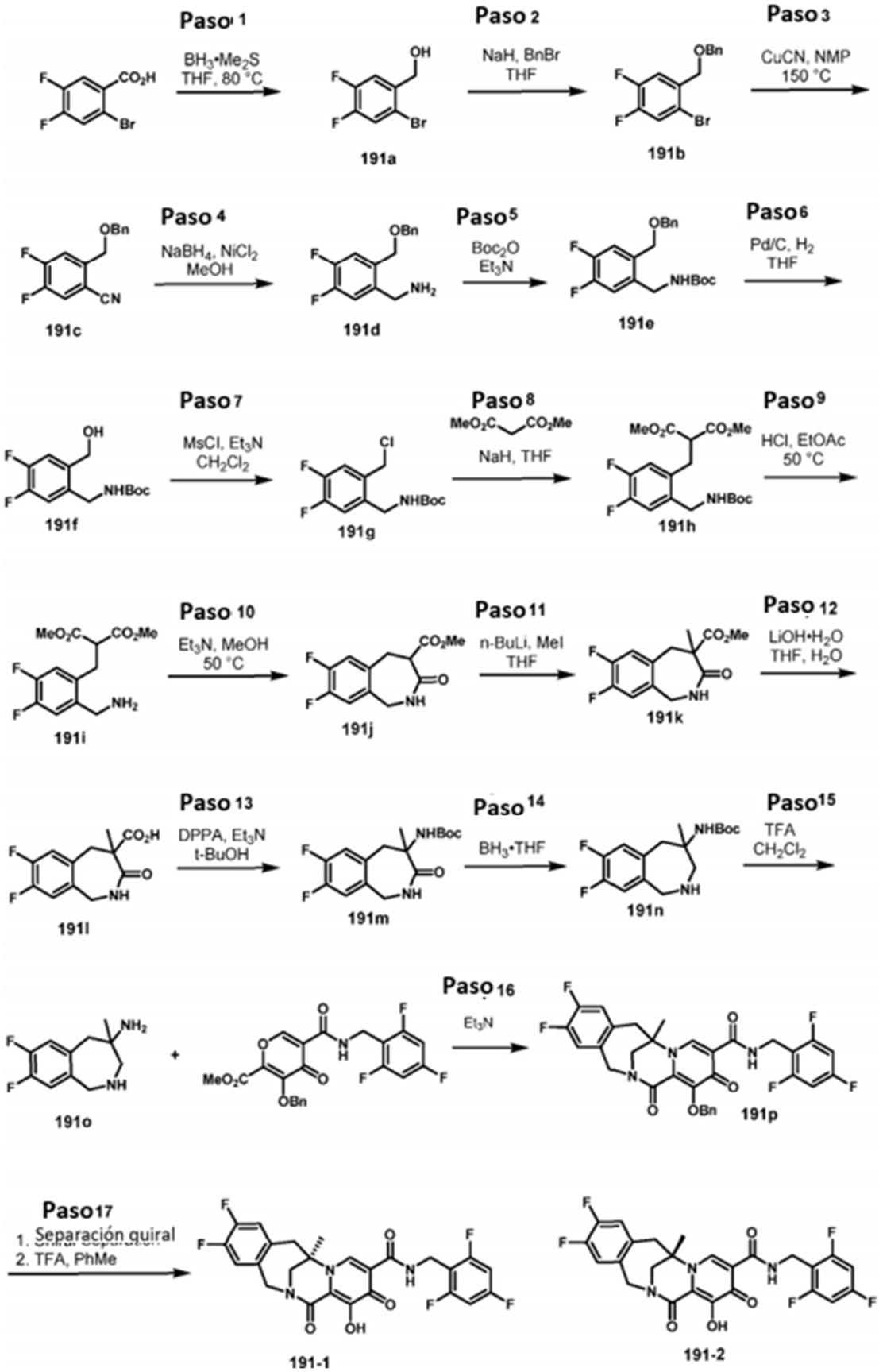
[1047] El compuesto del título se preparó de manera similar al bencil-3-(((benciloxi)carbonil)amino)azepan-1-carboxilato (**42e-1** y **42e-2)** excepto el uso de alil((3S)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-metilpent-4-en-1-il)carbamato de bencilo **(190d)** en lugar de alil(2-(((benciloxi)carbonilo))amino)pent-4-en-1-il)carbamato de bencilo **(42d).** EM *(m/z):* 128,23 $[M+H]^+$.

Síntesis de (6S)-12-hidroxi-6-metil-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida **(190):**

[1048] El compuesto del título se preparó de manera similar a N-(2,4-difluorobencil)-5-hidroxi-4,6-dioxo-1,1a,2,4,6,10,11,11a-octahidro-3,10-metanociclopropa[f]pirido[1,2-a][1,4]diazonina-7-carboxamida **(42-1)** excepto usando (4S)-4-metilazepan-3-amina **(190e)** y 3-(benciloxi)-4-oxo-5-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-4H-pirano-2-carboxilato de metilo en lugar de **42g-1** y 3-benciloxi-5-[(2,4-difluorofenil)metilcarbamoil]-4-oxo-piran-2-carboxilato de metilo). EM (*m/z)* 436,10 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO- *d* 6) δ 10,42 (q, J = 5,5 Hz, 1H), 8,49 (s, 0,6 H) 8,41 (s, 0,4 H), 7,21 (dd, *J*= 9,2, 7,7 Hz, 2H), 4,74 - 4,29 (m, 3H), 4,13 (dd, *J*= 13,2, 7,4 Hz, 1H), 3,90 (d, *J*= 2,9 Hz, 1H), 3,85 -3,65 (m, 1H), 3,07 (ddd, *J* = 39,9, 12,8,6,5 Hz, 1H), 2,12-1,16 (m, 5H), 0,98 (dd, *J* = 110,7, 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 188: Preparación de (6R)-9,10-difluoro-1-hidroxi-6-metil-2,14-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,7,12,14-tetrahidro-6H-6,13-metanobenzo[f]pirido[1,2-a][1,4]diazonina-3-carboxamida y (6S)-9,10-difluoro-1-hidroxi-6-metil-2, 14-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,7,12,14-tetrahidro-6H-6,13-metanobenzo[f]pirido[1,2-a][1,4]diazonina-3-carboxamida (191-1 y 191-2):

[1049]


Paso 1
BH3•Me2S
THF, 80 °C
Paso 2
NaH, BnBr
THF
Paso 3
CuCN, NMP
150 °C
191a
191b
Paso 4
NaBH4, NiCl2
MeOH
Paso 5
Boc2O
Et3N
Paso 6
Pd/C, H2
THF
191c
191d
191e
Paso 7
MsCl, Et3N
CH2Cl2
Paso 8
NaH, THF
Paso 9
HCl, EtOAc
50 °C
191f
191g
191h
Paso 10
Et3N, MeOH
50 °C
Paso 11
n-BuLi, MeI
THF
Paso 12
LiOH•H2O
THF, H2O
191i
191j
191k
Paso 13
DPPA, Et3N
t-BuOH
Paso 14
BH3•THF
Paso 15
TFA
CH2Cl2
191l
191m
191n
Paso 16
Et3N
191o
191p
Paso 17
1. Separación quiral
2. TFA, PhMe
191-1
191-2

Síntesis de (2-bromo-4,5-difluorofenil)metanol **(191a):**

[1050] A una solución de ácido 2-bromo-4,5-difluorobenzoico (100 g, 421 mmol) en THF (500 mL) bajo N_2 (g) se añadió borano-sulfuro de metilo 10 M (50,6 ml, 506 mmol) durante 25 min. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 3 h y se enfrió a ta. Se añadió gota a gota HCl 2 N (300 ml) durante 1 h y se dejó en agitación durante 1 h más. La mezcla se extrajo con EtOAc (3x) y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (13). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para dar (2-bromo-4,5-difluorofenil)metanol, que se usó sin más purificación. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,38 (m, 2H), 4,68 (s, 2H).

Síntesis de 1-((benciloxi)metil)-2-bromo-4,5-difluorobenceno (**191b)**:

[1051] Una solución de (2-bromo-4,5-difluorofenil)metanol (123 g, 551 mmol) en Se colocó THF (861 mL) bajo N_2 y se enfrió a 0 °C. Se añadió hidruro de sodio al 60 % (26,4 g, 661 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h. Se añadió gota a gota una solución de bromuro de bencilo (94,3 g, 551 mmol) en THF (65 ml) y la reacción se calentó a ta. Después de 16 h, la mezcla de reacción se vertió en hielo y se extrajo con EtOAc (3x). La fase orgánica combinada se lavó con ácido cítrico al 10 % (2x) y salmuera (13), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para producir 1-((benciloxi)metil)-2-bromo-4,5-difluorobenceno, que se usó sin más purificación. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,20 (m, 7H), 4,47 (s, 2H), 4,36 (s, 2H).

Síntesis de 2-((benciloxi)metil)-4,5-difluorobenzonitrilo (**191c)**:

[1052] A una solución de 1-((benciloxi)metil)-2-bromo-4,5-difluorobenceno (100 g, 319 mmol) en NMP (1 L) se añadió CuCN (85,8 g, 958 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 150 °C durante 21 h. Después de enfriar a ta, se añadió agua y la mezcla se extrajo con EtOAc (3x). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (13), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para proporcionar 2-((benciloxi)metil)-4,5-difluorobenzonitrilo, que se usó en el paso siguiente sin más purificación. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,45 (m. 7H), 4,68 (d, *J*= 10,8 Hz, 4H).

Síntesis de (2-((benciloxi)metil)-4,5-difluorofenil)metanamina **(191d):**

[1053] A una suspensión de 2-((benciloxi)metil)-4,5-difluorobenzonitrilo (80,0 g, 308 mmol) y $NiCl_2 \cdot 6H_2O$ (73,4 g, 308 mmol) en MeOH (1,2 l) a 0 °C se añadió $NaBH_4$ (35,0 g, 923 mmol) en porciones durante 1 h. La mezcla de reacción se calentó a ta y se agitó durante 1 h. Se añadió HCl al 5 % y la mezcla se agitó durante 1 h. Se añadió Na_2CO_3 para basificar y la mezcla se filtró. El filtrado se extrajo con EtOAc (3x) y la fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para proporcionar (2-((benciloxi)metil)-4,5-difluorofenil) metanamina, que se usó sin purificación adicional.

Síntesis de (2-((benciloxi)metil)-4,5-difluorobencil)carbamato de terc-butilo (**191e)**:

[1054] A una solución de (2-((benciloxi)metil)-4,5-difluorofenil)metanamina (77,4 g, 293 mmol) en CH_2Cl_2 (542 mL) se añadió trietilamina (102,3 mL, 735 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió Boc_2O (128 g, 135,07 mmol). La mezcla de reacción se calentó a ta y se agitó durante 5 h. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (3x). La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para proporcionar (2-((benciloxi)metil)-4,5-difluorobencil)carbamato de terc-butilo, que se usó sin purificación adicional. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,26 (m, 5H), 7,08 (m, 2H), 4,95 (s, 1H), 4,48 (s, 2H), 4,42 (s, 2H), 4,18 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 1,35 (s, 9H).

Síntesis de (4,5-difluoro-2-(hidroximetil)bencil)carbamato de terc-butilo (**191f)**:

[1055] A una mezcla de (2-((benciloxi)metil)-4,5-difluorobencilo) de terc-butilo carbamato (54,7 g, 151 mmol) y Pd/C al 10 % (5,47 g) se añadió THF (820 ml). La suspensión se colocó bajo 35 psi de H_2 (g) y se agitó durante 16 h. Se añadió una porción adicional de Pd/C (5,0 g) y la mezcla de reacción se agitó a 35 psi de H_2 (g) durante 36 h adicionales. La mezcla de reacción se filtró y se concentró para proporcionar (4,5-difluoro-2-(hidroximetil)bencil)carbamato de terc-butilo, que se usó sin purificación adicional. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,17 (m, 2H), 5,10 (s, 1H), 4,67 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 4,30 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 1,46 (s, 10H).

Síntesis de (2-(clorometil)-4,5-difluorobencil)carbamato de terc-butilo (**191 g)**:

[1056] A una suspensión de (4,5-difluoro-2-(hidroximetil)bencil)carbamato de terc-butilo (35.2 g, 128 mmol) en CH_2Cl_2 (350 mL) se añadió Et_3N (39,1 g, 386 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (17,7 g, 154 mmol). Después de agitar durante 1 hora, **196,** la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con CH_2Cl_2 (3x). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para proporcionar (2-(clorometil)-4,5-difluorobencil)carbamato de terc-butilo, que se usó sin purificación adicional. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,18 (m, 2H), 4,98 (s, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,37 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 1,47 (s, 9H).

Síntesis de 2-(2-(((terc-butoxicarbonil)amino)metil)-4,5-difluorobencil)malonato de dimetilo (**191h)**:

[1057] A una suspensión de hidruro de sodio al 60 % (6,20 g, 155 mmol) en Se añadió THF (750 mL) malonato de dimetilo (20,5 g, 155 mmol). A 0 °C, se añadió una solución de (2-(clorometil)-4,5-difluorobencil)carbamato de terc-butilo (37,7 g,

129 mmol) en THF (260 ml) y se dejó en agitación durante 16 h. Se añadió ácido acético para acidificar a pH 5 y se añadió agua. La mezcla se extrajo con EtOAc (3x) y la fase orgánica combinada se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para proporcionar 2-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)metil)-4,5-difluorobencil)malonato de dimetilo, que se usó sin purificación adicional. EM (m/z) 288,0 $[M-Boc+H]^+$.

Síntesis de clorhidrato de 2-(2-(aminometil)-4,5-difluorobencil)malonato de dimetilo **(191i):**

[1058] A una solución de 2-(2-(((terc-butoxicarbonil)amino)metil)-4 de dimetilo Se añadió gota a gota,5-difluorobencil)malonato (31,8 g, 82,0 mmol) en EtOAc (320 ml) HCl_4 M en EtOAc (160 ml). Después de 3 h, la mezcla de reacción se concentró para producir clorhidrato de 2-(2-(aminometil)-4,5-difluorobencil)malonato de dimetilo, que se usó sin purificación adicional. ^1H RMN (400 MHz, CD3OD) δ 7,17 (dd, J = 11,0, 8,0 Hz, 1H), 7,06 (dd, J = 11,0, 8,0 Hz, 1H), 4,00 (s, 2H), 3,67 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 3,45 (s, 7H), 3,04 (m, 3H).

Síntesis de 7,8-difluoro-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina-4-carboxilato de metilo (**191j**):

[1059] A una solución de dimetil 2-(2 A clorhidrato de-(aminometil)-4,5-difluorobencil)malonato (23,9 g, 73,8 mmol) en MeOH (168 ml) se le añadió trietilamina (11,2 g, 111 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 5 h y se concentró para producir 7,8-difluoro-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina-4-carboxilato de metilo, que se usó sin más purificación. EM (m/z) 256,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,03 (q, J = 10,8,8,0 Hz, 1H), 6,95 (dd, J = 10,4, 7,6 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 4,72 (dd, J = 4,8 Hz, 1H), 4,17 (dd, J = 16,0, 6,0 Hz, 1H), 3,99 (dd, J = 11,6, 4,4 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,40 (m, 1H), 3,18 (dd, J = 5,2 Hz, 1H).

Síntesis de 7,8-difluoro-4-metil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina-4-carboxilato de metilo (**191k**):

[1060] A una solución de metilo 7,8-difluoro-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina-4-carboxilato (3,0 g, 11,8 mmol) en THF (36 ml) a -78 °C. se añadió *n*-BuLi 2,5 M en hexanos (4,7 ml, 11,8 mmol). La mezcla de reacción se calentó a ta durante 10 min y luego se enfrió a -78 °C. Se añadió yodometano (0,73 ml, 11,8 mmol) y la reacción se dejó calentar hasta ta durante la noche. Se añadió NH_4Cl acuoso saturado y la mezcla se extrajo con EtOAc (2x). La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna (0-100 % de EtOAc/heptano) para producir metil 7,8-difluoro-4-metil-3-oxo-2,3,4, 5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina-4-carboxilato. EM (m/z) 270,09 $[M+H]^+$.

Síntesis de ácido 7,8-difluoro-4-metil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina-4-carboxílico (**191l**):

[1061] A un matraz que contiene metilo Se añadió 7,8-difluoro-4-metil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina-4-carboxilato (1,19 g, 4,41 mmol) THF/agua 1:1 (30 ml) y $LiOH-H_2O$ (0,56 g, 13,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 6 h, se acidificó con HCl 1 M y se extrajo con EtOAc (2x). La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para producir 7,8-difluoro-4-metil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina-4-ácido carboxílico, que se usó sin más purificación. EM (m/z) 256,02 $[M+H]^+$.

Síntesis de (7,8-difluoro-4-metil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-4-il)carbamato de terc-butilo (**191m**):

[1062] A una solución de ácido 7,8-difluoro-4-metil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina-4-carboxílico (1,06 g, 4,15 mmol) en *t* - Se añadió BuOH (25 mL) trietilamina (1,04 mL, 7,48 mmol) y DPPA (1,35 mL, 6,23 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y luego se calentó a 90 °C durante 16 h. Después de enfriar a ta, se añadió EtOAc y la solución se lavó con agua, HCl 1 N y $NaHCO_3$ acuoso saturado. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna (0-100 % de EtOAc/heptano) para proporcionar terc-butil (7,8-difluoro-4-metil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-4-il)carbamato. EM (m/z) 326,88 $[M+H]^+$.

Síntesis de (7,8-difluoro-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-4-il)carbamato de terc-butilo (**191n**):

[1063] A una solución de (7,8-difluoro-4-metil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-4-il)carbamato de terc-butilo (0,286 g, 0,875 mmol) en Se añadió solución de THF-borano 1 M (3,50 ml, 3,50 mmol) de THF (22 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a ta y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se inactivó con MeOH. Después de 5 min, la mezcla se concentró, se diluyó con EtOAc y se lavó con NaOH 1 M. La fase acuosa se extrajo con EtOAc y la fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para producir terc-butilo (7,8-difluoro-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-4-il)carbamato, que se usó en el paso siguiente sin purificación adicional. EM *(m/z)* 312,97 $[M+H]^+$.

Síntesis de 7,8-difluoro-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-4-amina (**191o**):

[1064] A una solución de terc-butilo (7, Se añadió 8-difluoro-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-4-il)carbamato (0,096 g, 0,306 mmol) en CH_2Cl_2 (2 mL) TFA (0,70 mL, 9,18 mmol) a ta. La mezcla de reacción se agitó durante 3 h y se concentró para producir 7,8-difluoro-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-4-amina, que se usó en el siguiente paso sin más purificación. EM (m/z) 213,02 $[M+H]^+$.

Síntesis de 1-(benciloxi)-9,10-difluoro-6-metil-2,14-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,7,12,14-tetrahidro-6H-6,13-metanobenzo[f]pirido[1,2-a][1,4]diazonina-3-carboxamida (**191p)**:

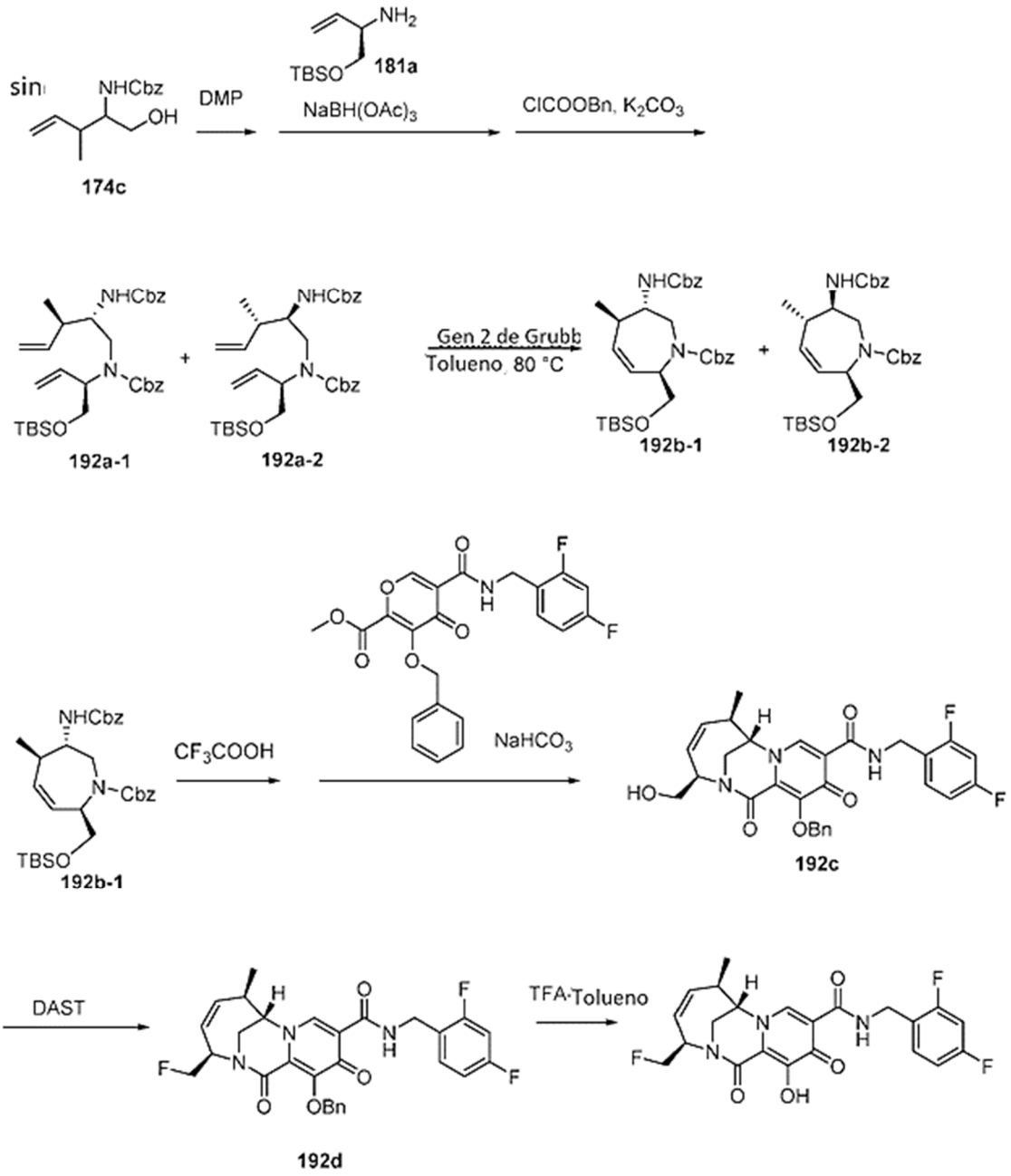
[1065] A una solución de 7,8-difluoro-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-4-amina (0,065 g, 0,306 mmol) y metil 3-(benciloxi)-4-oxo-5-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-Se añadió trietilamina (3,17 ml, 22,8 mmol) a 4H-piran-2-carboxilato (0,137 g, 0,306 mmol) en THF/EtOH 6:1 (3,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc al 20-100 %/heptano) para producir 1-(benciloxi)-9,10-difluoro-6-metil-2,14-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencilo)-2,7,12,14-tetrahidro-6H-6,13-metanobenzo[f]pirido[1,2-a][1,4]diazonina-3-carboxamida. EM *(m/z)* 610,07 $[M+H]^+$.

Síntesis de (6R)-9,10-difluoro-1-hidroxi-6-metil-2,14-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,7,12,14-tetrahidro-6H- 6,13-metanobenzo[f]pirido[1,2-a][1,4]diazonina-3-carboxamida (**191-1)** y (6S)-9,10-difluoro-1-hidroxi-6-metil-2,14-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,7,12,14-tetrahidro-6H-6,13-metanobenzo[f]pirido[1,2-a]p1,4]diazonina-3-carboxamida (**191-2)**:

[1066] 1-(Benciloxi)-9,10-difluoro-6-metil-2,14-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,7,12,14-tetrahidro-6H-6,13-metanobenzo[f]pirido[1,2-a][1,4]diazonina-3-carboxamida se separó en sus enantiómeros individuales mediante SFC preparativa en un OJ-H columna que usa codisolvente EtOH al 25 % para proporcionar (6R)-1-(benciloxi)-9,10-difluoro-6-metil-2,14-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,7, 12,14-tetrahidro-6H-6,13-metanobenzo[f]pirido[1,2-a][1,4]diazonina-3-carboxamida como primer pico de elución y (6S)-1-(benciloxi)-9,10-difluoro-6-metil-2,14-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,7,12,14-tetrahidro-6H-6,13-metanobenzo[f]pirido[1,2-a][1,4]diazonina-3-carbohidratos oxamida como segundo pico de elución. Los enantiómeros separados se disolvieron en tolueno/TFA 1:1 (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se concentró. El residuo se disolvió en MeCN y se purificó mediante HPLC preparativa (columna, Gemini 10µ C18 110A, AXI/; 250 x 21,2 mm) eluyendo con 5-100 % de acetonitrilo (0,1 % TFA) en agua (0,1 % TFA) durante 30 minutos. Las fracciones combinadas se liofilizaron para producir (6R)-9,10-difluoro-1-hidroxi-6-metil-2,14-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,7,12,14-tetrahidro-6H-6,13-metanobenzo[f]pirido[1,2-a][1,4]diazonina-3-carboxamida y (6S)-9,10-difluoro-1-hidroxi-6-metil-2,14-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,7,12,14-tetrahidro-6H-6,13-metanobenzo[flpirido[1,2-a][1,4]diazonina-3-carboxamida. Pico 1: EM (m/z) 520,16 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-*d6)* δ 10,37 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,42 (dd, J = 11,6,8,1 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 11,4, 8,1 Hz, 1H), 7,21 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 5,52 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 4,65 - 4,51 (m, 2H), 4,43 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 3,68 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 3,40 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 3,03 (s, 2H), 1,60 (s, 3H). ^{19}F RMN (376 MHz, DMSO- *d6)* δ -109,34 (ddd, J = 15,5, 9,3, 6,2 Hz), -112,57 (t, J = 7,3 Hz), -140,74 (ddd, J = 23,0, 11,5, 8,2 Hz), -141,75 (dt, J = 20,8,9,9 Hz). Pico 2: EM *(m/z)* 520,18 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO- *d6)* δ 10,37 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,42 (dd, J = 11,7, 8,1 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 11,4, 8,1 Hz, 1H), 7,21 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 5,52 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 4,67 - 4,49 (m, 2H), 4,43 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 3,68 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 3,40 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 3,03 (s, 2H), 1,60 (s, 3H). ^{19}F RMN (376 MHz, DMSO- *d6)* δ - 109,34 (tt, J = 9,2, 6,3 Hz), -112,57 (t, J = 7,2 Hz), -140,74 (dt, J = 21,3, 9,9 Hz), -141,75 (dt, J = 20,6, 9,9 Hz).

Ejemplo 189: Síntesis de (3R,6R,7S)-N-(2,4-difluorobencil)-3-(fluorometil)-12-hidroxi-6-metil-1,11-dioxo-1,6,7,11-tetrahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (192):

[1067]



Síntesis de ((2S,3R)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-metilpent-4-en-1-il)((R)-1-((terc-butildimetilsilil)oxi)but-3-en-2-il)carbamato de bencilo (**192a-1)** y ((2R,3S)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-metilpent-4-en-1-il)((R)-1-((terc-butildimetilsilil)oxi)but-3-en-2-il)carbamato de bencilo **(192a-2):**

[1068] Los compuestos del título se sintetizaron de manera similar a una mezcla de ((2S,3R)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-metilpent-4-en-1-il)((S)-but-3-en-2-il)carbamato de bencilo (**173d-1)** y ((2R,3S)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-metilpent-4-en-1-il)((S)-but-3-en-2-il)carbamato de bencilo **(173d-2)** excepto el uso de (*R*)-1-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)but-3-en-2-amina **(181a)** en lugar de clorhidrato de (2S)-but-3-en-2-amina. EM (m/z) 567,30 $[M+H]^+$.

Síntesis de (3S,4R,7R)-3-(((benciloxi)carbonil)amino)-7-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-4-metil-2,3,4,7-tetrahidro-1H-azepina-1-carboxilato de bencilo (**192b-1)** y (3R,4S,7R)-3-(((benciloxi)carbonil)amino)-7-(((tercbutildimetilsilil)oxi)metil)-4-2,3,4,7-tetrahidro-1H-azepina-1-carboxilato de bencilo **(192b-2)**:

[1069] Los compuestos del título se sintetizaron y separaron de manera similar a *(3S,4R,7S)* y *(3R,4S,7S)*-3-(((benciloxi)carbonil)amino)-4,7-dimetil-2,3,4,7-tetrahidro-1H-azepina-1-carboxilato (**174e-1** y **174e-2)** excepto usar ((2S,3R)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-metilpent-4-en-1-il)((R)-1-((terc-butildimetilsilil)oxi)pero-3-en-2-il)carbamato de bencilo (**192a-1)** y ((2R,3S)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-metilpent-4-en-1-il)((R)-1-((tercbutildimetilsilil)oxi)but-3-en-2-

il)carbamato de bencilo **(192a-2)** en lugar de ((2S,3R)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-metilpent-4-en-1-il)((S)-but-3-en-2-il)carbamato de bencilo (**174d-1)** y bencilo ((2R,3S)-2-(((bencilo oxi)carbonil)amino)-3-metilpent-4-en-1-il)((S)-but-3-en-2-il)carbamato **(174d-2).** EM (m/z) 539,30 $[M+H]^+$.

Síntesis de (3R,6R,7S)-12-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-3-(hidroximetil)-6-metil-1,11-dioxo-1,6,7,11-tetrahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (**192c)**:

[1070] (3S,4R,7R)-3-(((benciloxi)carbonil)amino)-7-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-4-metil-2,3,4,7-tetrahidro-1H-azepina-1-carboxilato de bencilo (**192b-1)** (285,3 mg, 0,530 mmol) se disolvió en TFA (5 mL) y se calentó a 100 °C en un vial sellado durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró para obtener un jarabe viscoso negro, que se coevaporó una vez con tolueno. Una mezcla del residuo, 3-(benciloxi)-5-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-4-oxo-4H-piran-2-carboxilato de metilo y bicarbonato de sodio (267,8 mg, 3,19 mmol) en agua (3 mL) y metanol (6 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, a 50 °C durante 19 h y a 60 °C durante 10 h. La mezcla de reacción se concentró para eliminar la mayor parte del metanol y la mezcla resultante se disolvió con diclorometano (20 mL) y agua (~20 mL). Después de separar las dos fracciones, la fracción acuosa se extrajo con diclorometano (x 1). Las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron. El residuo se purificó con cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con metanol al 0-20 % en diclorometano para obtener 201,1 mg del compuesto del título: EM *(m/z)* 536,11 $[M+H]^+$.

Síntesis de (3R,6R,7S)-12-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-3-(fluorometil)-6-metil-1,11-dioxo-1,6,7,11-tetrahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (**192d)**:

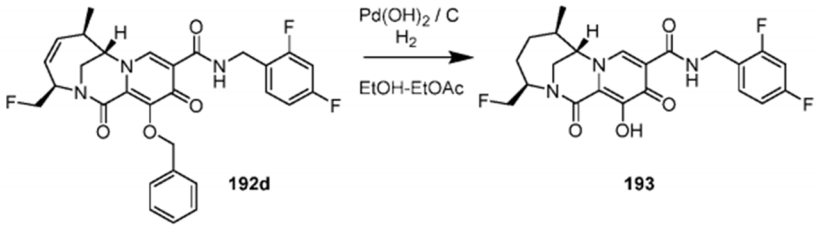
[1071] Una solución de (3R,6R,7S)-12-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-3-(hidroximetil)-6-metil-1,11-dioxo-1,6,7,11-tetrahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida **(192c)** (201,1 mg, 376 umol) en diclorometano (6 ml) se agitó a 0 °C mientras se añadía DAST (0,15 ml, 1,14 mmol). Después de 30 min, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Mientras la mezcla de reacción se agitaba a 0 °C, se añadió bicarbonato de sodio saturado (~30 ml) y el producto se extrajo con diclorometano (20 ml x 2). Los dos extractos orgánicos se combinaron, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron. La purificación con cromatografía en gel de sílice con 0-100 % de EtOAc/heptano proporcionó el producto. EM *(m/z)* 538,20 $[M+H]^+$.

Síntesis de (3R,6R,7S)-12-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-3-(fluorometil)-6-metil-1,11-dioxo-1,6,7,11-tetrahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (**192)**:

[1072] (3R,6R,7S)-12-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-3-(fluorometil)-6-metil-1,11-dioxo-1,6,7,11-tetrahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida **(192d)** (101 mg, 0,19 mmol) se disolvió en tolueno (1 ml) y TFA (2 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de concentrar la mezcla de reacción, el residuo se disolvió en DMF antes de filtrarlo. El filtrado se purificó mediante HPLC preparativa (2 inyecciones: columna, Gemini 5um C18 110A, columna LC 100 x 30 mm) eluyendo con 20-45 % de acetonitrilo (0,1 % TFA) en agua (0,1 % TFA) durante 60 min.) El producto la fracción que contenía se liofilizó para obtener 12,8 mg (15,2%) del compuesto del título: EM *(m/z)* 448,13 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, acetonitrilo-d_3) δ 10,26 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,41 (td, J = 9,2, 8,8,6,5 Hz, 1H), 7,04 - 6,84 (m, 2H), 5,62 -5,53 (m, 1H), 5,50 (ddd, J = 11,5, 2,4, 1,6 Hz, 1H), 5,40 (d, J = 23,2 Hz, 1H), 4,74 - 4,65 (m, 1H), 4,65 - 4,50 (m, 3H), 4,22 (ddd, J = 6,6, 3,1, 1,3 Hz, 1H), 4,00 (dd, J = 14,5, 3,0 Hz, 1H), 3,73 -3,62 (m, 1H), 2,73 (td, J = 6,8,3,4 Hz, 1H), 1,21 (d, J = 7,1 Hz, 3H).

Ejemplo 190: Preparación de (3R,6R,7S)-N-(2,4-difluorobencil)-3-(fluorometil)-12-hidroxi-6-metil-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (193):

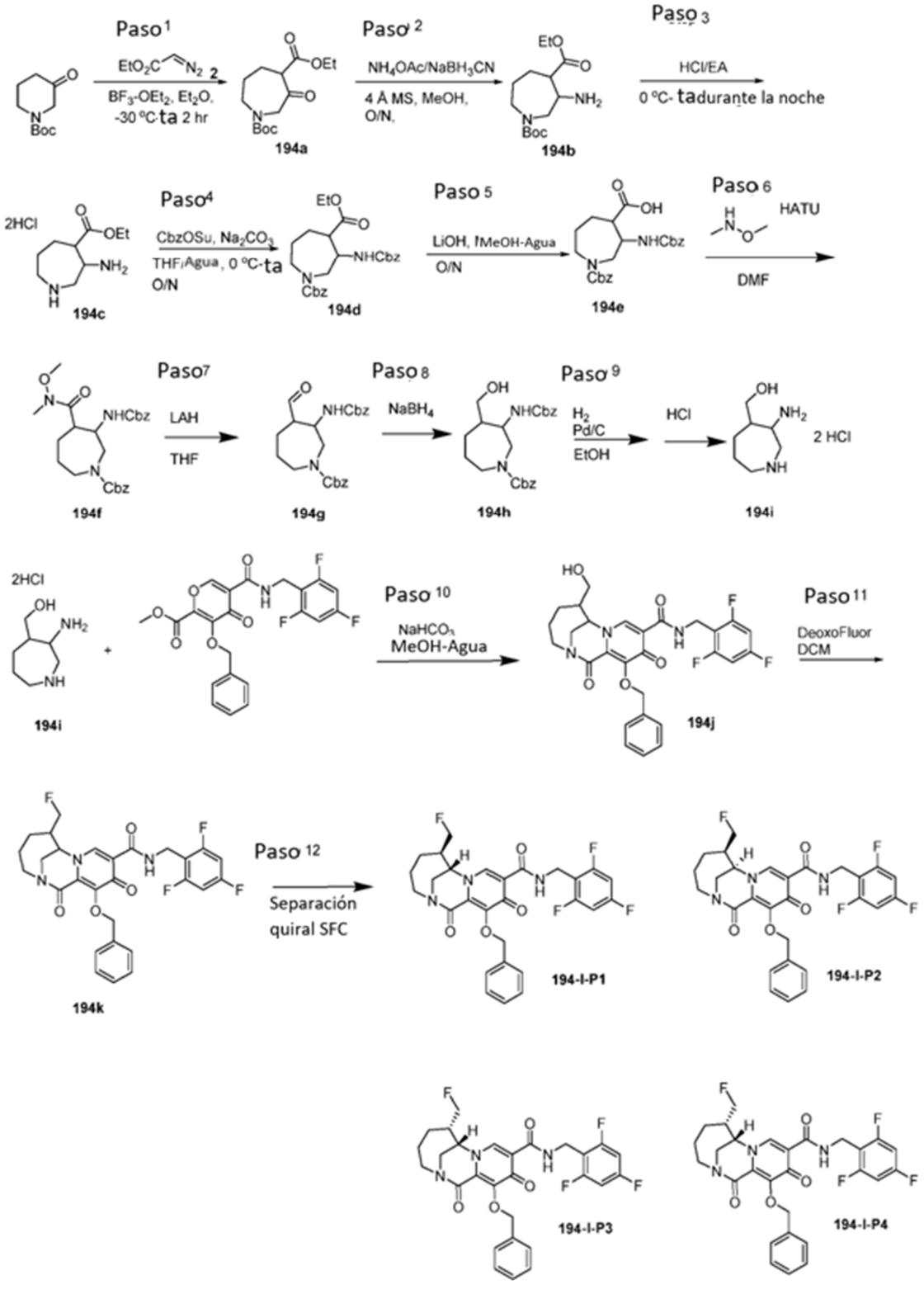
[1073]

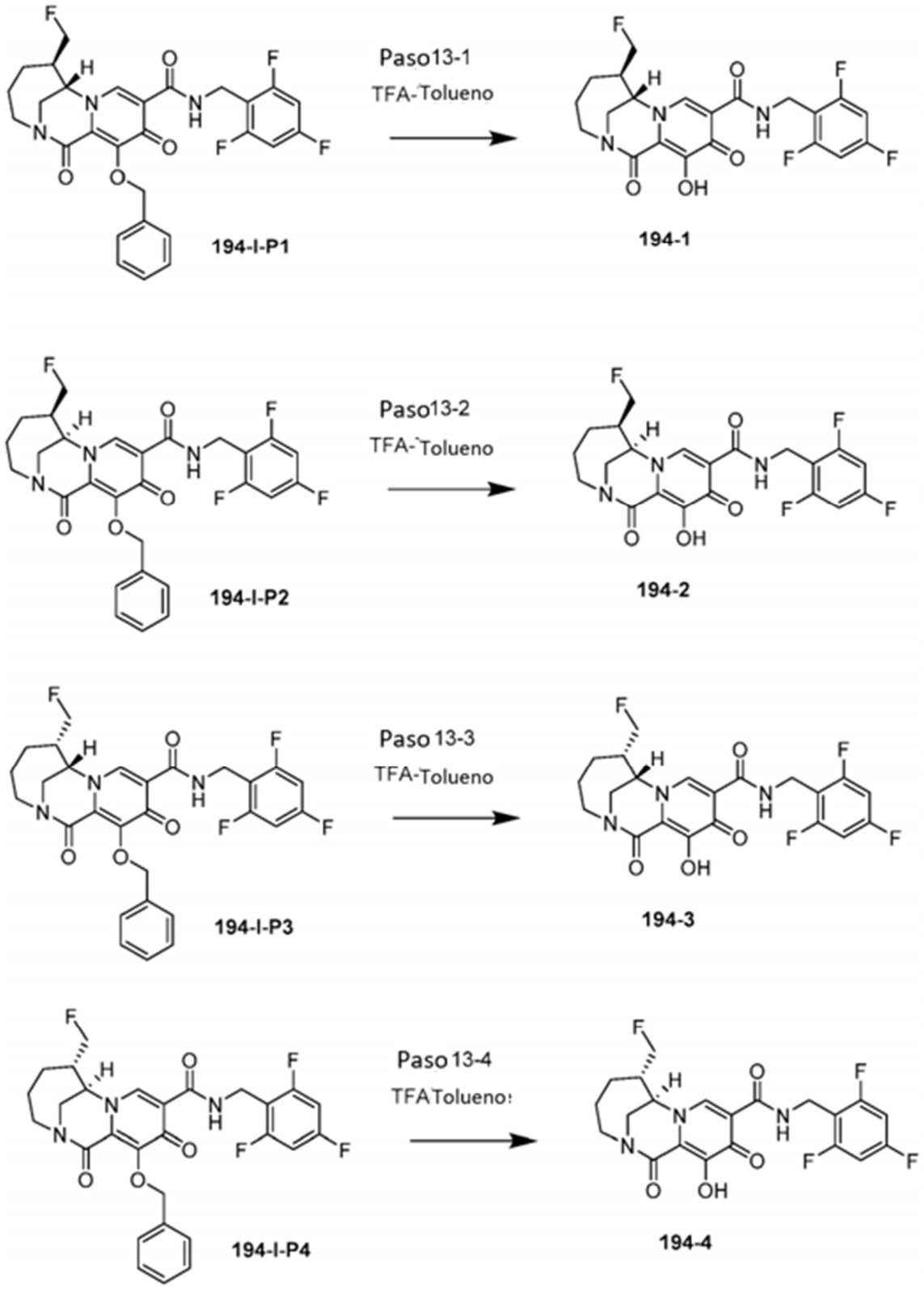


[1074] (3R,6R,7S)-12-(Benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-3-(fluorometil)-6-metil-1,11-dioxo-1,6,7,11-tetrahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (192d) (101 mg, 0,188 mmol) se disolvió en EtOH (3 ml) y acetato de etilo (2 mL) y $Pd(OH)_2$/C al 20 % (71 mg) antes de agitar en atmósfera de H_2 durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de celite y la capa de celite se lavó con acetato de etilo. La mezcla de reacción se concentró a sequedad. El residuo se disolvió en DMF y se purificó mediante HPLC preparativa (columna, Gemini 5um C18 110A, columna LC 100 x 30 mm) eluyendo con 15-65 % de acetonitrilo (0,1 % TFA) en agua (0,1 % TFA) durante 20 min.) para proporcionar la forma liofilizada del producto. EM *(m/z)* 436,10 $[M+H]^+$.

Ejemplo 191: Preparación de 6-(fluorometil)-12-hidroxi-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida, 6-(fluorometil)-12-hidroxi-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida, 6-(fluorometil)-12-hidroxi-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida y 6-(fluorometil)-12-hidroxi-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (194-1,194-2, 194-3 y 194-4):

[1075]





Paso 1. Síntesis de 1-(terc-butil) 4-etilo 3-oxoazepano-1,4-dicarboxilato (194a):

[1076] A una solución de 3-oxopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (50,0 g, 251,0, 1.0 eq) en éter dietílico (250 mL) a -30 °C se añadió gota a gota a una solución de eterato de trifluoruro de boro (32,0 g, 326 mmol, 1,3 eq) en éter dietílico (100 ml) a -30 °C. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 10-15 min. Una solución del compuesto 2 (37,3 g, 326,0 mmol, 1,3 eq) Se añadió gota a gota **203** en éter dietílico (130 ml) a -30 °C. La mezcla se agitó a la misma

temperatura durante 1,5 h más. Después de calentar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se añadió acetato de etilo (250 ml) y la fase orgánica se lavó con carbonato de potasio acuoso al 30 % (1 litro) y salmuera (300 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó a presión reducida para dar el producto bruto (70 g). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo, 100:1 a 3:1) para proporcionar el compuesto **(194a).** EM (*m/z)*: 286,16 $[M+H]^+$.

Paso 2. Síntesis de 1-(terc-butil) 4-etilo 3-aminoazepano-1,4-dicarboxilato **(194b):**

[1077] Una mezcla de reacción de 1-(terc-butil) 4-etilo 3-oxoazepano-1,4-dicarboxilato **(194a)** (18,2 g, 64,0 mmol, 1,0 eq), acetato de amonio (25,0 g, 319,0 mmol, 5,0 eq) y EM 4 Å (27,3 g) en metanol (180 ml) se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 1 h. Se añadió cianoborohidruro de sodio (12,0 g, 191,4 mmol, 3,0 equiv.) y la mezcla se agitó durante la noche. Una vez que el compuesto **(194a)** se consumió por completo, la mezcla de reacción se filtró a través de una capa de celite. La filtración se concentró a presión reducida. El residuo se vertió en solución acuosa saturada de carbonato de sodio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se concentraron. El residuo se ajustó a pH 2 con HCl 1 M (100 mL). La mezcla se extrajo dos veces con éter dietílico. La fase acuosa se ajustó a pH 9 con NaOH 1N y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para dar el producto **(194b),** que se usó en el siguiente paso sin más purificación. EM (*m/z)*: 287,19 $[M+H]^+$.

Paso 3. Síntesis de 3-aminoazepano-4-carboxilato de etilo **(194c):**

[1078] A una solución de 1-(terc-butil) 4-etil 3-aminoazepano-1,4-dicarboxilato **(194b)** (11,5 g, 40,2 mmol, 1,0 eq) en acetato de etilo (30 mL) se añadió HCl/EA (3,0 M, 80 mL, 6,0 eq) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se controló mediante CL-EM. Luego, la mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar el producto crudo **(194c),** que se usó en el paso siguiente sin purificación adicional. EM (*m/z)*: 187,14 $[M+H]^+$.

Paso 4. Síntesis de 3-(((benciloxi)carbonil)amino)azepano-1,4-dicarboxilato de 1-bencilo 4-etilo **(200d):**

[1079] A una solución de 3-aminoazepano-4-carboxilato de etilo intermedio crudo **(194c)** (11,8 g, 46,0 mmol, 1,0 eq) y carbonato de sodio (24,1 g, 228,0 mmol, 5,0 eq) en THF/agua (2:1, 300 mL) a 0 °C se añadió N-(benciloxicarboniloxi)succinimida (34,0 g, 137,0 mmol, 3,0 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se controló por CL-EM. Se añadió acetato de etilo a la mezcla y se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera, se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el compuesto **(194d).** EM (*m/z*): 455,21 $[M+H]^+$.

Paso 5. Síntesis del ácido 1-((benciloxi)carbonil)-3-(((benciloxi)carbonil)amino)azepano-4-carboxílico **(194e):**

[1080] A una solución del intermedio 1-bencil 4-etilo 3-(((benciloxi)carbonil)amino) azepan-1,4-dicarboxilato **(194d)** (19,5 g, 42,9 mmol, 1,0 eq) en metanol/agua (3:2, 500 ml) se añadió hidróxido de litio hidratado (5,4 g, 129,0 mmol, 3,0 equiv.). Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Se añadió HCl 6 N al residuo hasta que la solución alcanzó un pH de 1-2. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y el compuesto orgánico combinado se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar el producto bruto (20 g). El producto bruto se purificó mediante HPLC preparatoria (C18, TFA al 0,1 % en MeCN-H_2O) para proporcionar el producto **(194e).** EM (*m/z)*: 427,35 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- *d6)* δ 12,19 (m, 1H), 7,38-7,20 (m, 10H), 5,10-4,86 (m, 4H), 4,34-4,31 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,61-3,57 (m, 2H), 3,11-3,05 (m, 2H), 2,50 (m, 1H), 2,41 (m, 1H) y 1,88-1,46 (m, 4H).

Paso 6. Síntesis de 3-(((benciloxi)carbonil)amino)-4-(metoxi(metil)carbamoil)azepano-1-carboxilato de bencilo **(194f):**

[1081] Ácido 1-((benciloxi)carbonil)-3-(((benciloxi)carbonil)amino)azepano-4-carboxílico **(194e)** (1,1 g, 2,58 mmol) y HATU (1,18 g, 3,10 mmol) se disolvieron en DMF (2 ml) y se enfriaron a 0 °C. Luego se añadió DIEA (1,0 g, 7,70 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó durante 30 min. Se añadió clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (0,252 g, 2,58 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a ta y se agitó durante 3 h. A continuación, la mezcla de reacción final se repartió con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con LiCl al 5 % y salmuera saturada. Luego se secó con $MgSO_4$ y se filtró. El filtrado se concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluida con EtOAc y heptano para dar el producto **(194f).** EM (*m/z)*: 470,20 $[M+H]^+$.

Paso 7. Síntesis de 3-(((benciloxi)carbonil)amino)-4-formilazepan-1-carboxilato de bencilo **(194g):**

[1082] 3-(((benciloxi)carbonil)amino)-4-(metoxi(metil)carbamoil)azepan-1-carboxilato de bencilo **(194f)** (0,69 g, 1,47 mmol) se disolvió en THF (2 ml). La solución se enfrió a 0°C. Se añadió gota a gota LAH (2M en THF) (0,808 ml, 1,62 mmol) y la solución se mantuvo a 0ºC durante 1 hora. A continuación, la reacción se inactivó lentamente con $NaHCO_3$ (sat) (25 ml) a 0 °C. Las sales se precipitaron después de 10 min. La mezcla resultante se calentó gradualmente hasta ta durante 2 horas. A continuación, el producto bruto se extrajo con éter (2 x 10 ml), luego con EtOAc (3 x 10 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se filtró. El filtrado se concentró para dar el producto bruto **(194g)** que se usó en el siguiente paso. EM (*m/z)*: 411,11 $[M+H]^+$.

Paso 8. Síntesis de 3-(((benciloxi)carbonil)amino)-4-(hidroximetil)azepano-1-carboxilato de bencilo **(194h):**

[1083] Se disolvió 3-(((benciloxi)carbonil)amino)-4-formilazepano-1-carboxilato de bencilo **(194 g)** (0,367 g, 0,089 mmol) en MeOH (5 ml). $NaBH_4$ (17 mg, 0,067 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Luego, la mezcla de reacción se inactivó con $NaHCO_3$ (sat) (10 mL) y el producto crudo se extrajo con EtoAc (3X 10 mL). A continuación, la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con $MgSO_4$ y se filtró. El filtrado se concentró para dar el producto alcohólico **(194 h)** que se usó para el siguiente paso. EM (*m/z)*: 413,08 $[M+H]^+$.

Paso 9. Síntesis de (3-aminoazepan-4-il)metanol **(194i):**

[1084] 3-(((benciloxi)carbonil)amino)-4-(hidroximetil)azepano-1-carboxilato de bencilo **(194h)** (0,30 g, 0,073 mmol) se disolvió en EtOH (5 ml) y se añadió Pd/C (10 %) (30 mg). La mezcla se cargó con un sistema de hidrogenolisis con agitación a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió HCl (4 M en dioxano) (5 ml) a la mezcla de reacción. A continuación, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se concentró a sequedad para dar la sal de diamina HCl **(194i)** que se usó para el siguiente paso. EM (*m/z)*: 145,00 $[M+H]^+$.

Paso 10. Síntesis de 12-(benciloxi)-6-(hidroximetil)-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopiridor[2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida **(194i):**

[1085] El compuesto del título se preparó de manera similar al 12-(benciloxi)-7-metil-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11 hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida **(18d)** utilizando (3-aminoazepan-4-il)metanol **(194i)** en lugar de 3-metilazepan-3-amina **(18c).** EM (*m/z)*: 542,20 $[M+H]^+$.

Paso 11. Síntesis de 12-(benciloxi)-6-(fluorometil)-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopiridor[2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida **(194k):**

[1086] 12-(benciloxi)-6-(hidroximetil)-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida **(194j)** (50 mg, 0,092 mmol) se disolvió en DCM (1 ml). La solución se enfrió a 0 °C bajo argón. A esta solución se añadió DeoxoFluor (0,245 g, 1,11 mmol) bajo argón. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 40 horas. A continuación, la mezcla de reacción se inactivó con $NaHCO_3$ (sat.) (10 ml). El producto crudo se sometió a extracción con DCM (10 mL). A continuación, la fase orgánica se separó y se concentró. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice con 0-100 % de EtOAc/heptano para proporcionar el producto **(194k).** EM (*m/z)*: 544,18 $[M+H]^+$.

Paso 12. Preparación de 12-(benciloxi)-6-(fluorometil)-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopiridor[2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida **(194-1-P1),** 12-(benciloxi)-6-(fluorometil)-1,11-dioxo-N-(2,4,6-tnfluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida **(194-lP2),** 12-(benciloxi)-6-(fluorometil)-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida **(194-l-P3)** y 12-(benciloxi)-6-(fluorometil)-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[12-a1[1,4]diazonina-10-carboxamida **(194-l-P4):**

[1087] Los compuestos del título se separaron del sistema quiral SFC-IA eluido con 30 % de IPA-NH_3 para producir **194-l-P1, 194-l-P2, 194-l-P3** y **194-l-P4** en orden ascendente tiempo de retención de cada pico. EM (*m/z)*: 544,18 $[M+H]^+$.

Paso 13-1. Síntesis de 6-(fluorometil)-12-hidroxi-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida **(194-1):**

[1088] El compuesto del título se preparó de manera similar a la 6,12-dihidroxi-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida **(11)** excepto usando 12-(benciloxi)-6-(fluorometil)-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida **(194-l-P1)** en lugar de 12-(benciloxi)-6-hidroxi-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencilo)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (**10a)**. EM (*m/z)*: 454,21 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,45 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 6,89 - 6,38 (m, 2H), 4,82 - 4,54 (m, 3H), 4,54 - 4,24 (m, 2H), 4,19 -3,85 (m, 2H), 3,56 (dd, J = 14,7, 1,7 Hz, 1H), 3,24 (dd, J = 13,7, 8,0 Hz, 1H), 2,41-2,22 (m, 2H), 2,02-1,77 (m, 1H), 1,63 (dd, J = 15,4, 7,0 Hz, 1H), 1,23 - 0,90 (m, 1H).

Paso 13-2. Síntesis de 6-(fluorometil)-12-hidroxi-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (194-2):

[1089] El compuesto del título se preparó de manera similar a la 6,12-dihidroxi-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (11) excepto usando 12-(benciloxi)-6-(fluorometil)-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida **(194-l-P2)** en lugar de 12-(benciloxi)-6-hidroxi-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (**10a)**. EM (*m/z)*: 454,26 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,37 (s, 1H), 8,50 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 6,69 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 4,71-4,33 (m, 6H), 4,05 - 3,84 (m, 1H), 3,77 -3,50 (m, 1H), 3,03 (ddd, J = 13,9, 8,9, 5,5 Hz, 1H), 2,31-1,36 (m, 5H).

Paso 13-3. Síntesis de 6-(fluorometil)-12-hidroxi-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida **(194-3):**

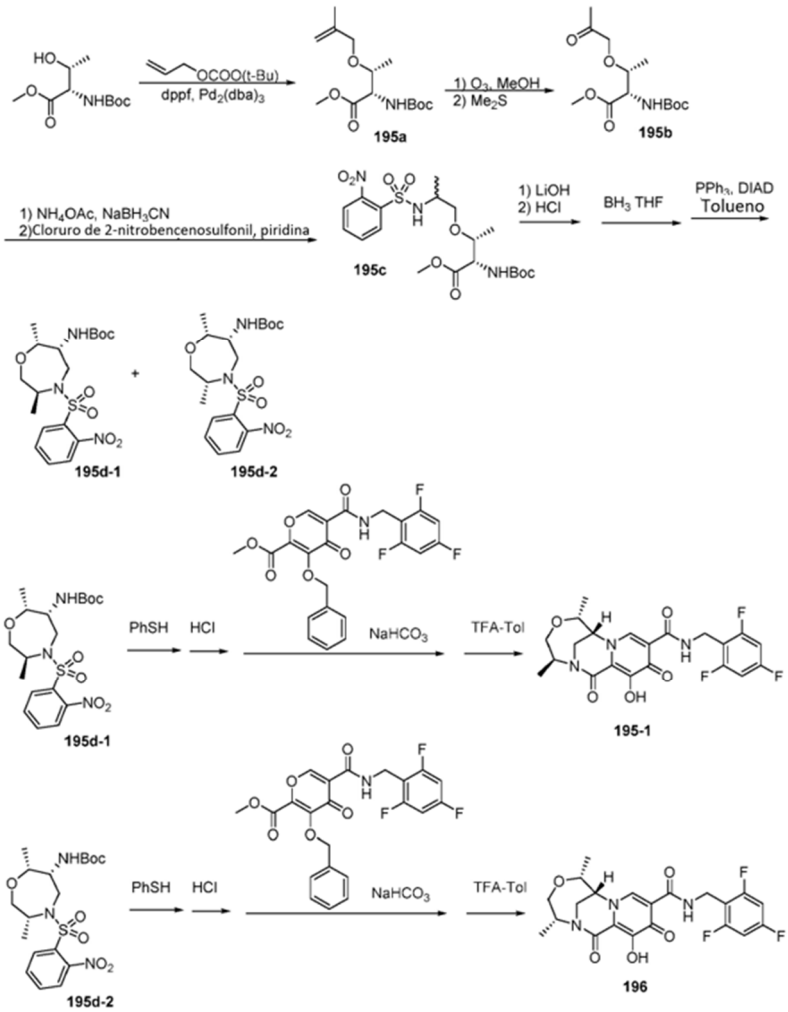
[1090] El compuesto del título se preparó de manera similar a 6,12-dihidroxi-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida **(11)** excepto utilizando 12-(benciloxi)-6-(fluorometil)-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida **(194-I-P3)** en lugar de 12-(benciloxi)-6-hidroxi-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (**10a)**. EM (*m/z)*: 454,24 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,37 (s, 1H), 8,50 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 6,69 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 4,71-4,33 (m, 6H), 4,05 - 3,84 (m, 1H), 3,77 -3,50 (m, 1H), 3,03 (ddd, J = 13,9, 8,9, 5,5 Hz, 1H), 2,31-1,36 (m, 5H).

Paso 13-4. Síntesis de 6-(fluorometil)-12-hidroxi-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida **(194-4):**

[1091] El compuesto del título se preparó de manera similar a la 6,12-dihidroxi-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida **(11)** excepto el uso de 12-(benciloxi)-6-(fluorometil)-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida **(194-I-P4)** en lugar de 12-(benciloxi)-6-hidroxi-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (**10a)**. EM (*m/z)*: ^1H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,45 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 6,89 - 6,38 (m, 2H), 4,82 - 4,54 (m, 3H), 4,54 - 4,24 (m, 2H), 4,19 -3,85 (m, 2H), 3,56 (dd, J = 14,7, 1,7 Hz, 1H), 3,24 (dd, J = 13,7, 8,0 Hz, 1H), 2,41-2,22 (m, 2H), 2,02-1,77 (m, 1H), 1,63 (dd, J = 15,4, 7,0 Hz, 1H), 1,23 - 0,90 (m, 1H).

Ejemplo 192: (3S,6R,7R)-12-hidroxi-3,6-dimetil-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,3,4,6,7,11-hexahidro-2,7-metanopirido[1,2-d][1,4,7]oxadiazonina-10-carboxamida (195):

[1092]



Síntesis de N-(terc-butoxicarbonil)-O-(2-metilalil)-L-treoninato de metilo **(195a):**

[1093] Se desgasificó una solución de L-Boc-Thr-OMe (703,2 mg, 3,01 mmol) y carbonato de 2-metilalilo de terc-butilo (1039 mg, 6,03 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) colocando al vacío y rellenando con N_2 (33). A esta solución se añadieron 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (335,3 mg, 0,605 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (278,3 mg, 0,304 mmol) y se desgasificó de nuevo antes de calentar a 55 °C. Después de 1,5 h, la mezcla de reacción se enfrió a ta y se filtró para eliminar cualquier material insoluble. El filtrado se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 0-25 % en hexano para obtener el producto. EM *(m/z)* 188,15 $[M+H-C_4H_8]^+$.

Síntesis de N-(terc-butoxicarbonil)-O-(2-oxopropil)-L-treoninato de metilo **(195b):**

[1094] Una solución de N-(terc-butoxicarbonil)-O-(2-metilalilo)-de metilo Se agitó L-treonato (**195a)** (672,9 mg, 2,34 mmol) en metanol (30 ml) a -78 °C mientras se burbujeaba ozono hasta que apareció un color azul. Después de que apareció el color azul, se añadió Me_2S (10 ml) y la mezcla de reacción se calentó a ta y se agitó durante 3 h. La solución resultante se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 20-80% en hexano hasta el producto. EM *(m/z)* 312,11 $[M+Na]^+$. Síntesis de N-(terc-butoxicarbonil)-O-(2-((2-nitrofenil)sulfonamido)propil)-L-treonato de metilo (**195c)**:

[1095] Una solución de N-(terc-butoxicarbonil)-O-(2-oxopropil)-L-treonato de metilo (**195b)** (638,6 mg, 2,21 mmol) y acetato de amonio (1033,5 mg, 13,4 mmol) en metanol (3,3 ml) se agitó a temperatura ambiente como cianoborohidruro de sodio (134,3 mg, 2,14 mmol) fue añadido. La reacción se agitó a ta durante 2 h. Después de concentrar la mezcla de reacción, el residuo se disolvió en un poco de agua (20 mL), se acidificó con HCl 1 N (~1 mL) y luego se diluyó con Na_2CO_3 al 5 % (20 mL) antes de extraer el producto con diclorometano (3 3 40ml). Los extractos se combinaron, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron.

[1096] El residuo se disolvió en piridina (6,5 ml) y se agitó a temperatura ambiente mientras se añadía cloruro de 2-nitrobencenosulfonilo (514,7 mg, 2,32 mmol). Después de 30 min a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró para eliminar la mayor parte del exceso de piridina. Después, el residuo se disolvió en acetato de etilo (~50 ml) y se lavó con solución ac. solución de ácido cítrico, la fracción acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 mL x l). Las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 30-70 % en hexano para obtener N-(terc-butoxicarbonil)-O-(2-((2-nitrofenil)sulfonamido)propil)-L-treoninato de metilo **(195c):** EM *(m/z)* 498,06 $[M+Na]^+$.

Síntesis de ((3S,4S,7S)-4,7-dimetil-1-((2-nitrofenil)sulfonil)azepan-3-il)carbamato de *terc*-butilo **(195d-1)** y ((3S,4S, 7R)-4,7-dimetil-1-((2-nitrofenil)sulfonil)azepan-3-il)carbamato de terc-butilo **(195d-2):**

[1097] Una solución de metil N-(terc-butoxicarbonil)-O-(2-((2-nitrofenil)sulfonamido)propil)-L-treonato **(195c)** (407,9 mg, 0,858 mmol) en metanol (4,3 ml) y tetrahidrofurano (4,3 ml) se agitó a ta como hidróxido de litio 1 N (4,3 ml)) fue añadido. Después de 18 h a ta, la mezcla de reacción se concentró para eliminar la mayor parte del disolvente orgánico y se acidificó mediante la adición de HCl 1 N (4,3 ml), antes de extraer el producto con acetato de etilo (~25 mL x 2). Después de lavar los extractos con salmuera (~25 mL x l), las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron para obtener un ácido bruto.

[1098] El ácido bruto en tetrahidrofurano (2 ml) se agitó a 0 °C mientras se añadía complejo de borano tetrahidrofurano 1 M (1,1 ml). Después de 5 min, la mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h y se añadió más complejo de borano tetrahidrofurano 1 M (1 ml). Después de 1 h a ta, se añadió otro complejo de tetrahidrofurano de borano 1 M (1 ml) y la mezcla resultante se agitó a ta durante la noche. A la mezcla de reacción se añadió agua (10 ml) para eliminar cualquier exceso de borano, antes de añadir carbonato de potasio (~1 g, 7,25 mmol) y dicarbonato de di-*terc*-butilo (~323 mg, 1,48 mmol) a ta. La mezcla resultante se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con ácido cítrico al 10 % y el producto se extrajo con acetato de etilo (25 ml x 2). Después de lavar los extractos con salmuera (25 ml x 3 l), las dos fracciones se combinaron, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 40%-100% para obtener 207,1 mg (53,9%) de la mezcla diastereómera: EM *(m/z)* 470,07 $[M+Na]^+$.

[1099] Una solución de la mezcla de alcoholes diastereoisómeros (207,1 mg, 0,463 mmol) y trifenilfosfina (213,2 mg, 0,813 mmol) en tolueno (93 mL, 5 mM) se agitó a ta como una solución de azodicarboxilato de diisopropilo (0,14 mL, 0,711 mmol) en tolueno (0,9 ml) durante 45 min. Después de la adición, la solución resultante se agitó durante 1 h a ta. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 10-100 % en hexanos para obtener dos diastereómeros por separado.

195d-1: 68,5 mg (34,5 %): EM *(m/z)* 452,10 $[M+Na]^+$

195d-2: 82,0 mg (41,3 %): EM *(m/z)* 452,05 $[M+Na]^+$

Síntesis de (3S,6R,7R)-12-hidroxi-3,6-dimetil-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,3,4,6,7,11-hexahidro-2,7-metanopirido[1,2-d][1,4,7]oxadiazonina-10-carboxamida **(195-1):**

[1100] Una solución de terc-butilo ((3S,4S,7S)-4,7-dimetil-1-((2-nitrofenil)sulfonil)azepan-3-il)carbamato **(195d-1)** (68,5 mg, 0,15 mmol), carbonato de cesio (104,5 mg, 0,321 mmol) y bencenotiol (43,1 mg, 0,391 mmol) en acetonitrilo (1 ml) se agitó a ta durante 1,5 h. La solución resultante se concentró y el residuo se disolvió en HCl 4 N en **208** 1,4-dioxano (5 ml). Después de 1 h a ta, la solución se concentró y se coevaporó con tolueno una vez.

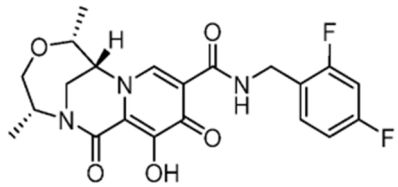
[1101] Una mezcla del residuo anterior, 3-(benciloxi)-4-oxo-5-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-4H-piran-2-carboxilato de metilo, 72,3 mg, 0,162 mmol) y bicarbonato de sodio (69,6 mg, 0,829 mmol) en metanol (8 ml) y agua (2 ml) se agitó a ta durante el fin de semana ya 50 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (25 mL) y el producto se extrajo con acetato de etilo (~20 mL x 2). Los extractos se lavaron con salmuera (20 ml, 3 l), se combinaron, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo 0-15 % de metanol en diclorometano para obtener el producto: EM *(m/z)* 542,10 $[M+H]^+$ **[1102]** A una solución de este producto en tolueno (0,5 mL) se añadió ácido trifluoroacético (4 ml) a ta. Después de agitar durante 2 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió en DMF y se filtró antes de purificarlo mediante HPLC preparativa (columna, Gemini 5um C18 110A, columna LC 100 x 30 mm) eluyendo con acetonitrilo al 15-70 % (0,1 % de TFA) en agua (0,1 % de TFA) durante 20 min.) La fracción que contenía el producto se liofilizó para obtener el compuesto del título: EM *(m/z)* 452,13 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, acetonitrilo-d_3) δ 10,30 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 6,92 - 6,75 (m, 2H), 4,60 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 4,27 (q, J = 1,9 Hz, 1H), 4,03 -3,94 (m, 2H), 3,85 (dd, J = 11,3, 7,2 Hz, 1H), 3,75 (h, J = 6,8 Hz, 1H), 3,64 (dd, J = 11,3, 7,2 Hz, 1H), 3,48 (dd, J = 15,0, 2,3 Hz, 1H), 1,64 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,11 (d, J = 6,5 Hz, 3H). ^{19}F RMN (376 MHz, acetonitrilo d_3) δ -77,37, -111,15 (tt, J = 9,0, 6,1 Hz), -113,86 (t, J = 7,2 Hz).

Ejemplo 193: Síntesis de (3R,6R,7R)-12-hidroxi-3,6-dimetil-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,3,4,6,7,11-hexahidro-2,7-metanopirido[1,2-d][1,4,7]oxadiazonina-10-carboxamida (196):

[1103] El compuesto del título se sintetizó de manera similar a (3S,6R,7R)-12-hidroxi-3,6-dimetil-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,3,4,6,7,11-hexahidro-2,7-metanopirido[1,2-d][1,4,7]oxadiazonina-10-carboxamida **(195)** excepto el uso de terc-butilo ((3S,4S,7R)-4,7-dimetil-1-((2-nitrofenil)sulfonilo)azepan-3-il)carbamato **(195d-2)** en lugar de ((3S,4S,7S)-4,7-dimetil-1-((2-nitrofenil)sulfonil)azepan-3-il)carbamato de terc-butilo **(195d-1):** EM *(m/z)* 452,12 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, acetonitrilo-d_3) δ 10,37 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 6,92 - 6,76 (m, 2H), 4,74 (dp, J = 10,6, 6,8 Hz, 1H), 4,59 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,30 (q, J = 2,6 Hz, 1H), 4,08 (dd, J = 12,9, 6,8 Hz, 1H), 3,89 (qd, J = 6,5, 2,7 Hz, 1H), 3,80 (dd, J = 15,3, 2,0 Hz, 1H), 3,74 (dd, J = 15,3, 2,8 Hz, 1H), 3,18 (dd, J = 12,9, 10,5 Hz, 1H), 1,15 (d, J = 6,8 Hz), 3H), 1,01 (d, J = 6,5 Hz, 3H). ^{19}F RMN (376 MHz, acetonitrilo-d_3) δ -77,36, -111,20 (ddd, J = 15,2, 9,1, 6,1 Hz), -113,88 (p, J = 7,6 Hz).

Ejemplo 194: Preparación de (3R,6R,7R)-N-(2,4-difluorobencil)-12-hidroxi-3,6-dimetil-1,11-dioxo-1,3,4,6,7,11-hexahidro-2,7-metanopirido[1,2-d][1,4,7]oxadiazonina-10-carboxamida (197):

[1104]



[1105] El compuesto del título se sintetizó de manera similar a (3R, 6R,7R)-12-hidroxi-3,6-dimetil-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,3,4,6,7,11-hexahidro-2,7-metanopirido[1,2-d][1,4,7]oxadiazonina-10-carboxamida **(196)** usando 3-(benciloxi)-5-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-4-oxo-4H-pirano-2-carboxilato de metilo: EM *(m/z)* 434,16 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, acetonitrilo-d_3) δ 10,37 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,41 (td, J = 9,2, 8,8,6,4 Hz, 1H), 7,01 - 6,85 (m, 2H), 4,75 (dp, J = 10,5, 6,8 Hz, 1H), 4,58 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,34 (q, J = 2,6 Hz, 1H), 4,09 (dd, J = 12,9, 6,8 Hz, 1H)), 3,90 (qd, J = 6,4, 2,7 Hz, 1H), 3,86 -3,65 (m, 2H), 3,19 (dd, J = 12,9, 10,6 Hz, 1H), 1,16 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,02 (d, J = 6,5 Hz, 3H). ^{19}F RMN (376 MHz, acetonitrilo-d_3) δ -77,34, -114,05 (ddd, J = 15,6,8,8,6,9 Hz), -116,43 - -116,70 (m).

Ejemplo 195: Ensayo antiviral y de citotoxicidad del VIH MT-4

Ensayo antiviral en células MT-4

[1106] Los compuestos se probaron en un formato de ensayo de 384 pocillos de alto rendimiento para determinar su capacidad para inhibir la replicación del VIH-1 (IIIB) en células MT-4. Los compuestos se diluyeron en serie (1:3) en DMSO en placas de polipropileno de 384 pocillos y luego se diluyeron 200 veces en medios RPMI completos (10 % FBS, 1 % P/S) usando el dispensador acústico Biotek Micro Flow y Labcyte ECHO. Cada placa contenía hasta 8 compuestos de ensayo, con controles negativos (sin control de fármaco) y controles positivos de AZT 5 mM. Se preinfectaron células MT-4 con 10 µl de RPMI (simulado infectado) o con una dilución 1:250 nueva de solución concentrada de virus HIV-1 IIIB. Las células MT-4 infectadas y no infectadas se diluyeron adicionalmente en medios RPMI completos y se agregaron a cada

placa usando un dispensador Micro Flow. Después de 5 días de incubación en una incubadora humidificada y con temperatura controlada (37 °C), se añadió Cell Titer Glo (Promega) a las placas de ensayo y se leyó la quimioluminiscencia usando un lector de placas Envision. Los valores de CE_{50} se definieron como la concentración del compuesto que causa una disminución del 50 % en la señal de luminiscencia y se calcularon utilizando un modelo de dosis-respuesta sigmoidal para generar ajustes de curva.

Ensayo de citotoxicidad en células MT-4

[1107] Los ensayos se realizaron como antes excepto que se añadieron células MT-4 no infectadas a cada pocillo que contenía el compuesto de ensayo. Además, se añadió puromicina 10 mM a la última columna de cada placa de ensayo para evaluar el nivel básico de citotoxicidad.

Ejemplo 196: Ensayo indicador antiviral de cambio de suero MT-4 de VIH

[1108] Para cuantificar la cantidad de proteína que se une al suero humano, los compuestos se diluyeron en serie (1:3) en DMSO y se transfirieron acústicamente a placas de ensayo de 384 pocillos mediante un Labcyte ECHO robot. Cada placa contenía hasta 8 compuestos de prueba, incluidos controles negativos y positivos (DMSO, AZT 5 µM, respectivamente). Las placas de ensayo se prepararon por duplicado y se analizaron en CCM (medio de cultivo celular) o HS/CCM (suero humano/medio de cultivo celular). Las células MT-4 se preinfectaron primero con el virus reportero pLai RLuc durante 2 h a 37 °C, luego se diluyeron más en CCM (medio RPMI, 10 % FBS, 1 % P/S) o HS/CCM (medio RPMI, 10 % FBS, 50 % HS, 1 % P/S), y posteriormente se añadió a cada placa usando un dispensador Biotek Micro Flow. Después de una incubación de 72 h en una incubadora humidificada y con temperatura controlada (37 °C), se añadió Renilla Glo (Promega) a todas las placas de ensayo y se leyó la quimioluminiscencia utilizando un lector de placas Envision. Los valores de CE_{50} se definieron como la concentración del compuesto que causa una disminución del 50 % en la señal de luminiscencia y se calcularon utilizando un modelo de dosis-respuesta sigmoidal para generar ajustes de curva. Para determinar la cantidad de unión a proteínas, se calcularon los cambios de veces de CE_{50} (o cambios de CE_{50}) dividiendo CE_{50} (HS/CCM)/CE_{50} (CCM).

[1109] Los compuestos de la presente divulgación demuestran actividad antiviral en este ensayo como se muestra en la **Tabla 1** a continuación. Por consiguiente, los compuestos de las formas de realización descritas en el presente documento pueden ser útiles para tratar la proliferación del virus VIH, tratar el SIDA o retrasar la aparición de los síntomas del SIDA o ARC.

Tabla 1

Nº compuesto	CE_{50} (nM)	CC_{50} (nM)	Suero Antiviral Shift RLuc		
			MCP	50% SA	Cambio CE_{50}
1-1	16,5	>50000	3,64	4,85	1,3
1-2	5,7	20721	1,37	13,91	10,2
***rac* -1**	3,9	>47853	N / A	N / A	
2	3,4	>47845	N / A	N / A	
3-1	4,2	>40240	0,85	71,52	84,4
3-2	5,4	>43345	1,60	3,86	2,4
4-1	6,4	23325	N / A	N / A	
4-2	4,8	10679	1,11	4,36	3,9
5-1	2	11077	0,235	1,24	5,3
5-2	2,9	19470	0,72	142,04	196,5
6	19,9	25381	N / A	N / A	
7	1,4	8807	0,28	1,47	5,2
8	1,5	20756	0,41	1,41	3,4
9	1,8	6606	0,33	1,684	5,1
10-1	3,2	37062	1,02	1141,8	1116,1
10-2	1	16065	0,27	5,04	18,7
11	7,2	>50000	N / A	N / A	
12	4,1	>50000	N / A	N / A	
13	1,3	17176	N / A	N / A	
14-1	3	22209	0,79	1,88	2,4
14-2	2,7	19928	0,5665	0,4138	0,7
15-1	1,7	18338	0,32	11,59	35,9
15-2	1,4	15304	0,29	4,32	15,1
16-1	2,1	14374	0,25	3,22	13,1
16-2	5,3	36178	0,85	82,5	97,1
17-1a	1,5	12903	N / A	N / A	

(Continuación)

Nº compuesto	CE_{50} (nM)	CC_{50} (nM)	Suero Antiviral Shift RLuc		
			MCP	50% SA	Cambio CE_{50}
17-1b	1,2	10866	0,26	3,10	11,9
17-2b	1,2	10985	0,31	101,43	326,4
18	1,4	29387	N / A	N / A	
19	4	>50000	1,21	4,35	3,6
20	5,6	37193	1,83	33,44	18,3
21	21,4	10516	N / A	N / A	
22	16,2	11026	2,6393	359,8344	136,3
23	59,9	11980	N / A	N / A	
24	27,3	13791	N / A	N / A	
24-1	10,3	13564	N / A	N / A	
25	1,7	12551	0,1908	1,9216	10,1
25-1	1,3	11509	0,42	36,56	87,8
25-2	1,463	10839	0,285	1,142	4,007
26-1	1,4	15922	0,354	33,447	94,483
26-2	1,315	14384	0,353	2,29	6,484
27	> 100	10928	N / A	N / A	
28	13,5	>50000	N / A	N / A	
29	7	>50000	N / A	N / A	
30	6,9	1655	N / A	N / A	
31	> 100	>50000	N / A	N / A	
32	> 100	>50000	N / A	N / A	
33	7	>50000	N / A	N / A	
34	3,3	16352	2,06	9,56	4,6
35	1,5	4964	0,4235	44,379	104,8
36	2	17682	0,9168	7,16	7,8
37-1	21,4	10516	N / A	N / A	
37-2	1,2	12932	N / A	N / A	
38-1	16,3	11026	2,64	359,83	136,3
38-2	0,93	12819	N / A	N / A	
40-1	4,2	10966	0,784	15,2	19,4
40-2	1,3	10429	0,2565	1,104	4,3
41-1	1,6	15600	0,335	6,642	19,8
41-2	1,4	14327	0,26	0,968	3,7
42-1	1,6	7491	0,28	1,343	4,8
43-1	41,5029	8095,09	4,3509	146,894	33,762
43-2	1,5656	9153,77	0,2888	0,6471	2,241
44-1	1,7143	10675,1	0,6771	2,3294	3,440
44-2	2,3584	15093,6	0,2639	36,7682	139,326
45-1	1,66	6896,98	0,3592	2,5622	7,133
45-2	30,2907	8893,66	N / A	N / A	
46-1	90,1808	9243,32	N / A	N / A	
46-2	1,4061	12461,7	0,2038	2,9056	14,257
47-1	4,9335	11069	0,6818	25,7126	37,713
47-2	1,1557	8719,43	0,2475	1,0146	4,099
48-1	>33,9968	>13825,5	N / A	N / A	
48-2	2,3814	17623,5	0,3576	1,5217	4,255
49-1	36,4791	>15749,7	N / A	N / A	
49-2	2,3763	7198,79	0,2017	1,1149	5,528
50-1	1,3936	>13523,5	0,265	0,9483	3,578
50-2	32,4997	32295,8	N / A	N / A	
51	1,1661	4394,79	0,2148	2,1426	9,975
52-1	2,1501	13106,8	0,2451	6,1848	25,234
52-2	1,6848	5840,28	0,3836	2,1863	5,699
52-3	3,0542	15511,9	0,5886	114,386	194,336
52-4	1,3294	10251,2	0,2185	7,5383	34,500
53-1	2,1319	13201,3	0,5412	6,1285	11,324

(Continuación)

Nº compuesto	CE_{50} (nM)	CC_{50} (nM)	Suero Antiviral Shift RLuc		
			MCP	50% SA	Cambio CE_{50}
53-2	6,1991	28411,9	1,5767	2,2704	1,440
53-3	1,9369	11225,7	0,2232	75,2215	337,014
53-4	4,7227	>44439,9	0,6964	18,2792	26,248
54	35,9773	1461,26	N / A	N / A	
55-1	>89,3998	13022,9	N / A	N / A	
55-2	1,7959	7325,14	0,3124	1,318	4,219
56-1	3,9932	>39448	0,9668	1,9124	1,978
56-2	1,8588	17796,6	0,4008	1,0814	2,698
56-3	5,2398	16142,8	0,3121	13,2839	42,563
56-4	8,0928	30483,9	2,1575	15,3982	7,137
57-1	1,2217	6903,94	0,2281	2,357	10,333
57-2	1,7716	8911,35	0,3958	133,192	336,513
58	0,9864	4150,27	0,25	1,674	6,696
59-1	1,5296	14950,9	0,3614	26,4155	73,092
59-2	2,1544	18793,7	0,5467	55,2076	100,983
60-1	1,7688	13875,4	0,4567	1,5982	3,499
60-2	1,9709	14014,7	0,3278	102,119	311,528
60-3	2,2327	14779,9	0,3762	14,7718	39,266
61-1	1,8541	10269,7	0,2057	72,0046	350,047
61-2	2,511	16921,8	0,1425	13,8153	96,949
62	1,271	3460,16	0,2923	4,2163	14,425
63-1	1,697	13831	0,4605	2,1551	4,680
63-2	8,1449	14345	N / A	N / A	
64-1	17,511	14798,4	N / A	N / A	
64-1	1,8112	12304,8	0,3187	3,3134	10,397
65-1	1,729	8803,93	0,2974	28,5257	95,917
65-2	1,662	8818,84	0,3408	3,4706	10,184
66-1	1,759	11138,1	0,2257	20,3357	90,101
66-2	1,6776	10415,4	0,2939	4,5498	15,481
67	2,435	23927	0,4373	1,49	3,407
68	1,2016	3582,46	0,2786	1,173	4,210
69	1,9526	36668,6	0,1991	1,0555	5,301
70	1,4143	13305,3	0,3216	1,3223	4,112
71	2,1381	15023,4	0,3019	1,6648	5,514
72-1	1,5745	9990,49	0,2812	5,3609	19,064
72-2	4,272	12071	0,267	33,9942	127,319
73-1	5,1985	>50000	0,7154	0,897	1,254
73-2	1,8176	23088,5	0,2834	0,9188	3,242
74	1,5209	7282,09	0,4924	13,7527	27,930
75-1	3,7581	15064	0,5954	297,933	500,391
75-2	2,0852	26015,7	0,4731	2,1855	4,620
76	7,9887	23714,2	N / A	N / A	
77	2,1699	15139	0,7625	2,1291	2,792
78	9,5602	>50000	1,9344	3,7613	1,944
79-1	58,5033	>50000	19,4934	23,5172	1,206
79-2	17,6754	>50000	5,3345	6,6114	1,239
80-1	2,2408	10418	0,3479	0,6513	1,872
80-2	5,3482	13431,2	0,6178	7,5443	12,212
81-1	1,9611	23908,4	0,4657	0,6486	1,393
81-2	1,3471	11217,3	0,3037	0,7366	2,425
82-1	20,4772	>50000	4,4991	5,1564	1,146
82-2	9,5667	>50000	2,0893	3,0001	1,436
83-1	39,0323	>50000	8,1859	7,0836	0,865
83-2	12,7625	>50000	2,1459	2,0813	0,970
84	2,0148	37242,9	0,4269	1,3577	3,180
85-1	5,6415	>49893,8	1,0561	1,5656	1,482

(Continuación)

Nº compuesto	CE_{50} (nM)	CC_{50} (nM)	Suero Antiviral Shift RLuc		
			MCP	50% SA	Cambio CE_{50}
85-2	5,8471	>49303,7	N / A	N / A	
86-1	27,0189	>30284,7	N / A	N / A	
86-2	1,1029	13670,1	0,2624	0,4997	1,904
87-1	6,087	>50000	N / A	N / A	
87-2	1,7405	>50000	N / A	N / A	
88	1,6118	>23363,4	0,2689	1,6221	6,032
89	2,3821	>47882,8	0,6695	4,3871	6,553
90-1	24,1091	>32641,1	N / A	N / A	
90-2	2,4192	>20829	0,361	1,2158	3,368
91	23,2445	>50000	N / A	N / A	
92-1	535,14	>50000	N / A	N / A	
92-2	2,0073	>39254,4	0,309	0,7718	2,498
93	2,2394	>40448	0,462	1,5453	3,345
94	1,1501	13696,6	0,4106	1,7331	4,221
95	31,5104	>50000	5,1827	4,8359	0,933
96	18,1014	>50000	3,0937	3,3317	1,077
97-1	2,8464	6060,22	N / A	N / A	
97-2	6,0509	16260	N / A	N / A	
98	1,2675	14265,2	0,2843	19,248	67,703
99-1	1,5281	>22228,6	N / A	N / A	
99-2	3,021	>23444,8	N / A	N / A	
100	1,5795	9442,24	0,6311	1,775	2,813
101	1,5175	19491	0,2198	1,617	7,357
102	37,5089	>50000	N / A	N / A	
103-1	8,9698	>50000	N / A	N / A	
103-2	9,2042	>50000	N / A	N / A	
104-1	1,479	11939,9	0,3228	1,9889	6,161
104-2	35,3472	13969,1	N / A	N / A	
105	1,899	22298,7	N / A	N / A	
106	2,3221	6844,95	N / A	N / A	
107-1	15,1187	>50000	N / A	N / A	
107-2	12,1483	>50000	N / A	N / A	
108-1	0,9969	16138,7	0,1998	1,3121	6,567
108-2	0,9175	11845,4	0,3349	1,5468	4,619
109-1	1,8113	11327,4	0,5269	50,7701	96,356
109-2	1,4698	11818,7	0,2359	4,3422	18,407
110-1	1,9954	9868,68	0,3228	2,747	8,510
110-2	30,4848	6332,17	4,8116	53,7139	11,163
111-1	2,0089	5912,44	0,447	7,1154	15,918
111-2	56,851	9940,86	N / A	N / A	
112	0,7118	8028,02	0,182	27,8338	152,933
113	1,4222	16935,5	0,514	0,6202	1,207
114	2,2672	30489	0,7168	1,0436	1,456
115-1	1,4845	12153,2	0,2714	0,7128	2,626
115-2	2,5788	28067,8	N / A	N / A	
116-1	1,2026	16262,2	0,2683	1,3691	5,103
116-2	1,6357	9680,88	N / A	N / A	
117-1	1,9335	13268,3	0,3301	7,166	21,709
117-2	3,5287	15724,1	0,6029	1267,17	2101,791
118-1	0,7901	11522,9	0,2961	0,8808	2,975
118-2	1,1698	11582,2	0,2494	0,5069	2,032
119-1	1,4988	15186	0,4315	62,3024	144,386
119-2	1,983	8483,29	0,5243	86,2519	164,509
120-1	3,5357	8986,12	0,3707	4,9645	13,392
120-2	>59,3595	11062,5	14,0291	238,69	17,014
121	1,7604	24771	0,235	0,505	2,149

(Continuación)

Nº compuesto	CE_{50} (nM)	CC_{50} (nM)	Suero Antiviral Shift RLuc		
			MCP	50% SA	Cambio CE_{50}
122-1	2,5734	4735,96	0,5341	4,7769	8,944
122-2	14,4383	4770,25	3,7701	298,119	79,075
123-1	2,0494	13672,6	0,3156	3,674	11,641
123-2	1,9315	14557	0,2446	440,282	1800,008
124	2,7895	15437,2	N / A	N / A	
125	2,948	10204,6	0,3284	1,9723	6,006
126	4,7536	15442	N / A	N / A	
127-1	1,378	5634,36	0,3244	2,9319	9,038
127-2	3,9334	13694,7	N / A	N / A	
128-1	2,1461	>47213	0,763	7,6094	9,973
128-2	7,3666	>50000	N / A	N / A	
129	1,5298	7439,4	0,3086	4,2136	13,654
130-1	1,5289	12157	0,2134	4,1657	19,521
130-2	N / A	N / A			
131	1,6815	10195,9	0,2502	10,9846	43,903
132-1	8,8316	>50000	N / A	N / A	
132-2	2,783	25724,3	N / A	N / A	
132-3	2,1399	24111,3	N / A	N / A	
133	0,5333	1,6556	3,104		
134-1	3,2852	16241,4	N / A	N / A	
134-2	5,7021	10640,8	N / A	N / A	
135-1	3,3583	>50000	N / A	N / A	
135-2	4,7742	>50000	N / A	N / A	
136-1	39,8746	12419	N / A	N / A	
136-2	1,552	6545,11	0,3924	5,7141	14,562
137-1	2,6342	14729,8	0,1842	0,7073	3,840
137-2	2,0207	20664	0,1819	0,8205	4,511
138	3,1738	5018,92	0,7077	8,7019	12,296
139-1	14,8201	>50000	3,9339	84,3485	21,441
139-2	9,1146	>50000	N / A	N / A	
140-1	24,0951	14626,6	N / A	N / A	
140-2	1,9245	5230,63	0,3472	22,3881	64,482
141	>100	>50000	29,6111	198,922	6,718
142-1	1,9701	8415,1	0,3544	1,18	3,330
142-2	1,8664	13574,7	0,3627	2,8081	7,742
143-1	22,6592	>50000	4,749	132,466	27,893
143-2	12,7969	>50000	N / A	N / A	
144-1	1,6536	9179,34	0,2851	2,6289	9,221
144-2	1,9794	13916,8	0,4688	4,4642	9,523
145	0,8221	8849,89	0,2177	0,9196	4,224
146	1,757	>50000	0,2265	1,1178	4,935
147	2,1391	6909,44	0,3752	3,64	9,701
148	1,6707	13841,3	0,1822	6,3387	34,790
149	1,5901	10021,4	0,2549	2,973	11,663
150	1,9813	8487,89	0,1711	4,4132	25,793
151-1	4,2684	14682,7	0,729	1143,52	1568,615
151-2	1,7492	7203,1	0,4402	77,2201	16,402
152	4,0469	12031,9	N / A	N / A	
153	29,7938	5614,41	N / A	N / A	
154-1	1,6409	25708,3	0,2969	4,291	14,453
154-2	1,9412	15228,9	0,3057	7,1366	23,345
155-1	3,0511	39480,7	N / A	N / A	
155-2	4,4293	>41262,5	N / A	N / A	
156	1,7471	13691,7	0,1867	41,3025	221,224
157	5,3621	23691,5	1,6105	5,7498	3,570
158	1,6658	8825,72	0,3062	49,749	162,472
159	3,5226	>43568,6	0,9759	2,5602	2,623

(Continuación)

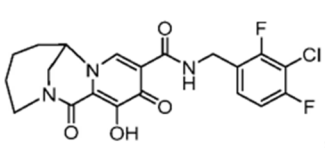
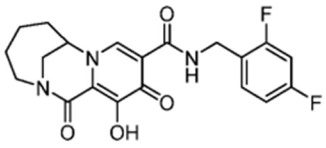
Nº compuesto	CE_{50} (nM)	CC_{50} (nM)	Suero Antiviral Shift RLuc		
			MCP	50% SA	Cambio CE_{50}
160	1,5183	11378,3	0,3682	1,1935	3,241
161	2,1023	4631,34	0,3001	1,015	3,382
162-1	1,1448	16215,6	0,067	11,919	177,9
162-2	2,5844	14355,2	0,118	15,329	129,91
163-1	1,259	20186,2	0,0674	11,9187	176,835
163-2	2,2876	13770,6	0,1183	15,3293	129,580
164	1,208	10399,5	0,3329	13,3338	40,053
165	1,0993	9610,76	0,3511	7,3266	20,868
166	2,499	15575	0,5830	1,625	2,787
167	3,231	18651	N / A	N / A	
168	1,747	13692	0,1870	41,303	220,87
169	1,398	11767	0,3220	2,887	8,966
170	1,21	9862,3	N / A	N / A	
171	0,962	4193,6	0,387	8,497	21,956
172-1	2,4	15614	0,6890	42,748	62,044
172-2	1,471	12813	0,4170	2,615	6,271
173	1,235	12478	0,3630	13,888	38,259
174	1,26	11385	0,3460	58,433	168,88
175	1,287	7743	0,4120	20,934	50,811
176	0,8290	7770,8	0,263	16,736	63,635
177	0,9150	8544,5	0,294	11,072	37,66
178	2,136	16697	0,43	6,559	15,253
179	1,492	13137	0,335	0,803	2,397
180	1,208	10400	0,32	13,537	42,303
181	1,085	9709,9	0,385	7,65	19,87
182	4,256	20352	N / A	N / A	
183	0,869	10477	0,262	5,715	21,813
184	1,038	9432,7	0,311	4,059	13,051
185	3,293	3548,1	0,984	4,876	4,955
186	0,612	11420	0,306	60,179	196,66
187	1,184	10752	0,383	44,043	115
188	1,185	12164	0,421	3,481	8,268
189	1,56	12319	0,411	6,061	14,747
190	1,808	22825	0,434	14,176	32,664
191-1	2,61	11603	0,611	2,693	4,408
191-2	1,44	11828	0,361	1,932	5,352
192	0,913	5572,5	0,252	6,57	26,071
193	N / A	N / A	N / A	N / A	
194-1	1,393	10769	0,683	222,37	325,57
194-2	1,503	10513	0,378	2,992	7,915
194-3	1,276	11481	0,554	139,14	251,16
194-4	1,746	11264	0,397	3,477	8,758
195	1,729	16700	0,441	10,448	23,692
196	2,08	25856	0,469	14,315	30,522
197	1,49	22379	0,589	8,35	14,177
NA: no probado					

[1110] Los datos de la **Tabla 1** representan un promedio a lo largo del tiempo de cada ensayo para cada compuesto. Para ciertos compuestos, se han realizado múltiples ensayos.

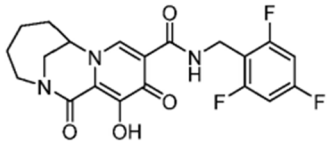
[1111] De lo anterior se apreciará que, aunque se han descrito formas de realización específicas en este documento con fines ilustrativos, se pueden realizar varias modificaciones sin desviarse del alcance de la divulgación. En consecuencia, la descripción no está limitada excepto por las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula:

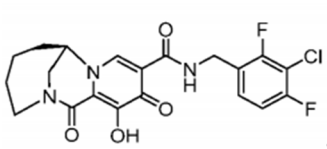
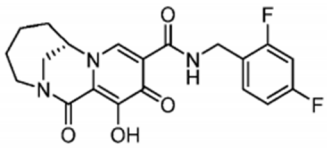
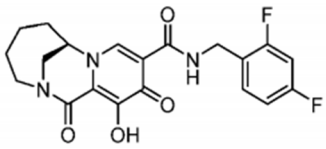

,

,

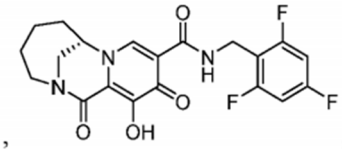
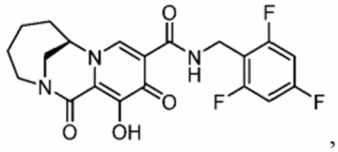
o


,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

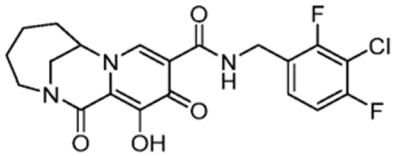
2. Un compuesto de la reivindicación 1 que tiene la fórmula:


,

,



, or

,

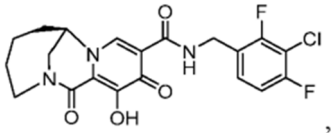
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. Un compuesto de la reivindicación 1 que tiene la fórmula:


,

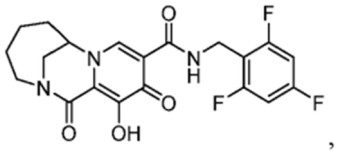
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. Un compuesto de la reivindicación 1 que tiene la fórmula:


,

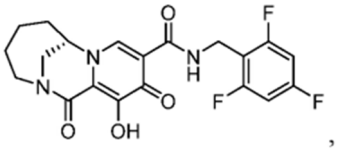
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. Un compuesto de la reivindicación 1 que tiene la fórmula:



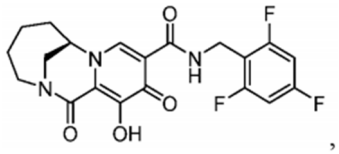
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. Un compuesto de la reivindicación 1 que tiene la fórmula:



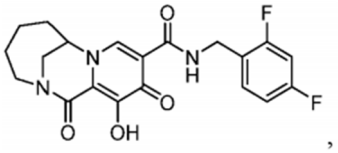
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. Un compuesto de la reivindicación 1 que tiene la fórmula:



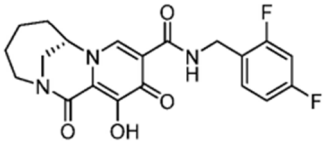
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. Un compuesto de la reivindicación 1 que tiene la fórmula:



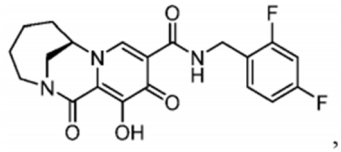
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. Un compuesto de la reivindicación 1 que tiene la fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. Un compuesto de la reivindicación 1 que tiene la fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

12. La composición farmacéutica de la reivindicación 11, que comprende además:

(i) uno, dos, tres o cuatro agentes terapéuticos adicionales;
(ii) uno, dos, tres o cuatro agentes terapéuticos adicionales, en los que el agente o agentes terapéuticos adicionales son agentes anti-VIH;
(iii) uno, dos, tres o cuatro agentes terapéuticos adicionales, en los que el agente o agentes terapéuticos adicionales son inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleósidos o no nucleótidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores nucleósidos o nucleótidos de la transcriptasa inversa del VIH, VIH inhibidores de la cápside, inhibidores de gp41, inhibidores de CXCR4, inhibidores de gp120, inhibidores de CCR5, agentes de inversión de latencia, inhibidores de la polimerización de la cápside, bNAb de VIH, agonistas de TLR7, potenciadores farmacocinéticos, otros fármacos para tratar el VIH o combinaciones de los mismos; o
(iv) uno, dos, tres o cuatro agentes terapéuticos adicionales, en los que el agente o agentes terapéuticos adicionales son abacavir, tenofovir alafenamida, tenofovir disoproxilo, N-((*S)*-1-(3-(4-cloro-3-(metilsulfonamido)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-indazol-7-il)-6-(3-metil-3-(metilsulfonil)but-1-in-1-il)piridina-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3b*S*,4a*R)*-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1*H*-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

13. La composición farmacéutica de la reivindicación 11 o 12, en la que la composición farmacéutica es para administración oral o parenteral.

14. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de las reivindicaciones 1-10 para uso en un método para tratar una infección por VIH en un ser humano que tiene o está en riesgo de tener la infección, comprendiendo el método administrar al ser humano una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso de la reivindicación 14, que comprende además:

(i) administrar al ser humano una cantidad terapéuticamente eficaz de uno, dos, tres o cuatro agentes terapéuticos adicionales;
(ii) administrar al ser humano una cantidad terapéuticamente eficaz de uno, dos, tres o cuatro agentes terapéuticos adicionales, en el que el agente o agentes terapéuticos adicionales son agentes anti-VIH;
(iii) administrar al ser humano una cantidad terapéuticamente eficaz de uno, dos, tres o cuatro agentes terapéuticos adicionales, en el que el agente o agentes terapéuticos adicionales son inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleósidos o no nucleótidos de la transcriptasa inversa del VIH, VIH inhibidores nucleósidos o nucleótidos de la transcriptasa inversa, inhibidores de la cápside del VIH, inhibidores de gp41, inhibidores de CXCR4, inhibidores de gp120, inhibidores de CCR5, agentes reversores de latencia, inhibidores de la polimerización de la cápside, bNAb de VIH, agonistas de TLR7, potenciadores farmacocinéticos, otros fármacos para tratar el VIH o combinaciones de los mismos ; o
(iv) administrar al ser humano una cantidad terapéuticamente eficaz de uno, dos, tres o cuatro agentes terapéuticos adicionales, en el que el agente o agentes terapéuticos adicionales son abacavir, tenofovir alafenamida, tenofovir disoproxilo, N-((*S)*-1-(3-(4-cloro-3-(metilsulfonamido)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-indazol-7-il)-6-(3-metil-3-(metilsulfonil)but-1-in-1-il)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3b*S*,4a*R)*-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1*H*-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

16. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso de la reivindicación 14 o 15, en el que la administración es oral, intravenosa, subcutánea o intramuscular.