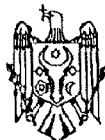




MD 4754 B1 2021.05.31

REPUBLICA MOLDOVA

(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală(11) **4754** (13) **B1**(51) Int.Cl: C07D 471/04 (2006.01)
C07D 471/14 (2006.01)
C07D 471/22 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 498/14 (2006.01)
A61K 31/498 (2006.01)
A61K 31/529 (2006.01)
A61P 31/18 (2006.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE

In termen de 6 luni de la data publicării mențiunii privind hotărârea de acordare a brevetului de invenție, orice persoană poate face opoziție la acordarea brevetului

(21) Nr. depozit: a 2017 0067
(22) Data depozit: 2013.12.19(31) Nr.: 61/745375; 61/788397; 61/845803
(32) Data: 2012.12.21; 2013.03.15; 2013.07.12
(33) Țara: US; US; US
(41) Data publicării cererii:
2017.09.30, BOPI nr. 9/2017(45) Data publicării hotărârii de
acordare a brevetului:
2021.05.31, BOPI nr. 5/2021(62) Divizată din cererea:
Nr.: a 2015 0064 Data: 2013.12.19

(85) 2015.07.13

(86) PCT/US2013/076367, 2013.12.19

(87) WO 2014/100323 A1, 2014.06.26

(71) Solicitant: GILEAD SCIENCES, INC., US

(72) Inventatori: JIN Haolun, US; LAZERWITH Scott E., US; TREJO MARTIN Teresa Alejandra, US; BACON Elizabeth M., US; COTTELL Jeromy J., US; CAI Zhenhong R., US; PYUN Hyung-Jung, US; MORGANELLI Philip Anthony, US; JI Mingzhe, US; TAYLOR James G., US; CHEN Xiaowu, US; MISH Michael R., US; DESAI Manoj C., US

(73) Titular: GILEAD SCIENCES, INC., US

(74) Mandatar autorizat: CORCODEL Angela

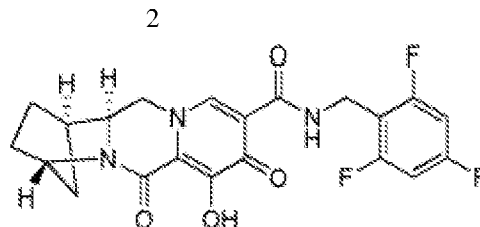
(54) Compuși policiclici de carbamoilpiridonă și utilizarea lor farmaceutică

(57) Rezumat:

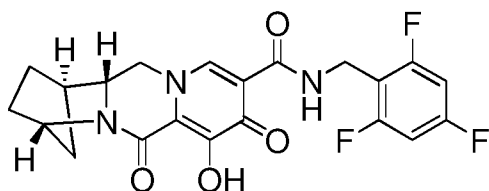
1

Invenția se referă la compuși, compoziții farmaceutice și la o metodă de tratament al infecției cu virusul imunodeficienței umane (HIV).

Conform invenției, se revendică noi compuși policiclici de carbamoilpiridonă cu următoarele structuri:



MD 4754 B1 2021.05.31



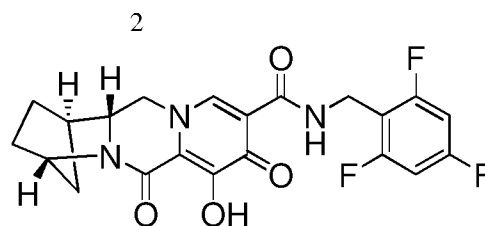
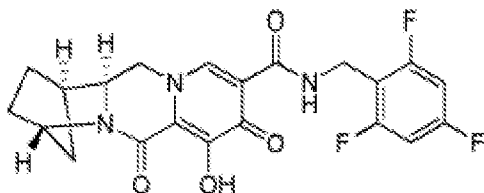
sau sărurile acceptabile farmaceutic ale acestora. Se revendică, de asemenea, utilizarea acestor compuși în calitate de agenți terapeutici sau profilactici.
Revendicări: 10

(54) Polycyclic-carbamoylpyridone compounds and their pharmaceutical use

(57) Abstract:

Compounds, ¹ pharmaceutical compositions, and methods for the treatment of human immunodeficiency virus (HIV) infection are disclosed.

According to the invention, novel polycyclic carbamoylpyridone compounds having the following structures:



or pharmaceutically acceptable salts thereof are disclosed. Use of such compounds as therapeutic or prophylactic agents is also disclosed.

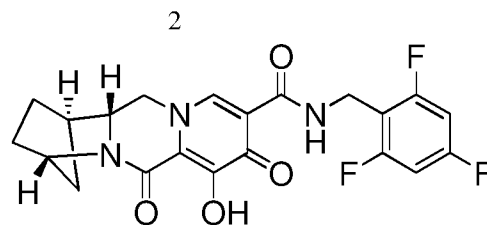
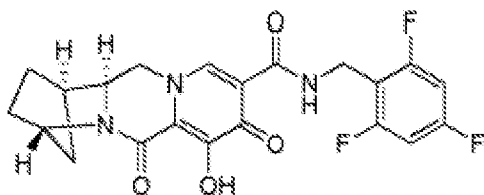
Claims: 10

(54) Полициклические соединения карбамоилпиридоны и их фармацевтическое применение

(57) Реферат:

Изобретение ¹ относится к соединениям, ² фармацевтическим композициям и к методу лечения инфекции вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ).

Согласно изобретению, заявляются новые полициклические соединения карбамоилпиридоны со следующими структурами:



или их фармацевтически приемлемые соли. Также заявляется, использование этих соединений в качестве терапевтических или профилактических агентов.

П. формулы: 10

Descriere:**(Descrierea se publică în varianta redactată de solicitant)**

Compuși, compoziții și metode de tratament al infecției cu virusul imunodeficienței umane (HIV) sunt dezvăluite. În special, noi compuși de carbamoilpiridonă policiclică și metode de obținere a acestora și de utilizare în calitate de agenți terapeutici sau profilactici sunt dezvăluiți.

Infecția cu virusul imunodeficienței umane și bolile conexe sunt o problemă majoră de sănătate publică în toată lumea. Virusul imunodeficienței umane de tip 1 (HIV-1) codifică trei enzime care sunt necesare pentru replicarea virală: revers-transcriptaza, proteaza și integraza. Deși medicamente care vizează revers-transcriptaza și proteaza sunt larg utilizate și și-au arătat eficiența, în special atunci când sunt utilizate în combinație, toxicitatea și dezvoltarea tulpinilor rezistente au limitat utilitatea acestora (Palella, et al. N. Engl. J Med. (1998) 338:853–860; Richman, D.D. Nature (2001) 410:995–1001).

Receptorul X pregnan (PXR) este un receptor nuclear care este unul dintre reglatorii cheie ai enzimelor implicate în metabolismul și eliminarea moleculelor mici din corp. Activarea PXR este cunoscută pentru a regla sau a induce producerea de enzime metabolice, cum ar fi citocromul P450 3A4 (CYP3A4), precum și enzime implicate în transport, precum OATP2 în ficat și intestin (Endocrine Reviews (2002) 23(5):687–702). Când un medicament provoacă reglarea pozitivă a acestor și a altor enzime prin activarea PXR, acest lucru poate reduce absorbția și/sau expunerea unui medicament administrat concomitent, care este susceptibil de a regla pozitiv enzimele. Pentru a reduce riscul acestui tip de interdependență medicamentoasă, este dezirabilă minimizarea activării PXR. Mai mult, se știe că PXR este activat de mai multe clase diferite de molecule (Endocrine Reviews (2002) 23(5):687–702). Astfel pentru medicamente care vor fi administrate concomitent cu alte medicamente, este important să se testeze și să se minimizeze activarea PXR.

S-a identificat că transportorii joacă un rol în farmacocinetica, siguranța și eficacitatea medicamentelor, și anumite interdependențe medicamentoase sunt mediate de către transportori. Vezi, Giacomini CHM, et al. „Membrane transporters in drug development,” Nat.Rev Drug Discov. 9: 215-236, 2010; Zhang L, et al. “Transporter-Mediated Drug-Drug Interactions,” Clin. Pharm. Ther. 89(4):481-484 (2011). Un transportor, transportorul cationic organic 2 (OCT2, SLC22A2), este un membru al superfamiliei transportorilor SLC (solute carrier) și este localizată în principal pe membrana bazolaterală a tubului proximal renal. Se crede că OCT2, împreună cu transportorii 1 și 2-CH de eliminare a toxinelor și medicamentelor exprimați apical (MATE), formează principala cale de secreție cationică în rinichi și s-a arătat că transportă compuși endogeni inclusiv creatinină și xenobiotice inclusiv metformină. Inhibarea OCT2 poate conduce astfel la niveluri crescute de creatinină serică și potențialul de niveluri crescute ale altor substraturi OCT2. Este important, de asemenea, de a testa și de a reduce inhibarea OCT2 a medicamentelor.

Un obiectiv al terapiei antiretrovirale este de a realiza supresiunea virală în pacientul infectat cu HIV. Directivele de tratament publicate de Ministerului Sănătății și Serviciilor Umane al Statele Unite prevăd că realizarea supresiunii virale necesită utilizarea terapiei combinate, adică mai multe medicamente din cel puțin două sau mai multe clase de medicamente. (Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. Available at <http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>. Section accessed March 14, 2013.). În plus, deciziile cu privire la tratamentul pacienților infectați cu HIV sunt complicate atunci când pacientul necesită tratament pentru alte stări medicale (Id. la E-12). Deoarece standardul de îngrijire necesită utilizarea multiplelor diferite medicamente pentru a suprima HIV, precum și pentru a trata alte stări cu care se confruntă pacientul, posibilitatea unei interdependențe medicamentoase este un criteriu pentru selectarea unei scheme a tratamentului medicamentos. Ca atare, există o necesitate de terapii antiretrovirale având un potențial scăzut de interdependențe medicamentoase.

Prin urmare, există o necesitate de noi agenți care inhibă replicarea HIV și care minimizează activarea PXR când se administrează concomitent cu alte medicamente.

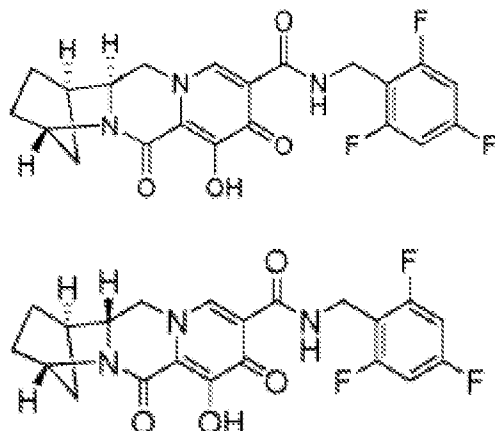
Sursa [1] dezvăluie compuși care au activitate antivirală, în special activitatea de inhibare a integrasei HIV și medicamente care conțin aceleași, în special medicamente HIV, precum și procese și intermediari ai acestora.

Sursa [2] dezvăluie un derivat de pironi și un derivat de piridonă, care sunt intermediari pentru sinteza un medicament anti-gripă, o metodă de producere a aceluiași și o metodă de utilizare a aceluiași.

Prezenta invenție se referă la noi compuși de carbamoilpiridonă policiclică, având activitate antivirală, inclusiv stereoisomeri și săruri acceptabile farmaceutic ale acestora, și

utilizarea unor astfel de compuși în tratamentul infecțiilor cu HIV. Compușii invenției pot fi utilizați pentru a inhiba activitatea integrazei HIV și pot fi utilizați pentru a reduce replicarea HIV.

Prezenta invenție se referă la compuși având următoarele formule:



5

Intr-o altă variantă de realizare, invenția se referă la o compoziție farmaceutică care conține compuși conform invenției, sau stereozomeri sau săruri acceptabile farmaceutic ale acestora, și un purtător, diluant sau excipient acceptabil farmaceutic.

10 Invenția se referă de asemenea la utilizarea unei compoziții farmaceutice astfel cum s-a descris mai sus pentru tratamentul unei infecții HIV într-o ființă umană care are sau prezintă riscul de a avea infecția.

Intr-o altă variantă de realizare, invenția se referă la o metodă de utilizare a unui compus conform invenției în terapie. În particular, invenția se referă la o metodă de tratament al proliferării virusului HIV, de tratament al SIDA sau de întârziere a debutului SIDA sau simptomelor ARC la un mamifer (de exemplu, un om), care cuprinde administrarea la mamifer a unui compus conform invenției sau a unui stereozomer sau a unei sări acceptabile farmaceutic a acestuia, și a unui purtător, diluant sau excipient acceptabil farmaceutic.

20 Intr-o altă variantă de realizare, invenția se referă la utilizarea unui compus conform invenției conform invenției, sau a unei sări acceptabile farmaceutic a acestuia, pentru utilizare în tratamentul unei infecții HIV într-o ființă umană care are sau prezintă riscul de a avea infecția.

Intr-o altă variantă de realizare, invenția se referă la utilizarea unui compus conform invenției conform invenției, sau a unei sări acceptabile farmaceutic a acestuia, pentru utilizarea în fabricarea unui medicament pentru tratamentul unei infecții HIV într-o ființă umană care are sau prezintă riscul de a avea infecția.

25 Intr-o altă variantă de realizare, invenția se referă la un articol de fabricație care conține o compoziție eficientă pentru tratarea unei infecții cu HIV; și un material de ambalare care conține o etichetă care indică faptul că compoziția poate fi utilizată pentru a trata infecția cu HIV. Exemplele de compoziții conțin un compus conform invenției sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

30 Intr-o încă altă variantă de realizare, compusul conform invenției se referă la o utilizare într-o metodă de inhibare a replicării HIV. Metoda constă în expunerea virusului la o cantitate eficientă de compus conform invenției, sau o sare a acestuia, în condiții în care replicarea HIV este inhibată.

35 Intr-o altă variantă de realizare, compusul conform invenției se referă la o utilizare într-o metodă de inhibare a activității enzimei integraze HIV.

Intr-o altă variantă de realizare, invenția se referă la utilizarea unui compus conform invenției, sau a unei sări a acestuia, într-o metodă de inhibare a replicării HIV.

40 Cu excepția cazului în care contextul impune altfel, peste tot parcursul prezentei descrieri și al revendicărilor, cuvântul „a conține” și variațiile acestuia, cum ar fi „conține” și „conținând” vor fi interpretate într-un sens deschis, inclusiv, adică ca „incluzând, dar fără a se limita la”.

45 Referința în această descriere la „o variantă de realizare” sau „variantă de realizare” înseamnă că un element, structură sau caracteristică particulară descrisă în legătură cu varianta de realizare este inclusă în cel puțin o variantă de realizare a prezentei invenții. Astfel, aparițiile frazelor „într-o variantă de realizare” sau „în varianta de realizare” în diferite locuri din această descriere nu sunt neapărat toate referindu-se la aceeași variantă de realizare. Mai mult decât atât,

elementele, structurile sau caracteristicile particulare pot fi combinate în orice manieră adecvată în una sau mai multe variante de realizare.

Invenția dezvăluită în prezentul document intenționează, de asemenea, să cuprindă toți compușii acceptabili farmaceutic conform invenției fiind marcați izotopic prin a avea unul sau mai mulți atomi înlocuiți cu un atom având o masă atomică diferită sau un număr de masă. Exemplele de izotopi care pot fi încorporați în compușii dezvăluiți includ izotopi ai hidrogenului, carbonului, azotului, oxigenului, fosforului, fluorului, clorului și iodului, cum ar fi ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I și ^{125}I , respectiv. Acești compuși marcați cu izotopi radioactivi pot fi utili pentru a ajuta la determinarea sau măsurarea eficienței compușilor, prin caracterizarea, de exemplu, a site-ului sau modului de acțiune, sau legarea afinității la site-ul de acțiune important farmacologic. Anumiți compuși marcați izotopic conform invenției, de exemplu, cei care încorporează un izotop radioactiv, sunt utili în studii de distribuție tisulară a medicamentului și/sau substratului. Izotopii radioactivi tritiu, adică ^3H , și carbon-14, adică ^{14}C , sunt deosebit de utili pentru acest scop în vederea ușurinței de încorporare și un mijloc de detecție.

Substituția cu izotopi mai grei cum ar fi deuteriu, adică ^2H , poate permite anumite avantaje terapeutice care rezultă din stabilitatea metabolică mai mare. De exemplu, *in vivo* timpul de înjumătățire poate crește sau cerințele de dozare pot fi reduse. Astfel, izotopi mai grei pot fi preferați în anumite circumstanțe.

Substituția cu izotopi care emit pozitroni, cum ar fi ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O și ^{13}N , poate fi utilă în studii de Topografie cu Emisie de Pozitroni (PET) pentru examinarea ocupării receptorilor cu substrat. Compușii marcați izotopic conform invenției pot fi obținuți în general prin tehnici convenționale cunoscute specialiștilor în domeniu sau prin procedee analoge celor descrise în Exemplele prezentate mai jos cu ajutorul unui reactiv marcat izotopic adecvat în locul reactivului nemarcat izotopic utilizat anterior.

„Purtător, diluant sau excipient acceptabil farmaceutic” include, fără limitare, orice adjuvant, purtător, excipient, agent de alunecare, agent de îndulcire, diluant, conservant, substanță colorantă/colorant, amplificator de aromă, substanță tensioactivă, agent de umectare, agent de dispersare, agent de suspendare, stabilizator, agent izotonic, solvent sau emulgator care a fost aprobat de către Administrația de Control al Alimentelor și Medicamentelor din Statele Unite ca fiind acceptabil pentru utilizare la oameni sau animale domestice.

„Sare acceptabilă farmaceutic” se referă la o sare a unui compus care este acceptabilă farmaceutic și care posedă (sau poate fi convertită într-o formă care posedă) activitatea farmacologică dorită a Compusului de bază. Exemplele de „săruri acceptabile farmaceutic” ale compușilor descriși în prezentul document includ săruri derivate dintr-o bază corespunzătoare, cum ar fi un metal alcalin (de exemplu, sodiu), un metal alcalino-pământos (de exemplu, magneziu), amoniu și NX_4^+ (în care X este alchil $\text{C}_1\text{--C}_4$). Sărurile acceptabile farmaceutic ale unui atom de azot sau unei grupări amino includ, de exemplu, săruri ale acizilor carboxilici organici, cum sunt acizii acetic, benzoic, camforsulfonic, citric, glucoheptonic, gluconic, lactic, fumaric, tartric, maleic, malonic, malic, mandelic, isetionic, lactobionic, succinic,

2-naptalensulfonic, oleic, palmitic, propionic, stearic și trimetilacetic; acizi sulfonici organici, cum ar fi acizii metansulfonic, etansulfonic, benzensulfonic și p-toluensulfonic; și acizi anorganici, cum ar fi acizii clorhidric, bromhidric, sulfuric, azotic, fosforic și sulfamic. Sărurile acceptabile farmaceutic ale unui compus cu o grupare hidroxilic includ anionul Compusului menționat în combinație cu un cation adecvat cum ar fi Na^+ și NX_4^+ (în care X este independent selectat dintre H sau o grupare alchil $\text{C}_1\text{--C}_4$). Sărurile farmaceutic acceptabile includ, de asemenea, săruri formate atunci când un proton acid prezent în compusul de bază este înlocuit cu fie un ion metalic, de exemplu, un ion de metal alcalin, un ion alcalino-pământos, sau un ion de aluminiu; sau coordonează cu o bază organică, cum ar fi dietanolamina, trietanolamina, N-metilglucamina și altele asemenea. De asemenea, incluse în această definiție sunt săruri de amoniu și de amoniu substituite sau cuaternizate. Liste nelimitative reprezentative de săruri acceptabile farmaceutic pot fi găsite în S.M. Berge et al., J. Farma Sci., 66(1), 1-19 (1977); Remington: The Science and Practice of Pharmacy, R. Hendrickson, ed., 21st edition, Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, (2005), at p. 732, Table 38-5, ambele fiind încorporate în prezentul document prin referință.

Pentru utilizare terapeutică, săruri de ingrediente active ale compușilor descriși în prezentul document vor fi în mod tipic acceptabile farmaceutic, adică acestea vor fi săruri derivate dintr-un acid sau bază acceptabilă fiziologic. Totuși, săruri ale acizilor sau bazelor care nu sunt acceptabile farmaceutic pot fi de asemenea utilizate, de exemplu, în obținerea sau purificarea unui compus cu Formula (I) sau altui compus al invenției. Toate sărurile, indiferent dacă sunt sau nu

derivate dintr-un acid sau o bază acceptabilă fiziologic, intră în domeniul de aplicare al prezentei invenții.

Sărurile metalice obicei se obțin prin reacția hidroxidului de metal cu un compus al acestei invenții. Exemplele de săruri metalice, care sunt astfel obținute, sunt săruri care conțin Li^+ , Na^+ și CH^+ . O sare metalică mai puțin solubilă poate fi precipitată din soluția unei sări mai mult solubile prin adăugarea Compusului metalic adecvat.

În plus, sărurile pot fi formate din adăugarea acidă a unor acizi organici și anorganici, de exemplu, HCl , HBr , H_2SO_4 , H_3PO_4 sau acizi sulfonici organici, la centrul de bază, de obicei amine. În final, trebuie să se înțeleagă că compozițiile din prezentul document conțin compuși dezvoltăți în prezentul document în forma lor neionizată, precum și amfoteră, și combinații cu cantități stoichiometrice de apă ca în hidrați.

Adeea cristalizările produc un solvat al Compusului invenției. Astfel cum este utilizat în prezentul document, termenul „solvat” se referă la un agregat care conține una sau mai multe molecule ale unui compus al invenției cu una sau mai multe molecule de solvent. Solventul poate fi apă, caz în care solvatul poate fi un hidrat. Alternativ, solventul poate fi un solvent organic. Astfel, compușii prezentei invenții pot exista ca un hidrat, inclusiv un monohidrat, dihidrat, hemihidrat, sescvihadrat, trihidrat, tetrahidrat și alții asemenea, precum și formele solvate corespunzătoare. Compusul invenției poate fi solvați adevărați, în timp ce în alte cazuri, compusul invenției poate reține numai apa adventițială sau poate fi un amestec de apă, plus puțin solvent adventițial.

O „compoziție farmaceutică” se referă la o formulare a unui compus al invenției și un mediu general acceptat în domeniu pentru livrarea Compusului biologic activ la mamifere, de exemplu, la om. Un astfel de mediu include toți purtătorii, diluanții sau excipienții acceptabili farmaceutici.

„Cantitate eficientă” sau „cantitate eficientă terapeutică” se referă la o cantitate de un compus conform invenției, care atunci când este administrat la un pacient care necesită aceasta, este suficientă pentru a efectua tratamentul stărilor de boală, stărilor sau tulburărilor pentru care compușii au utilitate. O astfel de cantitate ar fi suficientă pentru a provoca răspunsul biologic sau medical al unui sistem de țesut, sau pacient care este stabilită de un cercetător sau clinician. Cantitatea de un compus conform invenției, care constituie o cantitate eficientă terapeutică va varia în funcție de astfel de factori cum ar fi compusul și activitatea lui biologică, compoziția folosită pentru administrare, timpul de administrare, calea de administrare, rata de excreție a Compusului, durata tratamentului, tipul de stare de boală sau tulburare care este tratată și severitatea acesteia, medicamentele utilizate în combinație cu sau coincident cu compușii invenției, și vârsta, greutatea corporală, sănătatea generală, sexul și dieta pacientului. O astfel de cantitate eficientă terapeutică poate fi determinată în mod obișnuit de un specialist obișnuit în domeniu având în vedere propriile cunoștințe, stadiul tehnicii, precum și această descriere.

Termenul „tratament”, astfel cum este utilizat în prezentul document, se intenționează să semnifice administrarea unui compus sau compoziții conform prezentei invenții pentru a atenua sau elimina simptomele infecției HIV și/sau pentru a reduce încărcătura virală la un pacient. Termenul „tratament” cuprinde, de asemenea, administrarea unui compus sau compoziții conform prezentei invenții după expunerea individului la virus dar înainte de apariția simptomelor bolii, și/sau înainte de detectarea virusului în sânge, pentru a preveni apariția simptomelor bolii și/sau pentru a preveni atingerea de către virus a nivelurilor detectabile în sânge, și administrarea unui compus sau compoziții conform prezentei invenții pentru a preveni transmiterea perinatală a HIV de la mamă la copil, prin administrarea la mamă înainte de a da naștere și la copil în primele zile de viață.

Termenul „agent antiviral”, astfel cum este utilizat în prezentul document, se intenționează să semnifice un agent (compus sau biologic), care este eficient pentru a inhiba formarea și/sau replicarea unui virus într-o ființă umană, inclusiv dar fără a se limita la agenți care interferează cu gazda sau mecanismele virale necesare pentru formarea și/sau replicarea unui virus într-o ființă umană.

Termenul „inhibitor al replicării HIV”, astfel cum este utilizat în prezentul document, se intenționează să semnifice un agent capabil să reducă sau să elimine capacitatea HIV de a se replica într-o celulă gazdă, fie *in vitro*, *ex vivo* sau *in vivo*.

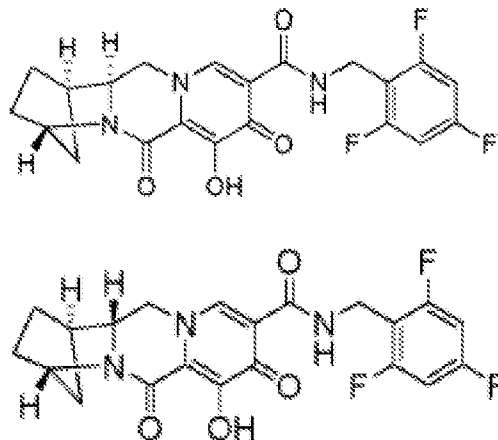
Compușii invenției sau sărurile lor acceptabile farmaceutice pot conține unul sau mai mulți centri asimetrici și astfel pot da naștere la enantiomeri, diastereomeri și alte forme stereoisomere care pot fi definite, în termeni de stereochimie absolută, ca (*R*)- sau (*S*)- sau ca (*D*)- sau (*L*)- pentru aminoacizi. Prezenta invenție intenționează să includă toți acești izomeri posibili, precum și

formele lor racemice și optic pure. Izomerii optic activi (+) și (-), (R)- și (S)-, sau (D)- și (L)- pot fi obținuți utilizând sintoni chirali sau reactivi chirali, sau descompuși utilizând tehnici convenționale, de exemplu, cromatografia și cristalizarea fracționată. Tehnicile convenționale pentru obținerea/izolarea enantiomerilor individuali includ sinteza chirală dintr-un precursor optic pur adecvat sau rezoluția racematului (sau racematul unei sări sau unui derivat) utilizand, de exemplu, cromatografia chirală lichidă cu presiune înaltă (CLPI). Când compușii descriși în prezentul document conțin legături duble olefinice sau alți centri de asimetrie geometrică, și dacă nu se specifică altfel, se intenționează ca compușii să includă atât izomeri geometrici E, cât și izomeri geometrici Z. De asemenea, toate formele tautomere se intenționează să fie incluse.

Un „stereoizomer” se referă la un compus format din aceiași atomi legați prin aceleași legături dar având diferite structuri tridimensionale, care nu sunt interschimbabile. Prezenta invenție contemplă diverși stereoizomeri și amestecuri ale acestora și include „enantiomeri”, care se referă la doi stereoizomeri ale căror molecule sunt imagini de oglindire nesuperpozabile ale unei alteia.

Un „tautomer” se referă la o schimbare a protonului dintr-un atom al unei molecule în alt atom al aceleiași molecule. Prezenta invenție include tautomeri ai oricăror compuși menționați.

După cum s-a menționat mai sus, compușii conform invenției având o activitate antivirală, au următoare structuri:



Intr-o variantă de realizare, invenția se referă la o compoziție farmaceutică care conține un compus conform invenției, astfel cum s-a menționat mai sus, sau un stereoizomer sau sare acceptabilă farmaceutic a acestuia și un purtător, diluant sau excipient acceptabil farmaceutic.

O altă variantă de realizare a invenției se referă la un compus conform invenției pentru utilizare într-o metodă de tratament al unei infecții cu HIV la un om care are sau cu riscul de a avea infecția prin administrarea la om a unei cantități eficiente terapeutic de un compus conform invenției, astfel cum s-a arătat mai sus, sau o compoziție farmaceutică a acestuia. O altă variantă de realizare a invenției se referă la un compus conform invenției pentru utilizare într-o metodă de tratament sau de prevenire a unei infecții cu HIV la un om care are sau cu riscul de a avea infecția prin administrarea la om a unei cantități eficiente terapeutic de un compus conform invenției, astfel cum s-a arătat mai sus, sau o compoziție farmaceutică a acestuia.

În altă variantă de realizare, invenția se referă la un compus conform invenției, astfel cum s-a arătat mai sus, sau o compoziție farmaceutică a acestuia, pentru utilizare în tratamentul unei infecții cu HIV la un om care are sau cu riscul de a avea infecția. În altă variantă de realizare, invenția se referă un compus conform invenției, astfel cum s-a arătat mai sus, sau o compoziție farmaceutică a acestuia, pentru utilizare în tratamentul sau prevenirea unei infecții HIV la un om care are sau cu riscul de a avea infecția.

În altă variantă de realizare, invenția se referă la utilizarea în terapia medicală a unui compus conform invenției, astfel cum s-a arătat mai sus, sau o compoziție farmaceutică a acestuia.

În altă variantă de realizare, invenția se referă la un compus conform invenției, astfel cum s-a arătat mai sus, sau o compoziție farmaceutică a acestuia, pentru utilizare în tratamentul terapeutic al unei infecții HIV. Într-o altă variantă de realizare, invenția se referă la un compus conform invenției, astfel cum s-a arătat mai sus, sau o compoziție farmaceutică a acestuia, pentru utilizare în tratamentul profilactic sau terapeutic al unei infecții HIV.

Intr-o variantă de realizare, invenția se referă la o compoziție farmaceutică care conține un compus conform invenției, astfel cum s-a arătat mai sus, sau un stereoisomer sau sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, și un purtător, diluant sau excipient acceptabil farmaceutic.

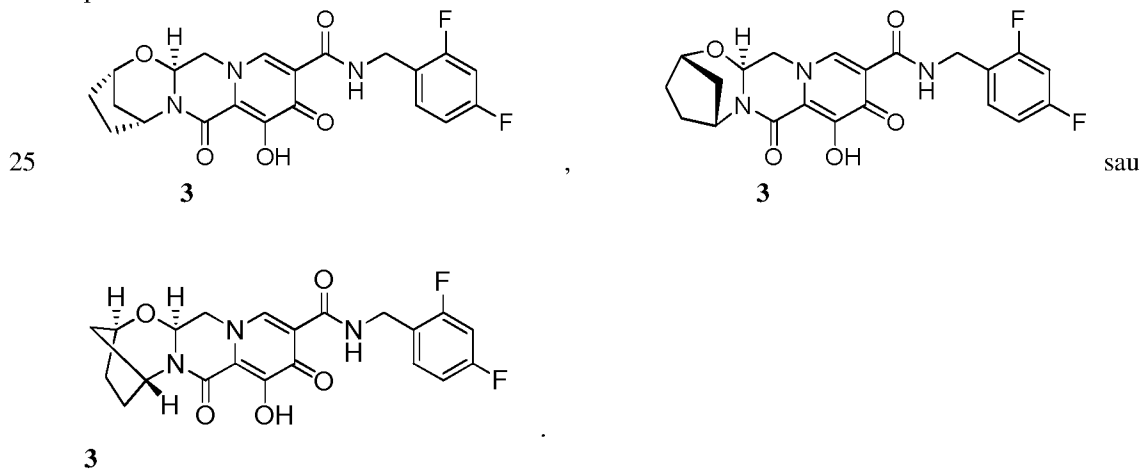
O altă variantă de realizare a invenției se referă la un compus conform invenției pentru
5 utilizare într-o metodă de tratament al unei infecții HIV la un om care are sau cu riscul de a avea infecția prin administrarea la om a unei cantități eficiente terapeutic a numitului compus, sau o compoziție farmaceutică a acestuia. O altă variantă de realizare a invenției se referă la un compus conform invenției pentru utilizare într-o metodă de tratament sau de prevenire a unei infecții HIV
10 la un om care are sau cu riscul de a avea infecția prin administrarea la om a unei cantități eficiente terapeutic a numitului compus, sau o compoziție farmaceutică a acestuia.

Intr-o altă variantă de realizare, invenția se referă la un compus conform invenției, sau o compoziție farmaceutică a acestuia pentru utilizare în tratamentul unei infecții HIV la un om care are sau cu riscul de a avea infecția. În altă variantă de realizare, invenția se referă la un compus conform invenției, sau o compoziție farmaceutică a acestuia pentru tratarea sau prevenirea unei
15 infecții HIV la un om care are sau cu riscul de a avea infecția.

Intr-o altă variantă de realizare, invenția se referă la un compus conform invenției, sau o compoziție farmaceutică a acestuia pentru utilizare în terapia medicală.

Intr-o altă variantă de realizare, invenția se referă la un compus conform invenției, pentru utilizare în tratamentul terapeutic al unei infecții HIV. Într-o altă variantă de realizare,
20 invenția se referă un compus conform invenției sau o compoziție farmaceutică a acestuia, pentru utilizare în tratamentul profilactic sau terapeutic al unei infecții HIV.

După cum un specialist în domeniu va aprecia, compușii conform invenției pot fi prezentați în mai multe moduri diferite. De exemplu, Compusul 3 din Exemplul 3 poate fi prezentat ca:



Compoziții farmaceutice

30 În scopul administrării, în anumite variante de realizare, compușii descriși în prezentul document sunt administrați ca un produs chimic brut sau sunt formulați ca compoziții farmaceutice. Compozițiile farmaceutice descrise în prezentul document includ un compus conform invenției și unul sau mai mulți dintre: un purtător, diluant sau excipient acceptabil farmaceutic. Compusul conform invenției este prezent în compoziție într-o cantitate care este
35 eficientă pentru tratarea unei anumite boli sau stări de interes. Activitatea compușilor conform invenției poate fi determinată de un specialist în domeniu, de exemplu, astfel cum este descris în Exemplele de mai jos. Concentrațiile și dozele adecvate pot fi ușor determinate de un specialist în domeniu. În anumite variante de realizare, un compus conform invenției este prezent în compoziția farmaceutică într-o cantitate de la aproximativ 25 mg până la aproximativ 500 mg. În anumite
40 variante de realizare, un compus conform invenției este prezent în compoziția farmaceutică într-o cantitate de aproximativ 100 mg până la aproximativ 300 mg. În anumite variante de realizare, un compus conform invenției este prezent în compoziția farmaceutică într-o cantitate de aproximativ 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg sau aproximativ 500 mg.

45 Administrarea compușilor invenției, sau sărurile acceptabile farmaceutic ale acestora, în formă pură sau într-o compoziție farmaceutică adecvată, se efectuează prin oricare dintre modurile acceptate de administrare a agenților care servesc unor utilități similare. Compozițiile farmaceutice

ale invenției sunt preparate prin combinarea unui compus al invenției cu un purtător, diluant sau excipient acceptabil farmaceutic adecvat, iar în variante de realizare specifice sunt formulate în preparate în formă solidă, semisolidă, lichidă sau gazoasă, cum ar fi tablete, capsule, pulberi, granule, unguente, soluții, supozitoare, injecții, inhalanți, geluri, microsfele și aerosoli. Exemplele de căi de administrare a astfel de compoziții farmaceutice includ, fără limitare, calea orală, topică, transdermică, prin inhalare, parenterală, sublinguală, bucală, rectală, vaginală și intranasală. Compozițiile farmaceutice ale invenției sunt formulate astfel încât să permită ingredientelor active conținute în acestea să fie biodisponibile la administrarea compoziției la un pacient. Compozițiile care vor fi administrate unui subiect sau pacient iau forma uneia sau mai multor doze unificate, care, de exemplu, o tabletă poate fi o singură doză unificată și un recipient cu un compus al invenției în formă de aerosol poate deține o pluralitate de doze unificate. Metodele actuale de preparare a unor astfel de forme medicamentoase sunt cunoscute, sau vor fi evidente, specialiștilor în domeniu; de exemplu, vezi, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition (Philadelphia College of Pharmacy and Science), 2000. Compoziția care urmează a fi administrată va conține, în orice caz, o cantitate eficientă terapeutic de un compus al invenției, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, pentru tratamentul unei boli sau stări de interes în conformitate cu instrucțiunile descrise în prezentul document.

Compozițiile farmaceutice descrise în prezentul document sunt preparate prin metode bine cunoscute în domeniul farmaceutic. De exemplu, în anumite variante de realizare, o compoziție farmaceutică destinată a fi administrată prin injectare este preparată prin combinarea unui compus al invenției cu apă sterilă, distilată astfel încât să formeze o soluție. În unele variante de realizare, o substanță tensioactivă se adaugă pentru a facilita formarea unei soluții sau suspensii omogene. Agenții activi de suprafață sunt compuși care interacționează ne-covalent cu compusul invenției astfel încât să faciliteze dizolvarea sau suspendarea omogenă a Compusului în sistemul de livrare apoasă.

Compușii invenției, sau sărurile lor acceptabile farmaceutic, sunt administrați într-o cantitate eficientă terapeutic, care va varia în funcție de o diversitate de factori, inclusiv activitatea Compusului specific utilizat; stabilitatea metabolică și durata de acțiune a Compusului; vârsta, greutatea corporală, starea generală de sănătate, sexul, precum și dieta pacientului; modul și timpul de administrare; viteza de excreție; combinația de medicamente; severitatea tulburării sau stării particulare; și subiectul care urmează terapia.

Terapia combinată

Intr-o variantă de realizare, invenția se referă la o metodă de tratament sau de prevenire a unei infecții HIV la un om care are sau cu riscul de a avea infecția, care cuprinde administrarea la om a unei cantități eficiente terapeutic de un compus descris în prezentul document, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în combinație cu o cantitate eficientă terapeutic de unul sau mai mulți agenți terapeutici.

Intr-o variantă de realizare, invenția se referă la compoziții farmaceutice care conțin un compus descris în prezentul document, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în combinație cu unul sau mai mulți agenți terapeutici, și un purtător, diluant sau excipient acceptabil farmaceutic.

Intr-o variantă de realizare, invenția se referă la o combinație de agenți farmaceutici care conțin un compus descris în prezentul document, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în combinație cu unul sau mai mulți agenți terapeutici suplimentari.

În variantele de realizare menționate mai sus, agentul terapeutic suplimentar poate fi un agent anti-HIV. De exemplu, în unele variante de realizare, agentul terapeutic suplimentar este selectat dintr-un grup constând din inhibitori ai proteazei HIV, inhibitori non-nucleozidici ai revers-transcriptazei HIV, inhibitori nucleozidici ai revers-transcriptazei HIV, inhibitori nucleotidici ai revers-transcriptazei HIV, inhibitori ai integrazei HIV, inhibitori ai integrazei non site-ului necatalitic HIV (sau allosteric), inhibitori ai intrării (de exemplu, inhibitori ai CCR5, inhibitori ai gp41 (de exemplu, inhibitori ai fuziunii) și inhibitori ai legării CD4), inhibitori ai CXCR4, inhibitori ai gp120, inhibitori ai G6PD și NADH-oxidazei, compuși care țintesc capsida HIV („inhibitori ai capsidei”; de exemplu, inhibitori ai polimerizării capsidei sau compuși de rupere a capsidei precum cei descriși în WO 2013/006738, US 2013/0165489, WO 2013/006792, amplificatori farmacocinetici, precum și alte medicamente pentru tratarea HIV, și combinații ale acestora. În variante de realizare suplimentare, agentul terapeutic suplimentar este selectat dintr-unul sau mai mulți dintre:

(1) inhibitori ai proteazei HIV selectați din grupul constând din amprenavir, atazanavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, nelfinavir, saquinavir, tipranavir, brecanavir,

darunavir, TMC-126, TMC-114, mozenavir (DMP-450), JE-2147 (AG1776), L-756423, RO0334649, KNI-272, DPC-681, DPC-684, GW640385X, DG17, PPL-100, DG35 și AG 1859;

(2) inhibitori non-nucleozidici sau non-nucleotidici ai revers-transcriptazei HIV selectați din grupul constând din capravirină, emivirină, delaviridină, efavirenz, nevirapină, (+) calanolid A, etravirină, GW5634, DPC-083, DPC-961, DPC-963, MIV-150, TMC-120, rilpivirenă, BILR 355 BS, VRX 840773, lersivirină (UK-453061), RDEA806, KM023 și MK-1439;

(3) inhibitori nucleozidici ai revers-transcriptazei HIV selectați din grupul constând din zidovudină, emtricitabină, didanozină, stavudina, zalcitabină, lamivudină, abacavir, amdoxovir, elvucitabină, alovudină, MIV-210, $\pm$ -FTC, D-d4FC, emtricitabină, fosfazidă, fozivudină tidoxil, apricitabină (AVX754), KP-1461, GS-9131 (Gilead Sciences) și fosalvudină tidoxil (fostul HDP 99,0003);

(4) inhibitori nucleotidici ai revers-transcriptazei HIV selectați din grupul constând din tenofovir, tenofovir disoproxil fumarat, tenofovir alafenamidă fumarat (Gilead Sciences), GS-7340 (Gilead Sciences), GS-9148 (Gilead Sciences), adefovir, adefovir dipivoxil, CMX-001 (Chimerix) sau CMX-157 (Chimerix);

(5) inhibitori ai integrazei HIV selectați din grupul constând din curcumină, derivați ai curcuminei, acid chicoric, derivați ai acidului chicoric, acid 3,5-dicafeoilchinic, derivați ai acidului 3,5-dicafeoilchinic, acid aurintricarboxilic, derivați ai acidului aurintricarboxilic, ester fenilic al acidului cafeic, derivați ai esterului fenilic al acidului cafeic, tirfostin, derivați ai tirfostinului, quercetin, derivați ai quercetinului, S-1360, AR-177, L-870812 și L-870810, raltegravir, BMS-538158, GSK364735C, BMS-707035, MK-2048, BA 011, elvitegravir, dolutegravir și GSK-744;

(6) inhibitori ai integrazei site-ului necatalitic, sau alosteric, a HIV (NCIN) inclusiv, dar fără a se limita la, BI-224436, CX0516, CX05045, CX14442, compuși descriși în WO 2009/062285, WO 2010/130034, WO 2013/159064, WO 2012/145728, WO 2012/003497, WO 2012/003498, fiecare dintre care este încorporat prin referință în întregime în prezentul document;

(7) inhibitori ai gp41 selectați din grupul constând din enfuvirtidă, sifuvirtidă, albuvirtidă, FB006M și TRI-1144;

(8) inhibitorul CXCR4 AMD-070;

(9) inhibitorul intrării SP01A;

(10) inhibitorul gp120 BMS-488043;

(11) inhibitorul G6PD și NADH-oxidazei imunitin;

(12) inhibitori ai CCR5 selectați din grupul constând din aplaviroc, vicriviroc, maraviroc, cenicriviroc, PRO-140, INCB15050, PF-232798 (Pfizer) și CCR5mAb004;

(13) inhibitori ai legării CD4 selectați din grupul constând din ibalizumab (TMB-355) și BMS-068 (BMS-663068);

(14) amplificatori farmacocinetici selectați din grupul constând din cobicistat și SPI-452; și

(15) alte medicamente pentru tratarea HIV selectate din grupul constând din BAS-100, SPI-452, REP 9, SP-01A, TNX-355, DES6, ODN-93, ODN-112, VGV-1, PA-457 (bevirmat), HRG214, VGX-410, KD-247, AMZ 0026, CYT 99007A-221 HIV, DEBIO-025, BAY 50-4798, MDX010 (ipilimumab), PBS 119, ALG 889 și PA-1050040 (PA-040), și combinații ale acestora

În anumite variante de realizare, un compus descris în prezentul document, sau o sare acceptabilă farmaceutică a acestuia, este combinat cu doi, trei, patru sau mai mulți agenți terapeutici suplimentari. În anumite variante de realizare, un compus descris în prezentul document, sau o sare acceptabilă farmaceutică a acestuia, este combinat cu doi agenți terapeutici suplimentari. În alte variante de realizare, un compus descris în prezentul document, sau o sare acceptabilă farmaceutică a acestuia, este combinat cu trei agenți terapeutici suplimentari. În alte variante de realizare, un compus descris în prezentul document, sau o sare acceptabilă farmaceutică a acestuia, este combinat cu patru agenți terapeutici suplimentari. Cei doi, trei, patru sau mai mulți agenți terapeutici suplimentari pot fi diferiți agenți terapeutici selectați din aceeași clasă de agenți terapeutici, sau ei pot fi selectați din diferite clase de agenți terapeutici. Într-o variantă de realizare specifică, un compus descris în prezentul document, sau o farmaceutică acceptabilă a acestuia, este combinat cu un inhibitor nucleotidic al revers-transcriptazei HIV și un inhibitor non-nucleozidic al revers-transcriptazei HIV. Într-o altă variantă de realizare specifică, un compus descris în prezentul document, sau o sare acceptabilă farmaceutică a acestuia, este combinat cu un inhibitor nucleotidic al revers-transcriptazei HIV și un compus care inhibă proteaza HIV. Într-o altă variantă de realizare, un compus descris în prezentul document, sau o sare acceptabilă farmaceutică a acestuia, este combinat cu un inhibitor nucleotidic al revers-transcriptazei HIV, un inhibitor non-nucleozidic

al revers-transcriptazei HIV, precum și un compus care inhibă proteaza HIV. Într-o altă variantă de realizare, un compus descris în prezentul document, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, este combinat cu un inhibitor nucleotidic al revers-transcriptazei HIV, un inhibitor non-nucleozidic al revers-transcriptazei HIV, și un amplificator farmacocinetic.

5 In anumite variante de realizare, atunci când un compus descris în prezentul document este combinat cu unul sau mai mulți agenți terapeutici suplimentari astfel cum s-a descris mai sus, componentele compoziției sunt administrate ca o schemă simultană sau secvențială. Când se administrează secvențial, combinația poate fi administrată în două sau mai multe administrări.

10 In anumite variante de realizare, un compus descris în prezentul document este combinat cu unul sau mai mulți agenți terapeutici suplimentari într-o formă medicamentoasă unitară pentru administrare simultană la un pacient, de exemplu, ca o formă medicamentoasă solidă pentru administrare orală.

15 In anumite variante de realizare, un compus descris în prezentul document este administrat cu unul sau mai mulți agenți terapeutici suplimentari. Administrarea concomitentă a unui compus descris în prezentul document cu unul sau mai mulți agenți terapeutici suplimentari, în general, se referă la administrarea simultană sau secvențială a unui compus descris în prezentul document și a unui sau mai multor agenți terapeutici suplimentari astfel încât cantități eficiente terapeutic de un compus descris în prezentul document și de unul sau mai mulți agenți terapeutici suplimentari sunt prezente în corpul pacientului.

20 Coadministrarea include administrarea dozelor unificate ale compuşilor descriși în prezentul document înainte sau după administrarea dozelor unificate de unul sau mai mulți agenți terapeutici suplimentari, de exemplu, administrarea Compusului dezvăluit în prezentul document urmată în câteva secunde, minute sau ore de administrarea unui sau mai multor agenți terapeutici suplimentari. De exemplu, în unele variante de realizare, o doză unitară de un compus descris în
25 prezentul document este administrată prima, urmată în câteva secunde sau minute de administrarea unei doze unitare de unul sau mai mulți agenți terapeutici suplimentari. Alternativ, în alte variante de realizare, o doză unitară de unul sau mai mulți agenți terapeutici este administrată prima, urmată în câteva secunde sau minute de administrarea unei doze unitare de un compus descris în prezentul document. În unele variante de realizare, o doză unitară a unui compus descris în
30 prezentul document este administrată prima, urmată, după o perioadă de ore (de exemplu, 1-12 ore), de administrarea unei doze unitare de unul sau mai mulți agenți terapeutici suplimentari. În alte variante de realizare, o doză unitară de unul sau mai mulți agenți terapeutici suplimentari este administrată prima, urmată, după o perioadă de ore (de exemplu, 1-12 ore), de administrarea unei doze unitare de un compus descris în prezentul document.

35 Următoarele Exemple ilustrează diferite metode de obținere a compuşilor din această invenție, și compuși de referință: conform invenției.

În următoarele exemple, exemplele 1-40, 42-54 și 56-103 sunt exemple de referință, iar compușii 1-40, 42-54 și 56-103 sunt compuși de referință.

40 În general, componentele prime pot fi obținute din surse cum ar fi Sigma Aldrich, Lancaster Synthesis, Inc., Maibridge, Matrix Scientific, TCI și Fluorochem SUA, etc. sau sintetizate conform unor surse cunoscute specialiștilor în domeniu (vezi, de exemplu, Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 5th edition (Wiley, December 2000)), sau obținute astfel cum este descris în prezentul document.

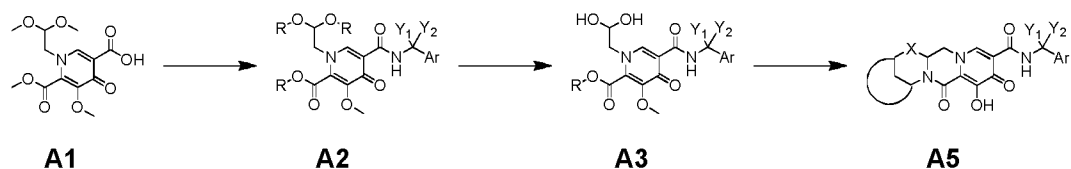
Următoarele exemple sunt furnizate pentru scopuri de ilustrare, nu limitare.

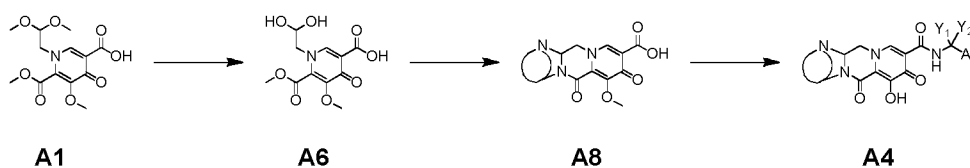
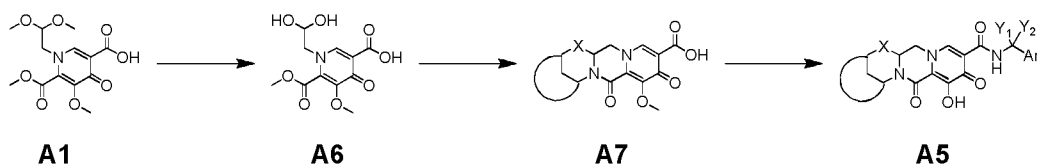
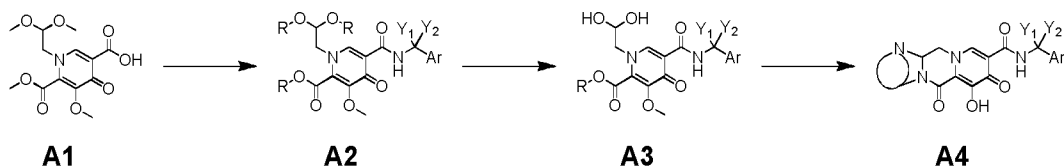
45 **EXEMPLE**

SCHEMELE DE SINTEZĂ GENERALE

Schemele 1-3 sunt oferite ca variante de realizare suplimentare ale invenției și ilustrează metode generale care au fost utilizate pentru a obține compuși conform invenției și care pot fi utilizate pentru a obține compusul suplimentar conform invenției.

50 **Schema 1**

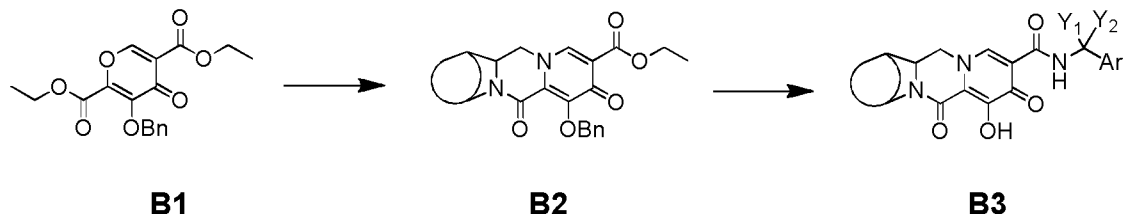




5 **A1** poate fi transformat în amida **A2** cu o amină corespunzătoare și un reactiv de cuplare cum ar fi HATU sau EDCI. **A2** poate fi transformat în **A3** cu un acid concentrat cum ar fi acidul metansulfonic. **A3** poate fi transformat fie în **A5** sau **A4** prin încălzire cu o diamină ciclică adecvată sau un aminoalcool ciclic, urmată de deprotejarea metilică cu un reactiv cum ar fi bromura de magneziu.

10 Alternativ, **A1** poate fi transformat în **A6** prin tratare cu un acid concentrat cum ar fi acidul metansulfonic. **A6** poate fi condensat cu o diamină ciclică adecvată sau un aminoalcool ciclic, urmată de deprotejarea metilică cu un reactiv cum ar fi bromura de magneziu pentru a forma fie **A7** sau **A8** respectiv. **A7** sau **A8** pot fi transformați în amide **A5** și **A4** prin tratare cu o amină adecvată și un reactiv de cuplare cum ar fi HATU sau EDCI urmată de deprotejarea metilică cu un reactiv cum ar fi bromura de magneziu.

15 **Schema 2**



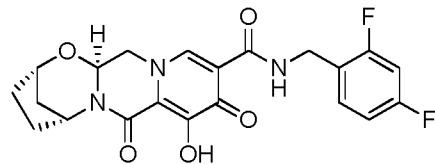
B1 (astfel cum este descris în WO 2012/018065) este condensat cu diamina în condiții de reflux pentru a obține **B2**. **B2** este hidrolizat și cuplat cu o amină printr-o metodă de formare a amidei pentru a obține produsul **B3** la îndepărtarea unei grupări protectoare benzil.

20 **COMPUSI REPREZENTATIVI**

Exemplul 1

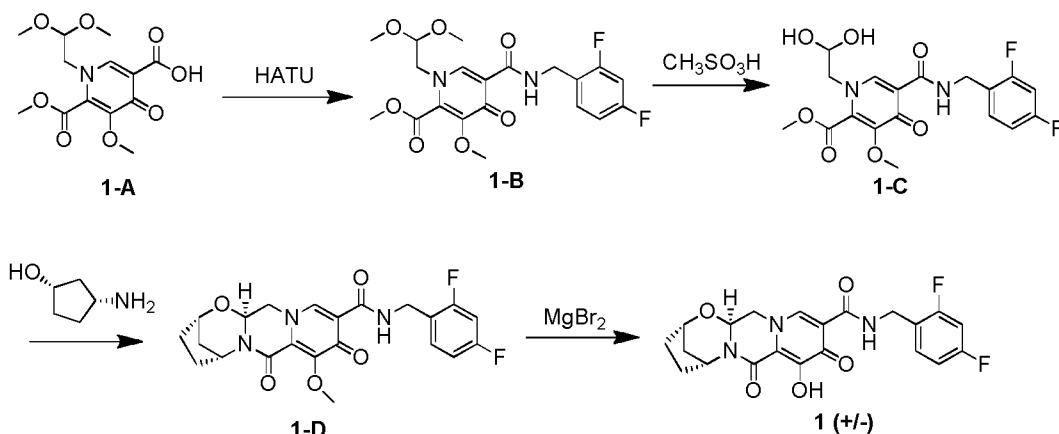
Obținerea Compusului 1

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



25

1 (+/-)



Etapă 1

Acid 1- (2,2-dimetoxietil)-5-metoxi-6-(metoxycarbonil)-4-oxo-1,4-dihidropiridina-3-carboxilic (**1-A**, 0,300 g, 0,95 mmol), obținută astfel cum este descris în WO 2011/119566, s-a evaporat o singură dată din toluen uscat, s-a suspendat în acetonitril (4 mL) și s-a tratat cu N,N-diizopropiletilamină (DIPEA) (0,329 mL, 1,90 mmol), 2,4-difluorbenzilamină (0,125 mL, 1,05 mmol) și HATU (0,433 g, 1,14 mmol). Amestecul de reacție s-a agitat timp de 10 minute și s-a concentrat. Reziduul s-a purificat prin cromatografie rapidă pe silicagel (10 până la 60% acetat de etil:diclormetan) pentru a obține compusul metil 5-(2,4-difluorobenzilcarbamoil)-1-(2,2-dimetoxietil)-3-metoxi-4-oxo-1,4-dihidropiridine-2-carboxilat, **1-B**. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,28 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,42 (dd, *J* = 15,4, 8,6 Hz, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,06 (m, 1H), 4,52 (m, 3H), 4,22 (d, *J* = 4,4 Hz, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,29 (d, 6H). **CLSM-IEP**⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₂₀H₂₃F₂N₂O₇: 441,15; depistat: 441,2.

Etapă 2

Metil 5-(2,4-difluorobenzilcarbamoil)-1-(2,2-dimetoxietil)-3-metoxi-4-oxo-1,4-dihidropiridin-2-carboxilat (**1-B**, 0,106 g, 0,24 mmol) în acetonitril (0,9 mL) și acid acetic (0,1 mL) s-a tratat cu acid metansulfonic (0,005 mL, 0,072 mmol), s-a sigilat cu un capac galben și s-a încălzit la 70°C. După 16 ore, amestecul s-a răcit pentru a produce o soluție brută de metil 5-(2,4-difluorobenzilcarbamoil)-1-(2,2-dihidroxietil)-3-metoxi-4-oxo-1,4-dihidropiridin-2-carboxilat, **1-C**. **CLSM-IEP**⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₁₈H₁₉F₂N₂O₇: 413,12; găsit: 413,1.

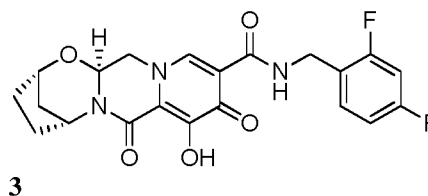
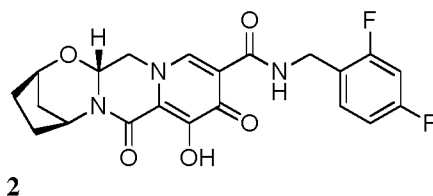
Etapele 3 și 4

Metil 5-(2,4-difluorobenzilcarbamoil)-1-(2,2-dihidroxietil)-3-metoxi-4-oxo-1,4-dihidropiridin-2-carboxilat (**1-C**, 0,65 mL de amestec brut din etapa anterioară, 0,17 mmol) s-a tratat cu acetonitril (0,65 mL) și *cis*-3-aminociclopentanol (0,06 mL). Amestecul de reacție s-a sigilat și s-a încălzit până la 90°C. După 30 de minute, amestecul de reacție s-a răcit și s-a adăugat bromură de magneziu (0,063 g, 0,34 mmol). Amestecul s-a resigilat și s-a încălzit până la 50°C. După 10 minute, amestecul de reacție s-a repartizat între diclormetan și acid clorhidric (0,2 M apos). Stratul organic s-a îndepărtat și stratul apos s-a extras din nou cu diclormetan. Straturile organice reunite s-au uscat pe sulfat de sodiu, s-a filtrat și s-a concentrat. Purificarea prin CLPI prep. (30-70% acetonitril:apă, 0,1% TFA) a condus la obținerea Compusului **1** sub forma unui amestec racemic. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,45 (br s, 1H), 10,35 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,37 (dd, *J* = 15,4, 8,6 Hz, 1H), 7,23 (dt, *J* = 2,5, 9,9 Hz, 1H), 7,05 (dt, *J* = 2,2, 8,7 Hz, 1H), 5,43 (dd, *J* = 9,6, 4,0 Hz, 1H), 5,09 (br s, 1H), 4,68 (dd, *J* = 13,2, 4,0 Hz, 1H), 4,59 (br s, 1H), 4,53 (m, 2H), 4,02 (dd, *J* = 12,6, 9,4 Hz), 1,93 (br s, 4H), 1,83 (d, *J* = 12,0 Hz), 1,57 (dt, *J* = 12,2, 3,2 Hz). **CLSM-IEP**⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₂₁H₂₀F₂N₃O₅: 432,14; găsit: 432,2.

Exemplele 2 și 3

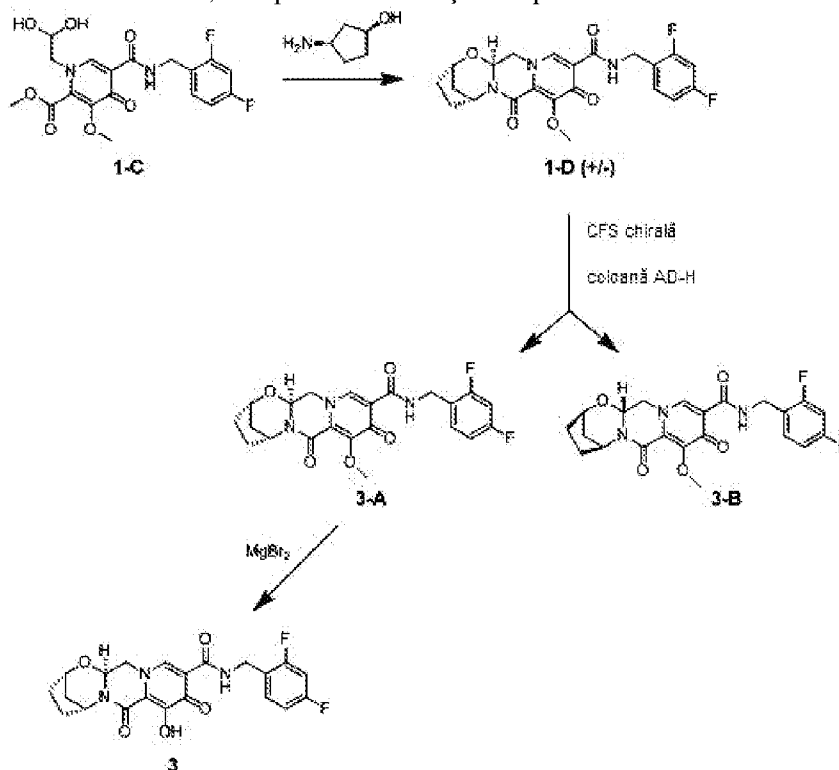
Obținerea Compuşilor 2 și 3

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



Compusul **1** (16 mg) s-a separat prin CLPÎ chirală utilizând Chiralpak AS-H cu 100% etanol ca eluent pentru a se obține Compuși **2** și **3** în formă îmbogățită enantiomeric. Pentru Compusul **2**: **CLSM-IEP**⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₂₁H₂₀F₂N₃O₅: 432,14; găsit: 432,2, timpul de retenție al CLPÎ chirale = 4,50 minute (Chiralpak AS-H, 150 x 4,6 mm, 1 mL/min EtOH). Pentru Compusul **3**: **CLSM-IEP**⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₂₁H₂₀F₂N₃O₅: 432,14; găsit: 432,2, timpul de retenție al CLPÎ chirale = 6,84 minute (Chiralpak AS-H, 150 x 4,6 mm, 1 mL/min EtOH). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO- *d*₆) δ 12,45 (br s, 1H), 10,35 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,37 (dd, *J* = 15,2, 8,4 Hz, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,05 (dt, *J* = 1,8 Hz, 8,7 Hz, 1H), 5,44 (dd, *J* = 9,6, 4,0 Hz), 5,09 (br s, 1H), 4,68 (dd, *J* = 12,8, 4,0 Hz, 1H), 4,59 (br s, 1H), 4,53 (m, 2H), 4,02 (dd, *J* = 12,6, 9,4 Hz, 1H), 1,93 (br s, 4H), 1,83 (d, *J* = 12,4 Hz, 1H), 1,57 (m, 1H).

Alternativ, Compusul **3** a fost obținut după cum urmează:



Metil 5-(2,4-difluorobenzilcarbamoil)-1-(2,2-dihidroxi-3-metoxi-4-oxo-1,4-dihidropiridin-2-carboxilat (**1-C**, 1,2 mmol în 5 mL de 9:1 acetonitril:acid acetic conținând 0,026 mL de acid metansulfonic) s-a tratat cu acetonitril (5,0 mL) și *cis*-3-aminociclopentanol (0,24 g, 2,4 mmol). Amestecul de reacție s-a sigilat și s-a încălzit până la 90°C. După 30 de minute, amestecul de reacție s-a răcit, s-a tratat cu carbonat de potasiu (0,332 g, 2,4 mmol), s-a sigilat și s-a încălzit până la 90°C. După 15 minute, amestecul s-a răcit și s-a repartizat între diclormetan și acid clorhidric (0,2 M apos). Stratul organic s-a îndepărtat și soluția apoasă s-a extras din nou cu diclormetan. Straturile organice combinate s-au uscat pe sulfat de sodiu (anhidru), filtrat și concentrat. Reziduul s-a purificat prin cromatografie rapidă (0-8% etanol (conținând 11% de hidroxid de amoniu apos saturat) în diclormetan) pentru a obține Intermediarul **1-D**. **CLSM-IEP**⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₂₂H₂₂F₂N₃O₅: 446,15; găsit: 446,2.

Intermediarul **1-D** (270 mg) s-a separat prin CFS chirală pe o coloană Chiralpak AD-H de 50 mm utilizând 50% (1:1 metanol:acetonitril) în dioxid de carbon supercritic în calitate de eluent

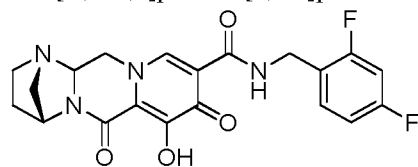
pentru a obține Intermediarul **3-A** (picul primei eluții) și **3-B** (picul i de-a doua eluții) în formă enantio-îmbogățită. Pentru **3-A**: **CLSM-IEP**⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₂₂H₂₂F₂N₃O₅: 446,15; găsit: 446,2. Pentru **3-B**: **CLSM-IEP**⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₂₂H₂₂F₂N₃O₅: 446,15; găsit: 446,2.

- 5 Intermediarul **3-A** (0,110 g, 0,247 mmol) în acetonitril (5 mL) s-a tratat în porții cu bromură de magneziu (0,091 g, 0,494 mmol), s-a sigilat și s-a încălzit până la 50°C. După 10 minute amestecul s-a răcit și s-a repartizat între diclormetan și acid clorhidric (0,2 M apos). Stratul organic s-a separat și stratul s-a extras din nou cu diclormetan. Straturile organice combinate s-au uscat pe sulfat de sodiu, s-au filtrat și s-au concentrat. Purificarea prin CLPI preparativă (30-70% acetoneitril:apă, 0,1% TFA) a condus la obținerea Compusului **3** în formă enantio-îmbogățită. Timpul de retenție al **CLPI chirale** = 6,51 minute (Chiralpak AS-H, 150 x 4,6 mm, 1 mL/min EtOH). **CLSM-IEP**⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₂₁H₂₀F₂N₃O₅: 432,14; găsit: 432,2. **¹H-RMN** (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,45 (br s, 1H), 10,35 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,37 (dd, *J* = 15,2, 8,4 Hz, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,05 (dt, *J* = 1,8 Hz, 8,7 Hz, 1H), 5,44 (dd, *J* = 9,6, 4,0 Hz), 5,09 (br s, 1H), 4,68 (dd, *J* = 12,8, 4,0 Hz, 1H), 4,59 (br s, 1H), 4,53 (m, 2H), 4,02 (dd, *J* = 12,6, 9,4 Hz, 1H), 1,93 (br s, 4H), 1,83 (d, *J* = 12,4 Hz, 1H), 1,57 (m, 1H).

Exemplul 4

Obținerea Compusului 4

- 20 (1*S*,4*R*)-*N*-(2,4-difluorobenzil)-7-hidroxi-6,8-dioxo-3,4,6,8,12,12a-hexahidro-2*H*-1,4-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-*a*]pirimidin-9-carboxamidă



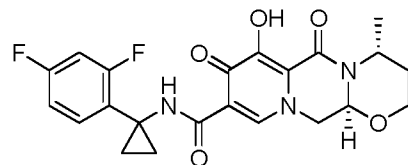
4

- Metil 5-(2,4-difluorobenzilcarbamoyl)-1-(2,2-dihidroxietyl)-3-metoxi-4-oxo-1,4-dihidropiridin-2-carboxilat (**1-C**, 0,12 mmol în 0,53 mL de 9:1 acetoneitril:acid acetic conținând 0,002 mL de acid metansulfonic) s-a tratat cu acetoneitril, apoi cu (*R*)-pirolidin-3-amină (0,032 mL, 0,36 mmol). Amestecul de reacție s-a sigilat și s-a încălzit până la 90°C timp de 5,5 ore. După răcire, amestecul s-a repartizat între diclormetan și bicarbonat de sodiu (1M apos). Stratul organic s-a separat și stratul apos s-a extras din nou cu acetat de etil. Straturile organice combinate s-au uscat pe sulfat de sodiu (anhidru), s-au filtrat și s-au concentrat. Reziduul s-a dizolvat în acetoneitril (1 mL), s-a tratat cu bromură de magneziu (0,022 g, 0,12 mmol), s-a sigilat și încălzit până la 50°C timp de 10 minute. După răcire amestecul s-a repartizat între diclormetan și clorură de amoniu (saturat). Stratul organic s-a separat și stratul apos s-a extras din nou cu diclormetan. Stratul apos s-a ajustat până la pH = 1 cu HCl (apoasă) și s-a extras din nou cu diclormetan. Soluția apoasă s-a ajustat până la pH = 3 cu NaOH (apos) și s-a extras din nou cu diclormetan. Straturile organice combinate s-au uscat pe sulfat de sodiu, s-au filtrat și s-au concentrat. Purificarea prin CLPI preparativă (10-55% acetoneitril:apă, 0,1% TFA) a condus la obținerea Compusului **4**. **¹H-RMN** (400 MHz, CD₃OD-*d*₄) δ 8,42 (s, 1H), 7,42, (q, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,99-6,90 (m, 2H), 5,07 (br s, 1H), 4,73 (br d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,51 (br d, *J* = 12,8 Hz, 1H), 4,07 (t, *J* = 11,8 Hz, 1H), 3,4-3,0 (m, 3H), 2,76 (br d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 2,15-2,0 (m, 1H), 1,9-1,8 (m, 1H). **CLSM-IEP**⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₂₀H₁₉F₂N₄O₄: 417,14; găsit: 417,2.

Exemplul 5

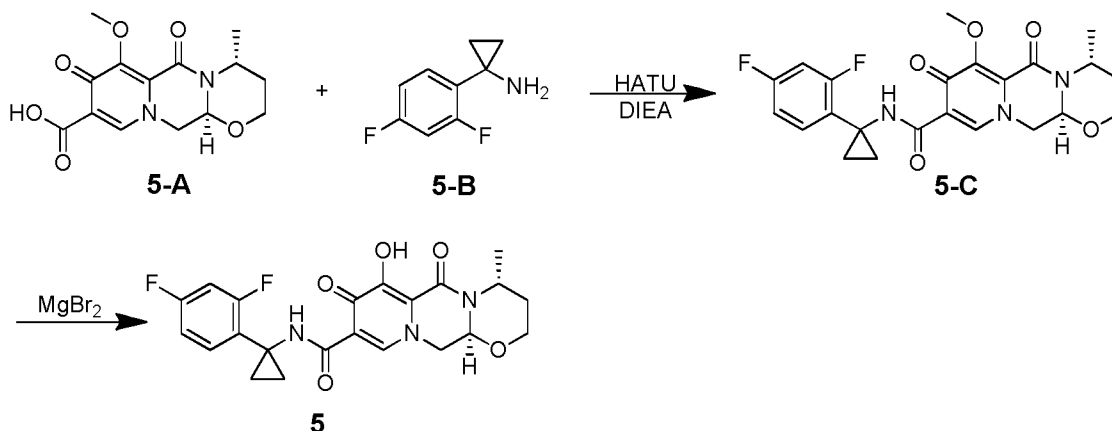
Obținerea Compusului 5

(4*R*,12*aS*)-*N*-(1-(2,4-difluorofenil)ciclopropil)-7-hidroxi-4-metil-6,8-dioxo-3,4,6,8,12,12a-hexahidro-2*H*-[1,3]oxazino[3,2-*d*]pirido[1,2-*a*]pirazin-9-carboxamidă



45

5

**Etapă 1**

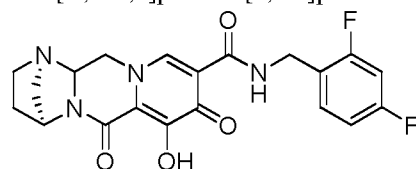
Acid (4R,12aS)-7-metoxi-4-metil-6,8-dioxo-3,4,6,8,12,12a-hexahidro-2H-[1,3]oxazino[3,2-d]pirido[1,2-a]pirazin-9-carboxilic (Intermediarul **5-A**) a fost obținut într-o manieră similară cu acidul (3S,11aR)-6-metoxi-3-metil-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahidrooxazolo[3,2-d]pirido[1,2-a]pirazin-8-carboxilic conform descrierii din WO 2011/119566, substituind (R)-3-aminobutan-1-olul cu (S)-2-aminopropan-1-olul. Sursa WO 2011/119566 este încorporată în întregime în prezentul document prin referință. O suspensie de Intermediar **5-A** (24,8 mg, 0,080 mmol), sare de HCl de 1-(2,4-difluorofenil)ciclopropanamină (**5-B**, 21,9 mg, 0,107 mmol) și HATU (48 mg, 0,126 mmol) în CH₂Cl₂ (2 mL) s-a agitat la temperatura ambiantă cu adăugarea N,N-diizopropiletilaminei (DIPEA) (0,1 mL, 0,574 mmol). După 30 de minute, amestecul de reacție s-a diluat cu acetat de etil înainte de spălare cu 10% de soluție apoasă de acid citric (x1) și soluție apoasă saturată de NaHCO₃ (x1). După ce fracțiunile apoase s-au extras cu acetat de etil (x1), fracțiunile organice s-au combinat, s-au uscat (MgSO₄) și s-au concentrat. Reziduul s-a purificat prin CombiFlash (coloană 12 g) utilizând hexan, acetat de etil și 20% de metanol în acetat de etil pentru a se obține (4R,12aS)-N-(1-(2,4-difluorofenil)ciclopropil)-7-metoxi-4-metil-6,8-dioxo-3,4,6,8,12,12a-hexahidro-2H-[1,3]oxazino[3,2-d]pirido[1,2-a]pirazin-9-carboxamida, Intermediarul **5-C**. **CLSM-IEP⁺** (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₂₃H₂₄F₂N₃O₅: 460,17; găsit 460,2.

Etapă 2

O suspensie de Intermediar **5-C** (39 mg, 0,080 mmol) și bromură de magneziu (42 mg, 0,2282 mmol) în acetonitril (2 mL) s-a agitat la 50°C. După 1 oră, amestecul de reacție s-a agitat la 0°C, apoi s-a adăugat HCl 1 N (2 mL). După ce amestecul rezultat s-a diluat cu apă (~20 mL), produsul s-a extras cu diclormetan (x3) și extractele combinate s-au uscat (MgSO₄) și s-au concentrat. Reziduul s-a purificat prin CLPI preparativă pentru a se obține (4R,12aS)-N-(1-(2,4-difluorofenil)ciclopropil)-7-hidroxi-4-metil-6,8-dioxo-3,4,6,8,12,12a-hexahidro-2H-[1,3]oxazino[3,2-d]pirido[1,2-a]pirazin-9-carboxamida, Compusul **5**, ca o sare TFA. **¹H-RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ 10,72 (br s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,57 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,71-6,81 (m, 2H), 5,23 (dd, *J* = 5,6 și 4,4 Hz, 1H), 4,98 (br quint, *J* = ~6,5 Hz, 1H), 4,26 (dd, *J* = 13,6 și 4,4 Hz, 1H), 4,12 (dd, *J* = 13,6 și 5,6 Hz, 1H), 4,00-4,06 (m, 2H), 2,16-2,25 (m, 1H), 1,55 (br dd, *J* = 13,8 și 1,8 Hz, 1H), 1,40 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,22-1,31 (m, 4H). **¹⁹F RMN** (376,1 MHz, CDCl₃) δ -76,38 (s, 3F), -111,69 ~ -111,645 (m, 2F). **CLSM-IEP⁺** (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₂₂H₂₂F₂N₃O₅: 446,15; găsit: 446,2.

Exemplul 6**Obținerea Compusului 6**

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

**6**

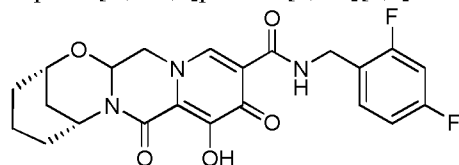
Metil 5-(2,4-difluorobenzilcarbamoil)-1-(2,2-dihidroxietyl)-3-metoxi-4-oxo-1,4-dihidropiridin-2-carboxilat (**1-C**, 0,100 g, 0,243 mmol), (S)-pirolidin-3-amină (0,043 mL, 0,485

mmol) și carbonat de potasiu (0,067 g, 0,485 mmol) s-au suspendat în acetonitril (1,9 mL) și acid acetic (0,1 mL) și s-au încălzit până la 90°C timp de 1,5 ore. După răcire, amestecul s-a tratat cu bromură de magneziu (0,090 g) și s-a încălzit până la 50°C timp de 30 de minute. După răcire, amestecul s-a repartizat între diclormetan și HCl 0,2 M. Stratul organic s-a separat și stratul apos s-a extras din nou cu diclormetan. Straturile organice combinate s-au uscat pe sulfat de sodiu (anhidru), s-au filtrat și s-au concentrat. Purificarea prin CLPÎ preparativă (25-50% acetonitril:apă, 0,1% TFA) a condus la obținerea Compusului 6. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,33 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,48-7,32 (m, 1H), 7,31-7,15 (m, 1H), 7,14-6,97 (m, 1H), 4,86 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 4,62-4,54 (m, 1H), 4,52 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 4,01 (d, *J* = 13,0 Hz, 1H), 2,99-2,76 (m, 3H), 1,96-1,81 (m, 1H), 1,71-1,53 (m, 1H). CLSM-IEP⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₂₀H₁₉F₂N₄O₄: 417,14; găsit: 417,2.

Exemplul 7

Obținerea Compusului 7

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



7

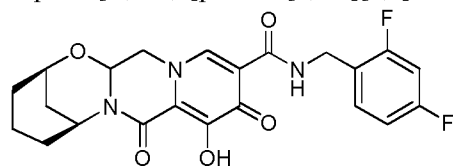
Metil

5-(2,4-difluorobenzilcarbamoyl)-1-(2,2-dihidroxietyl)-3-metoxi-4-oxo-1,4-dihidropiridin-2-carboxilat (1-C, 0,050 g, 0,121 mmol), (1S,3R)-3-aminociclohexanol (0,028 g, 0,243 mmol) și carbonat de potasiu (0,034 g, 0,243 mmol) s-au suspendat în acetonitril (0,95 mL) și încălzit la 90°C timp de 0,5 ore. După răcire, acid acetic (0,050 mL) s-a adăugat și amestecul s-a reîncălzit la 90°C timp de 2 ore. După răcire, amestecul s-a tratat cu bromură de magneziu (0,044 g) și s-a încălzit la 50°C timp de 1 oră. După răcire, a doua porție de bromură de magneziu (0,044 g) s-a adăugat și amestecul s-a reîncălzit la 50°C timp de 15 minute. După răcire, amestecul s-a repartizat între diclormetan și HCl 0,2 M. Stratul organic s-a separat și stratul apos s-a extras din nou cu diclormetan. Straturile organice combinate s-au uscat pe sulfat de sodiu (anhidru), s-au filtrat și s-au concentrat. Purificarea prin CLPÎ preparativă (40-80% acetonitril:apă, 0,1% TFA) a condus la obținerea Compusului 7. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,40 (s, 1H), 10,36 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,48-7,29 (m, 1H), 7,31-7,13 (m, 1H), 7,13-6,97 (m, 1H), 5,56 (dd, *J* = 10,0, 4,1 Hz, 1H), 4,70 (dd, *J* = 12,7, 4,1 Hz, 1H), 4,52 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 4,40-4,29 (m, 2H), 4,06 (dd, *J* = 12,5, 10,2 Hz, 1H), 2,46-2,36 (m, 1H), 1,98-1,63 (m, 4H), 1,57-1,30 (m, 3H). CLSM-IEP⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₂₂H₂₂F₂N₃O₅: 446,15; găsit: 446,2.

Exemplul 8

Obținerea Compusului 8

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



8

Compusul 8 a fost obținut într-o manieră similară cu compusul 7 utilizând (1R, 3S)-3-aminociclohexanol în loc de (1S, 3R)-3-aminociclohexanol. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,40 (s, 1H), 10,36 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,48-7,30 (m, 1H), 7,23 (td, *J* = 10,6, 2,7 Hz, 1H), 7,05 (td, *J* = 8,3, 2,3 Hz, 1H), 5,56 (dd, *J* = 10,1, 4,1 Hz, 1H), 4,70 (dd, *J* = 12,8, 3,9 Hz, 1H), 4,52 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 4,39-4,27 (m, 2H), 4,06 (dd, *J* = 12,6, 10,0 Hz, 1H), 2,47-2,35 (m, 1H), 2,00-1,64 (m, 4H), 1,58-1,30 (m, 3H). CLSM-IEP⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₂₂H₂₂F₂N₃O₅: 446,15; găsit: 446,2.

Exemplele 9 și 10

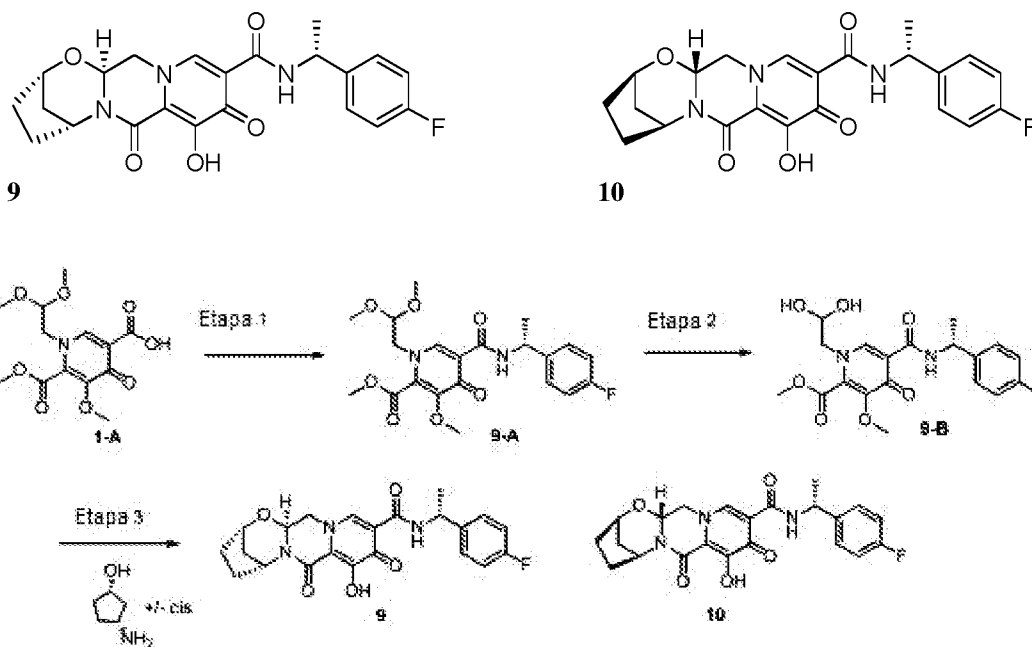
Obținerea Compuşilor 9 și 10

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

9

și

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



Etapa 1

- 5 Acid 1-(2,2-dimetoxietil)-5-metoxi-6-(metoxycarbonil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxilic (**1-A**, 0,500 g, 1,59 mmol) s-a suspendat în acetonitril (6 mL) și tratat cu N,N-diizopropiletilamină (DIPEA) (0,550 mL, 3,17 mmol), (R)-1-(4-fluorofenil)etanamină (0,242 mg, 1,74 mmol) și HATU (0,661 g, 1,74 mmol). Amestecul de reacție s-a agitat timp de 2 ore și s-a repartizat între acetat de etil și apă. Stratul organic s-a separat și s-a spălat cu HCl (10% ap.), bicarbonat de sodiu (1M ap.), s-a uscat pe sulfat de sodiu, s-a filtrat și s-a concentrat pentru a se obține (R)-metil 1-(2,2-dimetoxietil)-5-(1-(4-fluorofenil)etilcarbamoi)-3-metoxi-4-oxo-1,4-dihidropiridin-2-carboxilatul brut care s-a utilizat fără purificare în etapa următoare: **CLSM-IEP⁺** (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₂₁H₂₆FN₂O₇: 437,17; găsit: 437,1.

Etapa 2

- 15 (R)-metil 1-(2,2-dimetoxietil)-5-(1-(4-fluorofenil)etilcarbamoi)-3-metoxi-4-oxo-1,4-dihidropiridin-2-carboxilat s-a suspendat în acetonitril (5,7 mL) și acid acetic (0,6 mL) și s-a tratat cu acid metansulfonic (0,031 mL, 0,477 mmol). Amestecul s-a acoperit cu capac și s-a încălzit la 75°C. După 7 ore, amestecul s-a răcit și s-a utilizat fără purificare în etapa următoare: **CLSM-IEP⁺** (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₁₉H₂₂FN₂O₇: 409,14; găsit: 409,0.

Etapa 3

- 20 (R)-metil 1-(2,2-dihidroxietyl)-5-(1-(4-fluorofenil)etilcarbamoi)-3-metoxi-4-oxo-1,4-dihidropiridin-2-carboxilat (3,6 mL amestec brut din Etapa 2, 0,8 mmol) s-a diluat cu acetonitril (3,6 mL) și s-a tratat cu *cis*-3-aminociclopentanol, sare de HCl (0,219 g, 1,6 mmol) și carbonat de potasiu (0,276 g, 2,0 mmol). Amestecul s-a acoperit cu capac și s-a încălzit la 90°C. După 20 de minute, amestecul de reacție s-a răcit și s-a repartizat între diclormetan și acid clorhidric (0,2 M apos). Straturile s-au separat și stratul apos s-a extras din nou cu diclormetan. Straturile organice combinate s-au tratat cu o cantitate mică de acetonitril, s-au uscat pe sulfat de sodiu, s-au filtrat și s-au concentrat.

- 30 Reziduul s-a suspendat în acetonitril (4 mL) și s-a tratat cu bromură de magneziu (0,177 g). Amestecul s-a acoperit cu capac și încălzit la 50°C. După 10 minute, amestecul de reacție s-a răcit și s-a repartizat între diclormetan și acid clorhidric (0,2 M ap.). Straturile s-au separat și stratul apos s-a extras din nou cu diclormetan. Straturile organice combinate s-au uscat pe sulfat de sodiu, s-au filtrat și s-au concentrat. Reziduul s-a purificat prin cromatografie rapidă pe silicagel (0-8% etanol:DCM) pentru a se obține un amestec diastereomeric dorit de **9** and **10**.

- 35 Amestecul s-a separat prin CLPÎ chirală utilizând Chiralpak AD-H cu 100% etanol ca eluent pentru a se obține Compușii **9** și **10** în formă îmbogățită enantiomeric:

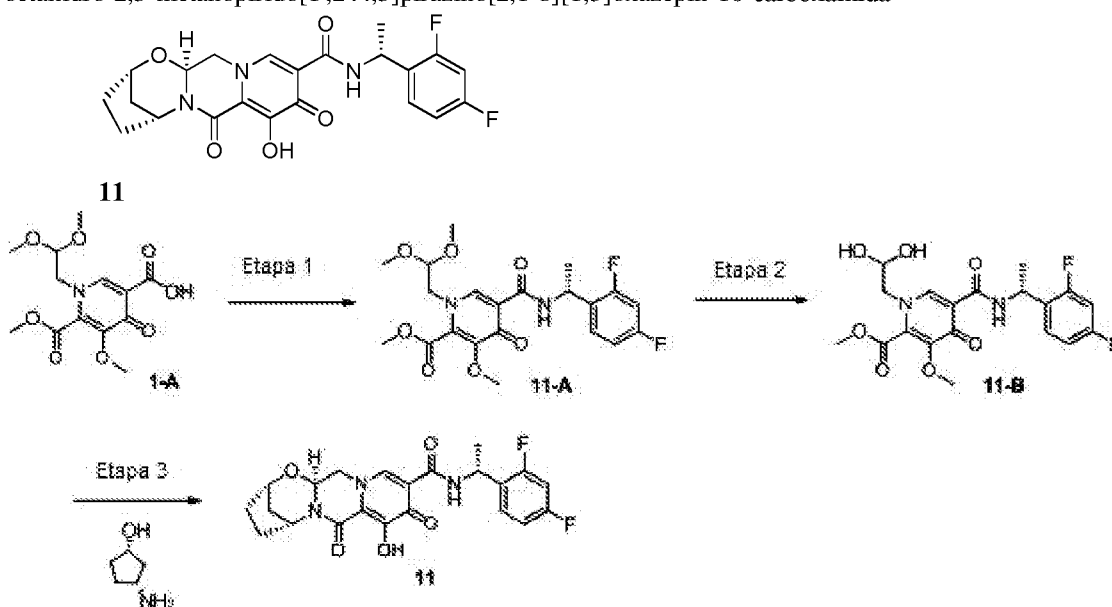
Pentru Compusul **9**: **CLSM-IEP⁺** (m/z): $[M+H]^+$ calculat pentru $C_{22}H_{23}FN_3O_5$: 428,16; găsit: 428,1. Timpul de retenție al CLPÎ chirale = 10,177 minute (Chiralpak AD-H, 150 x 4,6 mm, 1 mL/min EtOH). **¹H-RMN** (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,45 (s, 1H), 10,45 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,37 (dd, $J = 8,6, 5,6$ Hz, 2H), 7,15 (t, $J = 8,9$ Hz, 2H), 5,44 (dd, $J = 9,5, 4,2$ Hz, 1H), 5,17-5,04 (m, 2H), 4,73-4,62 (m, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,00 (dd, $J = 12,7, 9,5$ Hz, 1H), 1,93 (s, 4H), 1,83 (d, $J = 11,8$ Hz, 1H), 1,56 (dt, $J = 12,1, 3,4$ Hz, 1H), 1,44 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H).

Pentru compusul **10**: **CLSM-IEP⁺** (m/z): $[M+H]^+$ calculat pentru $C_{22}H_{23}FN_3O_5$: 428,16; găsit: 428,1. Timpul de retenție al CLPÎ chirale = 14,061 minute (Chiralpak AD-H, 150 x 4,6 mm, 1 mL/min EtOH). **¹H-RMN** (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,44 (s, 1H), 10,46 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,37 (dd, $J = 8,6, 5,6$ Hz, 2H), 7,15 (t, $J = 8,9$ Hz, 2H), 5,42 (dd, $J = 9,6, 4,1$ Hz, 1H), 5,18-5,02 (m, 2H), 4,67 (dd, $J = 12,8, 4,2$ Hz, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,02 (dd, $J = 12,7, 9,6$ Hz, 1H), 1,93 (s, 4H), 1,83 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 1,57 (dt, $J = 13,0, 3,5$ Hz, 1H), 1,44 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H).

Exemplul 11

Obținerea Compusului 11

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



Etapa 1

Acid 1-(2,2-dimetoxietil)-5-metoxi-6-(metoxicarbonil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxilic (**1-A**, 0,315 g, 1,00 mmol) s-a suspendat în acetonitril (4 mL) și s-a tratat cu N,N-diizopropiletilamină (DIPEA) (0,348 mL, 2,00 mmol), sare de HCl de (R)-1-(2,4-difluorofenil)etanamină (0,213 mg, 1,10 mmol) și HATU (0,418 g, 1,10 mmol). Amestecul de reacție s-a agitat timp de 1 oră și s-a repartizat între diclormetan și HCl (10% ap.). Stratul organic s-a separat și s-a spălat cu bicarbonat de sodiu (1 M ap.), s-a uscat pe sulfat de sodiu, s-a filtrat și s-a concentrat pentru a se obține (R)-metil 5-(1-(2,4-difluorofenil)etilcarbamoi)-1-(2,2-dimetoxietil)-3-metoxi-4-oxo-1,4-dihidropiridin-2-carboxilat brut care s-a utilizat fără purificare în etapa următoare. **CLSM-IEP⁺** (m/z): $[M+H]^+$ calculat pentru $C_{21}H_{25}F_2N_2O_7$: 455,16; găsit: 455,1.

Etapa 2

(R)-metil 5-(1-(2,4-difluorofenil)etilcarbamoi)-1-(2,2-dimetoxietil)-3-metoxi-4-oxo-1,4-dihidropiridin-2-carboxilat s-a suspendat în acetonitril (3,6 mL) și acid acetic (0,4 mL) și s-a tratat cu acid metansulfonic (0,020 mL). Amestecul s-a acoperit cu capac și s-a încălzit la 75°C. După 16 ore, amestecul brut s-a răcit și s-a utilizat fără purificare în etapa următoare. **CLSM-IEP⁺** (m/z): $[M+H]^+$ calculat pentru $C_{19}H_{21}F_2N_2O_7$: 427,13; găsit: 427,1.

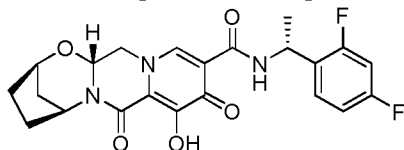
Etapa 3

(R)-metil 5-(1-(2,4-difluorofenil)etilcarbamoi)-1-(2,2-dihidroxietyl)-3-metoxi-4-oxo-1,4-dihidropiridin-2-carboxilat (jumătate din amestecul brut din Etapa 2, cca 0,5 mmol) s-a diluat cu acetonitril (2,5 mL) și s-a tratat cu (1S,3R)-3-aminociclopentanol (0,110 g, 1,09 mmol) și carbonat de potasiu (0,069 g, 0,50 mmol). Amestecul s-a acoperit cu capac și s-a încălzit la 90°C. După 15 minute, amestecul de reacție s-a răcit și s-a adăugat bromură de magneziu (0,184 g). Amestecul de

reacție s-a încălzit la 50°C. După 10 minute, amestecul s-a răcit și s-a tratat cu o porție suplimentară de bromură de magneziu (0,184 g). Amestecul de reacție s-a încălzit la 50°C și s-a agitat timp de 10 minute. După răcire, amestecul s-a repartizat între diclormetan și HCl (0,2 M ap.). Straturile s-au separat, iar stratul apos s-a extras din nou cu diclormetan. Straturile organice combinate s-au uscat pe sulfat de sodiu, s-au filtrat și s-au concentrat, Purificarea prin CLPI preparativă (30-60% acetonitril:apă, 0,1% TFA) a condus la obținerea Compusului dorit **11**. **CLSM-IEP⁺** (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₂₂H₂₂F₂N₃O₅: 446,15; găsit: 446,1. **¹H-RMN** (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,46 (s, 1H), 10,53 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,39 (q, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,29-7,12 (m, 1H), 7,13-6,93 (m, 1H), 5,44 (dd, *J* = 9,8, 4,2 Hz, 1H), 5,28 (p, *J* = 7,3, 6,8 Hz, 1H), 5,09 (s, 1H), 4,66 (dd, *J* = 13,2, 4,3 Hz, 1H), 4,59 (s, 1H), 3,99 (dd, *J* = 13,1, 9,6 Hz, 1H), 1,93 (s, 4H), 1,83 (d, *J* = 12,4 Hz, 1H), 1,56 (dt, *J* = 12,5, 2,9 Hz, 1H), 1,45 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H).

Exemplul 12**Obținerea Compusului 12**

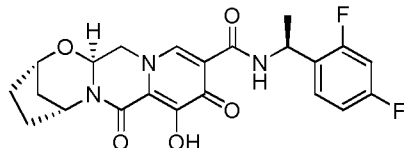
(2R,5S,13aR)-N-((R)-1-(2,4-difluorofenil)etil)-8-hidroxi-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-10-carboxamidă

**12**

Compusul **12** a fost obținut într-o manieră similară cu compusul **11** utilizând (1R,3S)-3-aminociclopentanol în loc de (1S,3R)-3-aminociclopentanol. **¹H-RMN** (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,43 (s, 1H), 10,52 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,39 (q, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,28-7,12 (m, 1H), 7,11-6,97 (m, 1H), 5,41 (dd, *J* = 10,0, 4,0 Hz, 1H), 5,35-5,20 (m, 1H), 5,08 (s, 1H), 4,65 (dd, *J* = 13,1, 3,8 Hz, 1H), 4,58 (s, 1H), 4,01 (dd, *J* = 12,8, 9,5 Hz, 1H), 1,92 (s, 4H), 1,83 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H), 1,61-1,51 (m, 1H), 1,44 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H). **CLSM-IEP⁺** (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₂₂H₂₂F₂N₃O₅: 446,15; găsit: 446,1.

Exemplul 13**Obținerea Compusului 13**

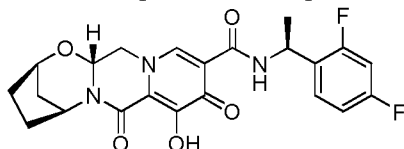
(2S,5R,13aS)-N-((S)-1-(2,4-difluorofenil)etil)-8-hidroxi-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-10-carboxamidă

**13**

Compusul **13** a fost obținut într-o manieră similară cu compusul **11** utilizând (S)-1-(2,4-difluorofenil)etanamină în loc de (R)-1-(2,4-difluorofenil)etanamină și utilizând numai o singură porție de bromură de magneziu (0,184 g). **¹H-RMN** (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,44 (s, 1H), 10,53 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,39 (q, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,32-7,14 (m, 1H), 7,05 (t, *J* = 9,1 Hz, 1H), 5,42 (dd, *J* = 9,5, 4,2 Hz, 1H), 5,29 (p, *J* = 6,9 Hz, 1H), 5,09 (s, 1H), 4,65 (dd, *J* = 12,9, 4,3 Hz, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,02 (dd, *J* = 12,6, 9,8 Hz, 1H), 1,92 (s, 4H), 1,83 (d, *J* = 12,1 Hz, 1H), 1,61-1,52 (m, 1H), 1,44 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H). **CLSM-IEP⁺** (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₂₂H₂₂F₂N₃O₅: 446,15; găsit: 446,2.

Exemplul 14**Obținerea Compusului 14**

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

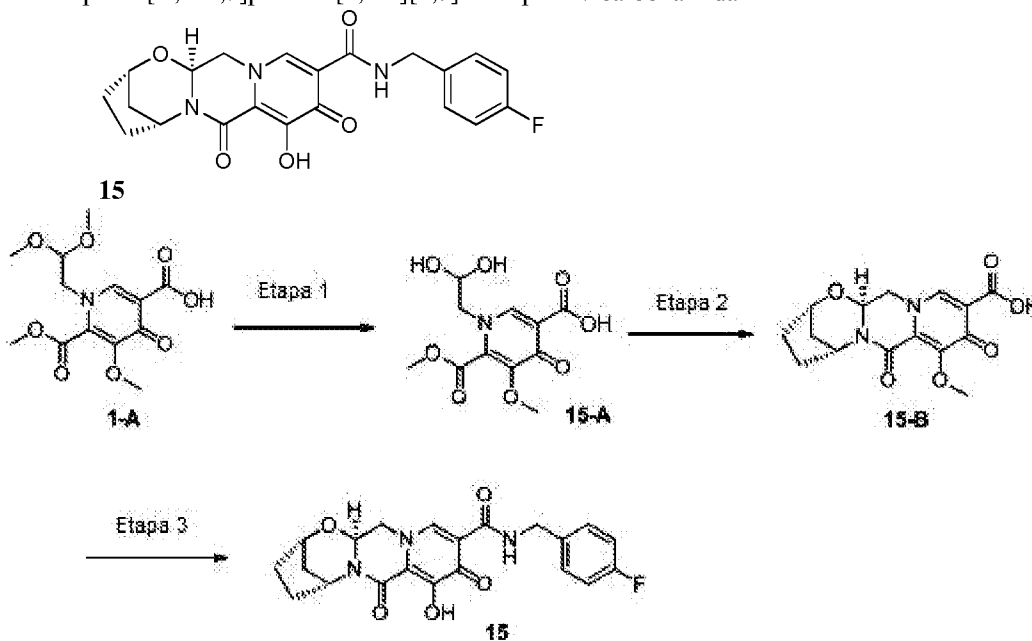
**14**

Compusul **14** a fost obținut într-o manieră similară cu compusul **11** utilizând (S)-1-(2,4-difluorfenil)etanamină în loc de (R)-1-(2,4-difluorfenil)etanamină și utilizând (1R,3S)-3-aminociclopentanol în loc de (1S,3R)-3-aminociclopentanol. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,46 (s, 1H), 10,53 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,39 (q, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,28-7,14 (m, 1H), 7,05 (t, *J* = 8,5 Hz, 1H), 5,44 (dd, *J* = 9,8, 3,8 Hz, 1H), 5,28 (p, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,09 (s, 1H), 4,66 (dd, *J* = 12,9, 4,0 Hz, 1H), 4,59 (s, 1H), 3,99 (dd, *J* = 12,5, 9,6 Hz, 1H), 1,93 (s, 4H), 1,83 (d, *J* = 12,6 Hz, 1H), 1,56 (dt, *J* = 13,0, 3,3 Hz, 1H), 1,45 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H). CLSM-IEP⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₂₂H₂₂F₂N₃O₅: 446,15; găsit: 446,1.

Exemplul 15

Obținerea Compusului 15

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



Etapa 1

Acid 1-(2,2-dimetoxietil)-5-metoxi-6-(metoxycarbonil)-4-oxo-1,4-dihidropiridina-3-carboxilic (**1-A**, 3,15 g, 10,0 mmol) suspendat în acetonitril (36 mL) și acid acetic (4 mL) s-a tratat cu acid metansulfonic (0,195 mL). Amestecul s-a încălzit la 75°C. După 7 ore, amestecul brut s-a răcit și menținut la -10°C timp de trei zile. Amestecul brut s-a reîncălzit la 75°C timp de 2 ore, s-a răcit și s-a utilizat fără purificare în etapa următoare. CLSM-IEP⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₁₉H₂₁F₂N₂O₇: 288,07; găsit: 288,1.

Etapa 2

Acid 1-(2,2-dihidroxietil)-5-metoxi-6-(metoxycarbonil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxilic brut (16,8 mL de amestec brut din Etapa 1, aprox. 4 mmol) s-a combinat cu (1S,3R)-3-aminociclopentanol (0,809 g, 8 mmol), s-a diluat cu acetonitril (16,8 mL) și s-a tratat cu carbonat de potasiu (0,553 g, 4 mmol). Amestecul de reacție s-a încălzit la 85°C, s-a agitat timp de 15 minute, s-a răcit la temperatura ambiantă și s-a agitat încă 16 ore. HCl (50 mL, 0,2M ap.) s-a adăugat și soluția limpede de culoare galbenă s-a extras de trei ori cu diclormetan. Substanțele organice combinate s-au uscat pe sulfat de sodiu, s-au filtrat și s-au concentrat până la un solid galben. Acest material brut s-a precipitat din diclormetan/hexan pentru a se obține intermediarul dorit **15-B** ca o pulbere de culoare bej-deschis. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,72 (s, 1H), 5,42 (dd, *J* = 9,6, 4,1 Hz, 1H), 5,09 (s, 1H), 4,72 (dd, *J* = 13,0, 3,7 Hz, 1H), 4,57 (s, 1H), 4,09 (dd, *J* = 12,5, 9,6 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 1,92 (s, 3H), 1,78 (m, 2H), 1,62-1,47 (m, 1H). CLSM-IEP⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₁₅H₁₇N₂O₆: 321,11; găsit: 321,2.

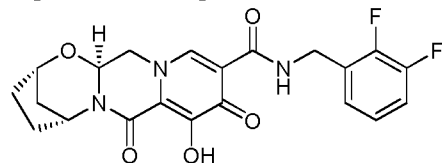
Etapa 3

Intermediar **15-B** (0,040 g, 0,125 mmol) și (4-fluorofenil)metanamină (0,017 g, 0,137 mmol) s-au suspendat în acetonitril (1 mL) și s-au tratat cu N,N-diizopropiletilamină (DIPEA) (0,033 mL, 0,187 mmol) și HATU (0,052 g, 0,137 mmol). După agitare timp de 30 de minute, amestecul de reacție s-a tratat cu bromură de magneziu (0,046 g, 0,25 mmol) și s-a încălzit la

50°C. După 10 minute, amestecul de reacție s-a răcit și s-a tratat cu HCl (2 mL, 10% sol. ap.). După câteva minute, precipitatul s-a filtrat și s-a spălat cu HCl (10% sol. ap.) și apă. Purificarea prin CLPÎ preparativă a precipitatului (20-65% acetonitril:apă, 0,1% TFA) a condus la obținerea Compusului dorit **15**. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,44 (s, 1H), 10,36 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,37-7,28 (m, 2H), 7,19-7,09 (m, 2H), 5,43 (dd, *J* = 9,6, 4,0 Hz, 1H), 5,08 (s, 1H), 4,68 (dd, *J* = 12,8, 4,1 Hz, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,58-4,42 (m, 3H), 4,02 (dd, *J* = 12,7, 9,6 Hz, 1H), 1,92 (s, 5H), 1,83 (d, *J* = 12,2 Hz, 1H), 1,56 (dt, *J* = 12,0, 3,4 Hz, 1H). CLSM-IEP⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₂₁H₂₁FN₃O₅: 414,15; găsit: 414,2.

Exemplul 16**Obținerea Compusului 16**

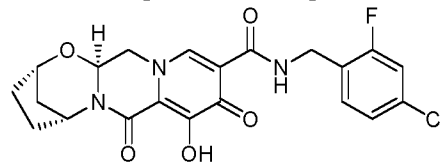
(2S,5R,13aS)-N-(2,3-difluorobenzil)-8-hidroxi-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-10-carboxamidă

**16**

Compusul **16** a fost obținut într-o manieră similară cu compusul **15** utilizând (2,3-difluorfenil)metanamină în loc de (4-fluorofenil)metanamină. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,46 (s, 1H), 10,41 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,43-7,25 (m, 1H), 7,25-7,05 (m, 2H), 5,44 (dd, *J* = 9,5, 3,9 Hz, 1H), 5,09 (s, 1H), 4,68 (dd, *J* = 12,8, 4,0 Hz, 1H), 4,65-4,53 (m, 3H), 4,02 (dd, *J* = 12,7, 9,8 Hz, 1H), 3,56 (s, 1H), 1,93 (s, 4H), 1,83 (d, *J* = 11,9 Hz, 1H), 1,57 (dt, *J* = 11,5, 3,0 Hz, 1H). CLSM-IEP⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₂₁H₂₀F₂N₃O₅: 432,14; găsit: 432,2.

Exemplul 17**Obținerea Compusului 17**

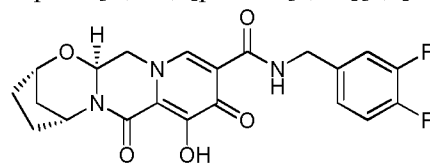
(2S,5R,13aS)-N-(4-cloro-2-fluorobenzil)-8-hidroxi-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-10-carboxamidă

**17**

Compusul **17** a fost obținut într-o manieră similară cu compusul **15** utilizând (4-cloro-2-fluorfenil)metanamină în loc de (4-fluorofenil)metanamină. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,46 (s, 1H), 10,45-10,29 (m, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,42 (dd, *J* = 10,0, 2,0 Hz, 1H), 7,33 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,26 (dd, *J* = 8,4, 1,8 Hz, 1H), 5,50-5,38 (m, 1H), 5,09 (s, 1H), 4,68 (dd, *J* = 13,0, 4,0 Hz, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,54 (m, 2H), 4,02 (dd, *J* = 12,8, 9,7 Hz, 1H), 1,93 (s, 4H), 1,83 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 1,57 (dt, *J* = 11,9, 3,4 Hz, 1H). CLSM-IEP⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₂₁H₂₀ClFN₃O₅: 448,11; găsit: 448,2.

Exemplul 18**Obținerea Compusului 18**

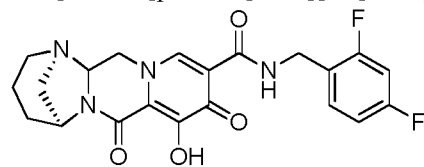
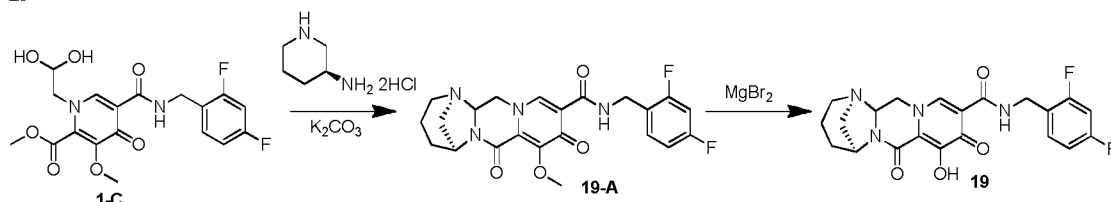
(2S,5R,13aS)-N-(3,4-difluorobenzil)-8-hidroxi-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-10-carboxamidă

**18**

Compusul **18** a fost obținut într-o manieră similară cu compusul **15** utilizând (3,4-difluorfenil)metanamină în loc de (4-fluorofenil)metanamină. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,46 (s, 1H), 10,51-10,27 (m, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,50-7,23 (m, 2H), 7,23-7,03 (m, 1H), 5,44 (dd, *J* = 9,5, 3,6 Hz, 1H), 5,09 (s, 1H), 4,75-4,63 (m, 1H), 4,60 (s, 1H), 4,57-4,44 (m, 2H), 4,02 (dd, *J* = 12,6, 9,8 Hz, 1H), 1,93 (s, 4H), 1,83 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 1,57 (dt, *J* = 12,0, 3,4 Hz, 1H). CLSM-IEP⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₂₁H₂₀F₂N₃O₅: 432,14; găsit: 432,2.

Exemplul 19**Obținerea Compusului 19**

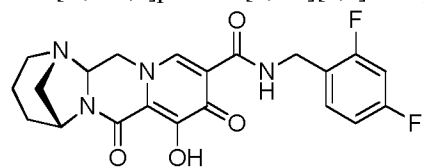
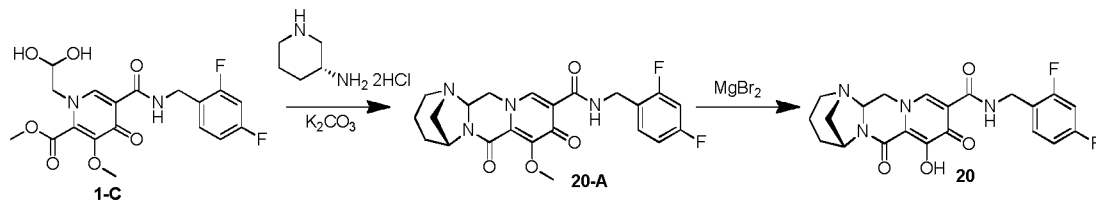
(1R,5S)-N-(2,4-difluorobenzil)-8-hidroxi-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-1,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a][1,3]diazepin-10-carboxamidă

**19****Etapele 1 și 2**

Metil 5-(2,4-difluorobenzilcarbamoi)-1-(2,2-dihidroxietyl)-3-metoxi-4-oxo-1,4-dihidropiridin-2-carboxilat (**1-C**, 97,5 mg, 0,236 mmol) s-a tratat cu acetonitril (1,9 mL), acid acetic (0,1 mL), carbonat de potasiu (145 mg, 1,05 mmol) și (S)-piperidin-3-amină (82 mg, 0,472 mmol). Amestecul de reacție s-a sigilat și s-a încălzit la 90°C. După 60 de minute, amestecul de reacție s-a răcit și s-a repartizat între soluție de sare și diclormetan. Faza apoasă s-a extras de trei ori în diclormetan și fazele organice combinate s-au combinat, s-au uscat pe MgSO₄, s-au filtrat și s-au concentrat. Produsul brut s-a dizolvat în acetonitril (2 mL) și bromură de magneziu (89,1 mg, 0,48 mmol) s-a adăugat. Amestecul s-a resigilat și s-a încălzit la 50°C. După 90 de minute, amestecul de reacție s-a stins cu ~5 mL de HCl 0,2M (ap.), pH-ul s-a ajustat la ~10, s-a diluat cu soluție de sare și s-a extras de trei ori în DCM. Purificarea CLPÎ (acetonitril:apă, 0,1% TFA) a condus la obținerea Compusului **19**. ¹H-RMN (400 MHz, Cloroform-d) δ 10,43 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,39-7,30 (m, 1H), 6,81 (q, J = 8,1 Hz, 2H), 4,89 (dd, J = 11,6, 3,8 Hz, 1H), 4,69 (s, 1H), 4,64 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 4,26 (dd, J = 12,6, 3,8 Hz, 1H), 3,91 (t, J = 12,1 Hz, 1H), 3,20-3,10 (m, 2H), 3,06 (s, 2H), 2,14-2,02 (m, 1H), 1,96-1,81 (m, 2H), 1,81-1,70 (m, 1H). CLSM-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₂₁H₂₀F₂N₄O₄: 431,15; găsit: 431,2.

Exemplul 20**Obținerea Compusului 20**

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

**20****Etapele 1 și 2**

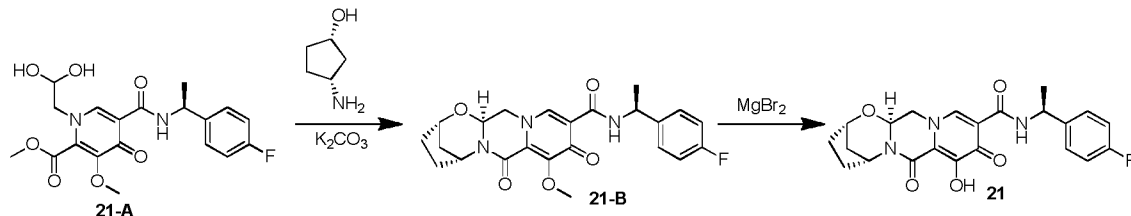
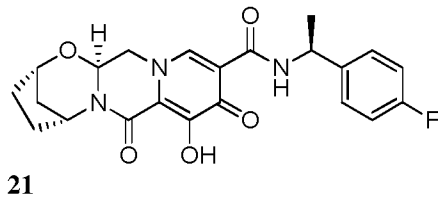
Metil 5-(2,4-difluorobenzilcarbamoi)-1-(2,2-dihidroxietyl)-3-metoxi-4-oxo-1,4-dihidropiridin-2-carboxilat (**1-C**, 103,3 mg, 0,25 mmol) s-a tratat cu acetonitril (1,9 mL), acid acetic (0,1 mL), carbonat de potasiu (159,8 mg, 1,16 mmol) și (R)-piperidin-3-amina (90 mg, 0,52 mmol). Amestecul de reacție s-a sigilat și s-a încălzit la 90°C. După 40 de minute, amestecul de reacție s-a răcit și s-a repartizat între soluție de sare și diclormetan. Faza apoasă s-a extras de trei ori în diclormetan și fazele organice combinate s-au combinat, s-au uscat pe MgSO₄, s-au filtrat și s-au concentrat. Produsul brut s-a dizolvat în acetonitril (2 mL) și bromură de magneziu (96,5 mg,

0,52 mmol) s-a adăugat. Amestecul s-a resigilat și s-a încălzit la 50°C. După 80 de minute, amestecul de reacție s-a stins cu ~5 mL de HCl 0,2M (ap.), pH-ul s-a ajustat la ~10, s-a diluat cu soluție de sare și s-a extras de trei ori în DCM. Purificarea prin CLPÎ (acetonitril:apă, 0,1% TFA) a condus la obținerea Compusului **20**. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,35 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,45-7,33 (m, 1H), 7,29-7,18 (m, 1H), 7,05 (td, *J* = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 5,06 (dd, *J* = 11,4, 3,5 Hz, 1H), 4,56-4,47 (m, 3H), 4,44 (s, 1H), 4,05 (t, *J* = 11,8 Hz, 1H), 3,07-2,89 (m, 4H), 1,85-1,73 (m, 3H), 1,54-1,46 (m, 1H). CLSM-IEP⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₂₁H₂₀F₂N₄O₄: 431,15; găsit: 431,2.

Exemplul 21

Obținerea Compusului **21**

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



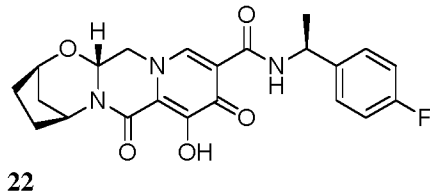
Etapele 1 și 2

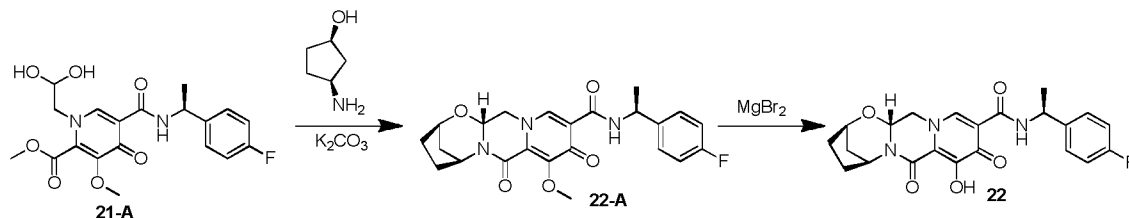
(S)-metil 1-(2,2-dihidroxietil)-5-(1-(4-fluorofenil)etilcarbamoi)-3-metoxi-4-oxo-1,4-dihidropiridin-2-carboxilat (**21-A**, 1 mL, 0,23 M soluție în 19:1 acetonitril:acid acetic, obținut conform cu (R)-metil 1-(2,2-dihidroxietil)-5-(1-(4-fluorofenil)etilcarbamoi)-3-metoxi-4-oxo-1,4-dihidropiridin-2-carboxilatul **9-A** din Exemplul 9, utilizând (S)-1-(4-fluorofenil)etanamină în loc de (R)-1-(4-fluorofenil)etanamină) s-a tratat cu (1S,3R)-3-aminociclopentanol (62 mg, 0,61 mmol) și carbonat de potasiu (34 mg, 0,25 mmol). Amestecul de reacție s-a sigilat și s-a încălzit la 90°C. După 60 de minute, amestecul de reacție s-a răcit și s-a repartizat între soluție de sare și diclormetan. Faza apoasă s-a extras de trei ori în diclormetan și fazele organice combinate s-au combinat, s-au uscat pe MgSO₄, s-au filtrat și s-au concentrat. Produsul brut s-a dizolvat în acetonitril (2 mL) și bromură de magneziu (74 mg, 0,4 mmol) s-a adăugat. Amestecul s-a resigilat și s-a încălzit la 50°C. După 100 de minute, amestecul de reacție s-a stins cu HCl 0,2M (ap.), s-a diluat cu soluție de sare și s-a extras de trei ori în DCM. Purificarea prin CLPÎ (acetonitril:apă, 0,1% TFA) a condus la obținerea Compusului **21**. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,42 (br s, 1H), 10,45 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,36 (dd, *J* = 8,6, 5,5 Hz, 2H), 7,14 (t, *J* = 8,9 Hz, 2H), 5,42 (dd, *J* = 9,6, 4,2 Hz, 1H), 5,15-5,04 (m, 2H), 4,72-4,55 (m, 2H), 4,02 (dd, *J* = 12,7, 9,7 Hz, 1H), 1,97-1,89 (m, 4H), 1,82 (d, *J* = 12,2 Hz, 1H), 1,56 (dt, *J* = 11,9, 3,3 Hz, 1H), 1,43 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H). CLSM-IEP⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₂₂H₂₂FN₃O₅: 428,16; găsit: 428,1.

Exemplul 22

Obținerea Compusului **22**

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

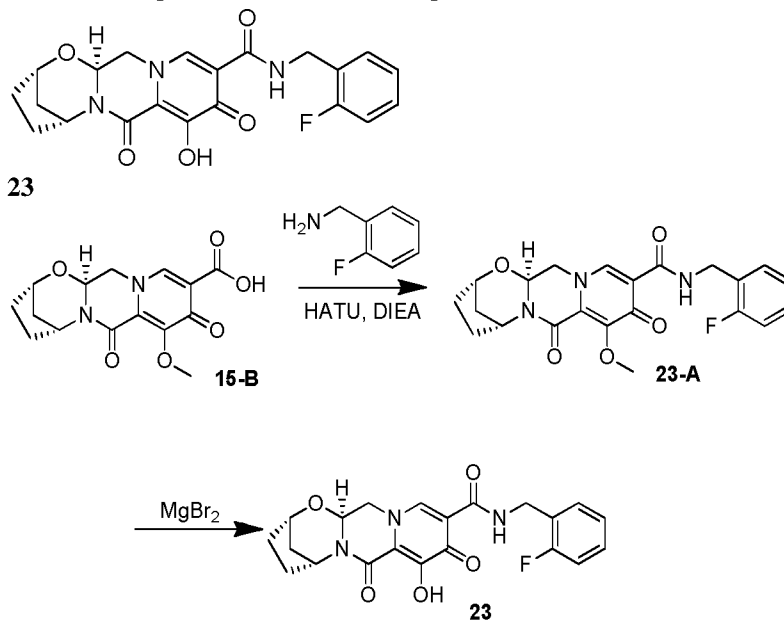


**Etapele 1 și 2**

- (S)-metil 1-(2,2-dihidroxietyl)-5-(1-(4-fluorofenil)etilcarbamoil)-3-metoxi-4-oxo-1,4-dihidropiridin-2-carboxilat (**21-A**, 1 mL, 0,23 M soluție în 19:1 acetonitril:acid acetic) s-a tratat cu
- 5 (1R,3S)-3-aminociclopentanol (52 mg, 0,51 mmol) și carbonat de potasiu (31 mg, 0,22 mmol). Amestecul de reacție s-a sigilat și s-a încălzit la 90°C. După 60 de minute, amestecul de reacție s-a răcit și s-a repartizat între soluție de sare și diclormetan. Faza apoasă s-a extras de trei ori în diclormetan și fazele organice combinate s-au combinat, s-au uscat pe MgSO₄, s-au filtrat și s-au concentrat. Produsul brut s-a dizolvat în acetonitril (2 mL) și bromură de magneziu (91 mg, 0,49
- 10 mmol) s-a adăugat. Amestecul s-a resigilat și s-a încălzit la 50°C. După 100 de minute, amestecul de reacție s-a stins cu HCl 0,2M (ap.), s-a diluat cu soluție de sare și s-a extras de trei ori în DCM. Purificarea prin CLPÎ (acetonitril:apă, 0,1% TFA) a condus la obținerea Compusului **22**. **¹H-RMN** (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,44 (br s, 1H), 10,45 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,36 (dd, *J* = 8,5, 5,6 Hz, 2H), 7,14 (t, *J* = 8,9 Hz, 2H), 5,43 (dd, *J* = 9,6, 4,0 Hz, 1H), 5,15-5,06 (m, 2H), 4,66 (dd, *J* = 12,8, 3,9 Hz, 1H), 4,58 (s, 1H), 3,99 (dd, *J* = 12,6, 9,5 Hz, 1H), 1,93 (s, 4H), 1,82 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 1,56 (dt, *J* = 12,0, 3,0 Hz, 1H), 1,44 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H). **CLSM-IEP⁺** (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₂₂H₂₂FN₃O₅: 428,16; găsit: 428,1.

Exemplul 23**Obținerea Compusului 23**

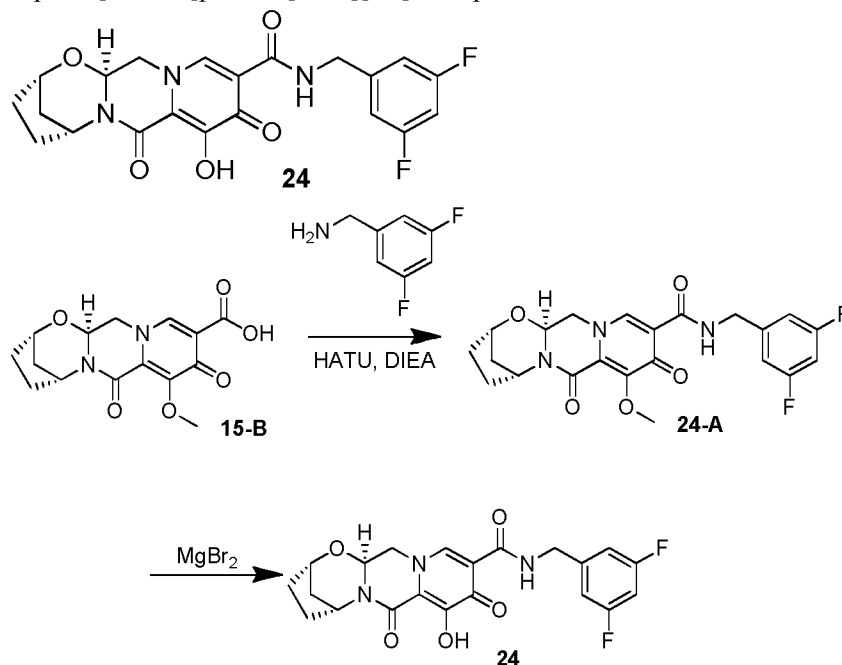
- 20 (2S,5R,13aS)-N-(2-fluorobenzil)-8-hidroxi-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-10-carboxamidă

**Etapele 1 și 2**

- 15-B** (41 mg, 0,13 mmol) s-a tratat cu acetonitril (1 mL), (2-fluorofenil)metanamină (17 mg, 0,14 mmol), HATU (67 mg, 0,18 mmol) și N,N-diizopropiletilamină (DIPEA) (24 mg, 0,19 mmol). Amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei timp de o oră și bromură de magneziu (47 mg, 0,26 mmol) s-a adăugat. Amestecul s-a sigilat și s-a încălzit la 50°C. După 60
- 30 de minute, amestecul de reacție s-a stins cu HCl 0,2M (ap.), s-a diluat cu soluție de sare și s-a extras de trei ori în DCM. Purificarea prin CLPÎ (acetonitril:apă, 0,1% TFA) a condus la obținerea Compusului **23**. **¹H-RMN** (400 MHz, Cloroform-*d*) δ 10,42 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,36 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,24-7,17 (m, 1H), 7,12-6,97 (m, 2H), 5,40-5,32 (m, 1H), 5,29 (t, *J* = 3,5 Hz, 1H), 4,67 (s, 3H), 4,28-4,20 (m, 1H), 4,06-3,95 (m, 1H), 2,20-1,96 (m, 4H), 1,95-1,84 (m, 1H), 1,59 (dt, *J* = 12,4, 3,3 Hz, 1H). **CLSM-IEP⁺** (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₂₁H₂₀FN₃O₅: 414,15; găsit: 414,2.
- 35

Exemplul 24**Obținerea Compusului 24**

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

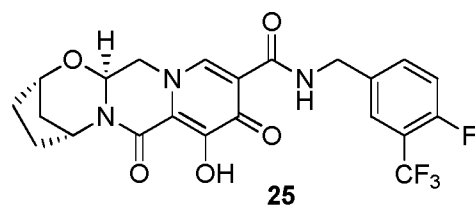
**Etapele 1 și 2**

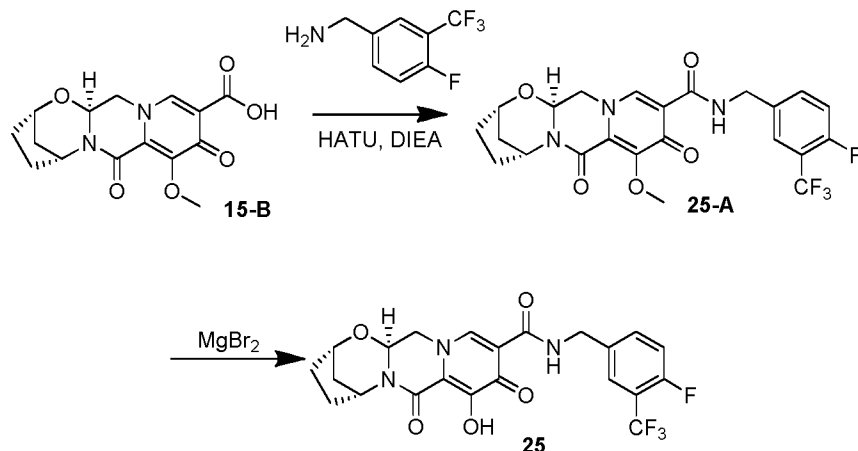
10 **15-B** (44 mg, 0,14 mmol) s-a tratat cu acetonitril (1 mL), (3,5-difluorofenil)metanamină (32 mg, 0,23 mmol), HATU (54 mg, 0,14 mmol) și N,N-diizopropiletilamină (37 mg, 0,29 mmol). Amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei timp de o oră și s-a adăugat bromură de magneziu (57 mg, 0,31 mmol). Amestecul s-a sigilat și s-a încălzit la 50°C. După 60 de minute, amestecul de reacție s-a stins cu HCl 0,2M (ap.), s-a diluat cu soluție de sare și s-a extras de trei ori în DCM. Purificarea prin CLPÎ (acetonitril:apă, 0,1% TFA) a condus la obținerea Compusului

15 **24**. ¹H-RMN (400 MHz, Cloroform-d) δ 10,39 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 6,82 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 6,65 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 5,38 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 5,28 (s, 1H), 4,78-4,41 (m, 3H), 4,32 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 4,02 (t, J = 10,9 Hz, 1H), 2,30-1,97 (m, 4H), 1,97-1,81 (m, 1H), 1,59 (d, J = 12,3 Hz, 1H). CLSM-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₂₁H₁₉F₂N₃O₅: 432,14; găsit: 432,2.

Exemplul 25**Obținerea Compusului 25**

20 (2S,5R,13aS)-N-(4-fluoro-3-(trifluorometil)benzil)-8-hidroxi-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-10-carboxamidă

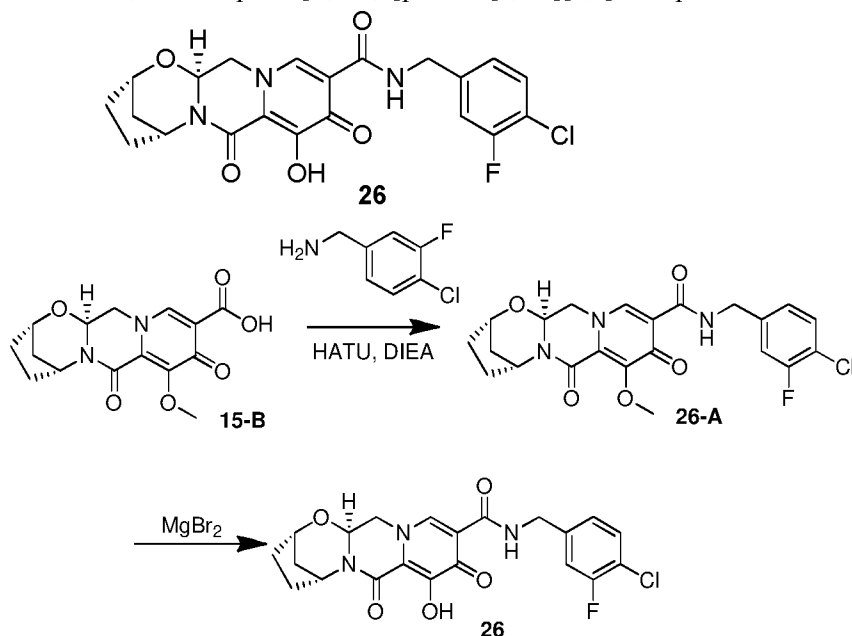


Etapele 1 și 2

15-B (43 mg, 0,13 mmol) s-a tratat cu acetonitril (1 mL), (4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)metanamină (29 mg, 0,15 mmol), HATU (62 mg, 0,16 mmol) și N,N-diizopropiletilamină (26 mg, 0,20 mmol). Amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei timp de o oră și s-a adăugat bromură de magneziu (62 mg, 0,34 mmol). Amestecul s-a sigilat și s-a încălzit la 50°C. După 60 de minute, amestecul de reacție s-a stins cu HCl 0,2M (ap.), s-a diluat cu soluție de sare și s-a extras de trei ori în DCM. Purificarea prin CLPÎ (acetonitril:apă, 0,1% TFA) a condus la obținerea Compusului **25**. ¹H-RMN (400 MHz, Cloroform-d) δ 10,44 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,56-7,38 (m, 2H), 7,06 (t, *J* = 9,2 Hz, 1H), 5,30 (dd, *J* = 9,3, 3,5 Hz, 1H), 5,21 (s, 1H), 4,65-4,45 (m, 3H), 4,21 (dd, *J* = 12,8, 3,4 Hz, 1H), 3,95 (dd, *J* = 12,4, 9,7 Hz, 1H), 2,11-1,89 (m, 4H), 1,89-1,74 (m, 1H), 1,53 (dt, *J* = 12,4, 3,2 Hz, 1H). **CLSM-IEP⁺** (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₂₂H₁₉F₄N₃O₅: 482,14; găsit: 482,2.

Exemplul 26**Obținerea Compusului 26**

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

Etapele 1 și 2

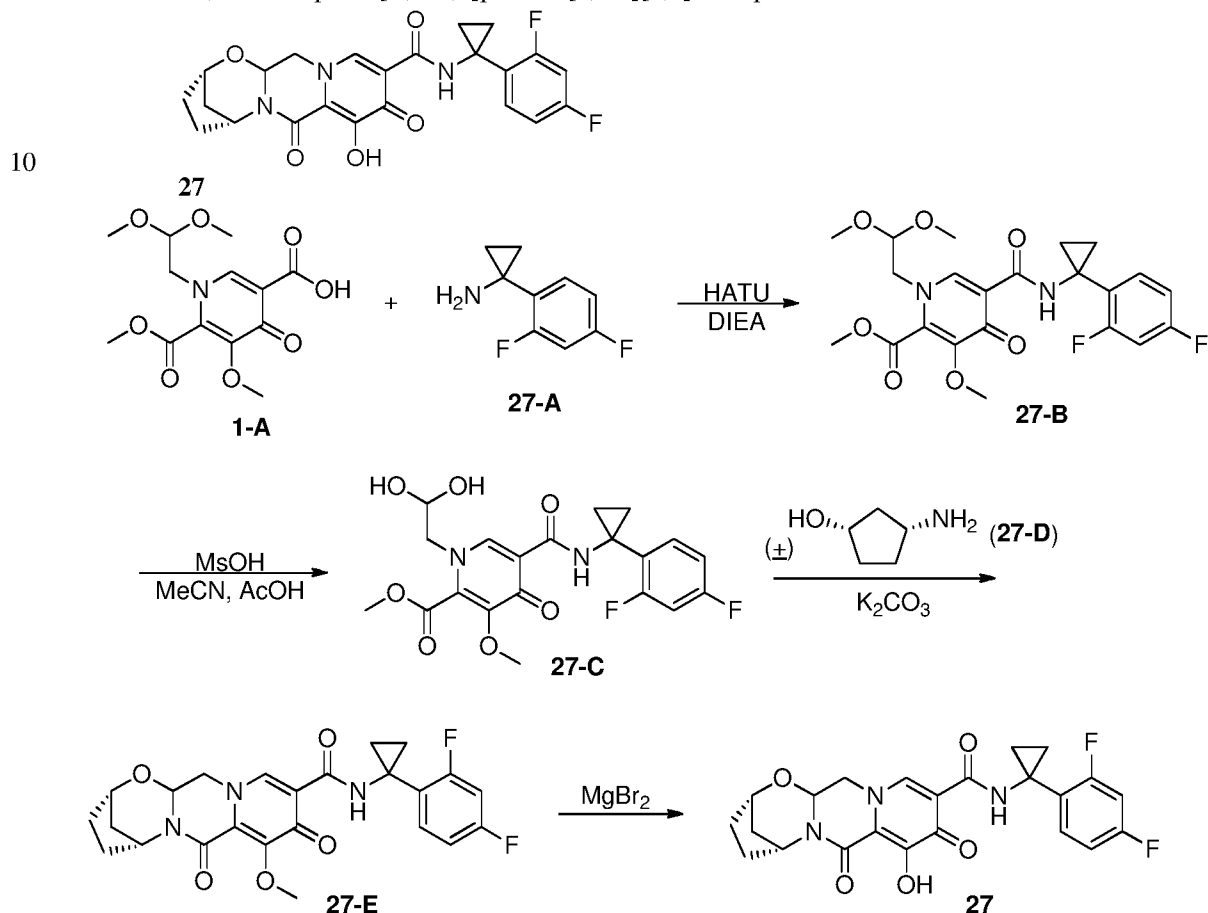
15-B (41 mg, 0,13 mmol) s-a tratat cu acetonitril (1 mL), (4-cloro-3-fluorofenil)metanamină (40 mg, 0,25 mmol), HATU (60 mg, 0,16 mmol) și N,N-diizopropiletilamină (28 mg, 0,22 mmol). Amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei timp de o oră și s-a adăugat bromură de magneziu (48 mg, 0,26 mmol). Amestecul s-a sigilat și s-a încălzit la 50°C. După 60 de minute, amestecul de reacție s-a stins cu HCl 0,2M (ap.), s-a diluat cu soluție de sare și s-a extras de trei ori în DCM. Purificarea prin CLPÎ (acetonitril:apă, 0,1% TFA) a

condus la obținerea Compusului **26**. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, Cloroform- d) δ 10,41 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,24 (t, $J = 6,1$ Hz, 1H), 7,13-6,90 (m, 2H), 5,30 (dd, $J = 9,1, 3,2$ Hz, 1H), 5,22 (s, 1H), 4,61 (s, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,20 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H), 3,95 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 2,11-1,90 (m, 4H), 1,90-1,76 (m, 1H), 1,53 (d, $J = 12,2$ Hz, 1H). **CLSM-IEP $^+$** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculat pentru $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{ClFN}_3\text{O}_5$: 448,11; găsit: 448,2.

Exemplul 27

Obținerea Compusului 27

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



Etapă 1

O suspensie de compusul **1-A** (1.004 g, 3,19 mmol), amina **27-A** (688 mg, 3,35 mmol) și HATU (1,453 g 3,82 mmol) în CH_2Cl_2 (20 mL) s-a agitat într-o baie de 0°C cu adăugarea N,N-diizopropiletilaminei (DIPEA) (2 mL, 11,48 mmol). După 1 oră la 0°C , amestecul de reacție s-a concentrat până la un sirop, s-a diluat cu acetat de etil și s-a spălat cu apă (x 2). După ce fracțiunile apoase s-au extras cu acetat de etil (x 1), fracțiunile organice s-au combinat, s-au uscat (Na_2SO_4) și s-au concentrat. Reziduul s-a purificat prin CombiFlash (coloană de 120 g) utilizând hexan-acetat de etil ca eluenți. Vârful maxim s-a combinat și s-a concentrat pentru a obține 1,082 g (73%) de produs **27-B**. După ce vârful minor s-a combinat și s-a concentrat, reziduul concentrat s-a dizolvat în CH_2Cl_2 și unele materiale insolubile s-au filtrat. Filtratul s-a concentrat pentru a obține 361 mg (24%) de produs adițional **27-B**. **CLSM-IEP $^+$** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculat pentru $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_7$: 467,16; găsit: 467,1.

Etapele 2 și 3

Compusul **27-B** (81 mg, 0,174 mmol) s-a dizolvat într-un amestec (1 mL) de acetonitril (22 mL), AcOH (2 mL) și acid metansulfonic (0,14 mL, 2,16 mmol) la temperatura camerei și soluția rezultată s-a agitat la 65°C timp de 20 de ore. După ce soluția rezultată s-a răcit la temperatura camerei, aminoalcool **27-D** (50 mg, racemic, 0,363 mmol), K_2CO_3 (50 mg, 0,362 mmol) și acetonitril (2 mL) s-au adăugat la soluție. Amestecul rezultat s-a agitat pe o baie de 65°C timp de 1 oră. După ce amestecul de reacție s-a răcit la temperatura camerei, acesta s-a acidulat cu HCl 1 N (~2 mL), s-a diluat cu apă (~8 mL) și s-a extras cu CH_2Cl_2 (x 3). Extractele combinate s-

au uscat (Na_2SO_4), s-au concentrat și s-au purificat prin CombiFlash pentru a se obține 67 mg (82%) de compus **27-E**. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 10,53 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,60 (td, $J = 8,5, 6,5$ Hz, 1H), 6,85-6,57 (m, 2H), 5,33 (br, 1H), 5,26 (dd, $J = 9,6, 3,9$ Hz, 1H), 4,60 (t, $J = 3,0$ Hz, 1H), 4,18-4,06 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,92 (dd, $J = 12,7, 9,6$ Hz, 1H), 2,11-1,91 (m, 4H), 1,88-1,71 (m, 1H), 1,60-1,49 (m, 1H), 1,31-1,10 (m, 4H). $^{19}\text{F-RMN}$ (376,1 MHz, CDCl_3) δ -111,80 (q, $J = 8,8$ Hz, 1F), -112,05 (p, $J = 7,9$ Hz, 1F). CLSM-IEP^+ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculat pentru $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5$: 472,17; găsit: 472,1.

Etapa 4

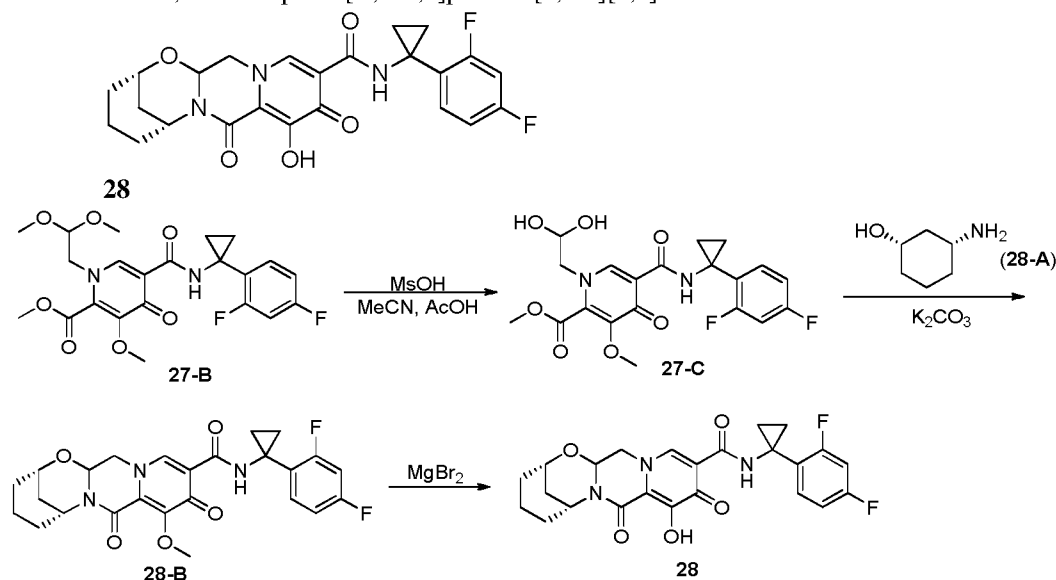
Un amestec de compus **27-E** (67 mg, 0,142 mmol) și MgBr_2 (66 mg, 0,358 mmol) în MeCN (3 mL) s-a agitat la 50°C timp de 30 de minute și s-a răcit la 0°C înainte de a fi tratat cu HCl 1 N (3 mL).

După ce amestecul s-a diluat cu apă (~30 mL), produsul s-a extras cu CH_2Cl_2 (x 3) și extractele combinate s-au uscat (Na_2SO_4) și s-au concentrat. Produsul s-a purificat prin CLPI preparativă și s-a liofilizat pentru a obține produsul **27** ca un amestec 1:1 cu acid trifluoracetic. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 10,70 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,57 (q, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,91-6,56 (m, 2H), 5,31 (dt, $J = 14,3, 4,0$ Hz, 2H), 4,68 (s, 1H), 4,22 (dd, $J = 13,2, 3,9$ Hz, 1H), 3,99 (dd, $J = 12,8, 9,3$ Hz, 1H), 2,28-1,96 (m, 5H), 1,88 (ddt, $J = 12,1, 8,6, 3,7$ Hz, 1H), 1,71-1,49 (m, 1H), 1,38-1,11 (m, 4H). $^{19}\text{F-RMN}$ (376,1 MHz, CDCl_3) δ -76,37 (s, 3F), -111,6 ~ -111,75 (m, 2F). CLSM-IEP^+ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculat pentru $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5$: 458,15; găsit: 458,1.

Exemplul 28

Obținerea Compusului 28

(2S,6R)-N-(1-(2,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-hidroxi-8,10-dioxo-3,4,5,6,8,10,14,14a-octahidro-2H-2,6-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazocin-11-carboxamidă



Etapele 1 și 2

Compusul **27-B** (87 mg, 0,187 mmol) s-a dizolvat într-un amestec (2 mL) de acetonitril (22 mL), AcOH (2 mL) și acid metansulfonic (0,14 mL, 2,16 mmol) la temperatura camerei și soluția rezultată s-a agitat la 65°C timp de 20 de ore.

După ce soluția rezultată s-a răcit la temperatura camerei, aminoalcool **28-A** (44 mg, racemic, 0,382 mmol) și acetonitril (2 mL) s-au adăugat la soluție. După ce amestecul rezultat s-a agitat pe o baie de 65°C timp de 30 de minute, s-a adăugat K_2CO_3 (41 mg, 0,297 mmol) și amestecul s-a agitat la 65°C timp de 21 de ore. Amestecul de reacție s-a răcit la temperatura camerei, s-a acidulat cu HCl 1 N (~2 mL), s-a diluat cu apă (~8 mL) și s-a extras cu CH_2Cl_2 (x 3). Extractele combinate s-au uscat (Na_2SO_4), s-au concentrat și s-au purificat prin CLPI preparativă și fracțiunea care conține produsul s-a liofilizat. După ce reziduul s-a dizolvat în acetat de etil, soluția s-a spălat cu soluție saturată de NaHCO_3 (x 1), s-a uscat (Na_2SO_4) și s-a concentrat pentru a se obține 18 mg (20%) de compus **28-B** sub formă de amestec 1:1 cu acid trifluoracetic. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 10,54 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,63 (td, $J = 8,6, 6,6$ Hz, 1H), 6,76 (dddd, $J = 21,9, 11,2, 8,7, 2,3$ Hz, 2H), 5,39 (dd, $J = 9,6, 3,7$ Hz, 1H), 4,53-4,36 (m, 2H), 4,09 (dd, $J = 12,8, 3,7$ Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,99 (dd, $J = 12,7, 9,7$ Hz, 1H), 2,41-2,20 (m, 2H), 1,84 (dtd, $J = 19,7, 9,3, 8,8, 4,4$ Hz, 2H), 1,74 (dd, $J = 14,6, 2,5$ Hz, 1H), 1,62-1,35 (m, 2H), 1,34-1,14 (m, 5H).

¹⁹F-RMN (376,1MHz, CDCl₃) δ -111,75 (q, *J* = 8,9 Hz, 1F), -112,01 (p, *J* = 7,9 Hz, 1F). CLSM-IEP⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₂₅H₂₆F₂N₃O₅: 486,18; găsit: 486,2.

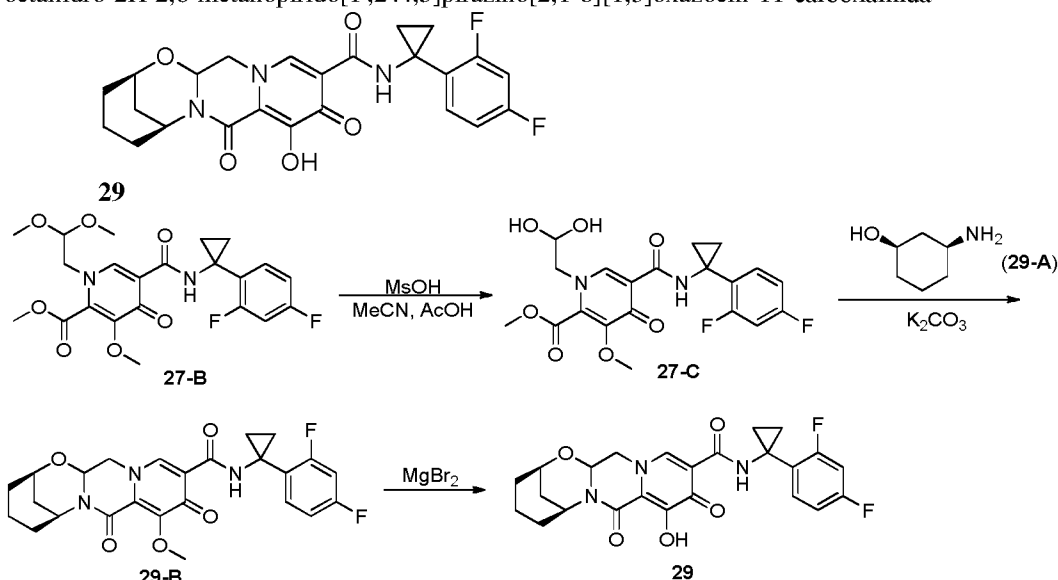
Etapa 3

Compusul **28-B** (18 mg, 0,037 mmol) s-a tratat cu MgBr₂ astfel cum este descris în Etapa 4 a sintezei Compusului **27-E** pentru a obține Compusul **28**. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 10,66 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,59 (td, *J* = 8,5, 6,6 Hz, 1H), 6,89-6,60 (m, 2H), 5,51 (dd, *J* = 9,9, 4,0 Hz, 1H), 4,55 (s, 1H), 4,48 (t, *J* = 4,2 Hz, 1H), 4,21 (dd, *J* = 12,9, 4,1 Hz, 1H), 3,99 (dd, *J* = 12,8, 9,8 Hz, 1H), 2,56-2,35 (m, 1H), 2,14 (dd, *J* = 16,1, 5,9 Hz, 1H), 1,96-1,74 (m, 3H), 1,66-1,37 (m, 3H), 1,28 (d, *J* = 4,4 Hz, 2H), 1,26-1,19 (m, 2H). ¹⁹F-RMN (376,1MHz, CDCl₃) δ -76,41 (s, 3F, -111,79 (m, 2F). CLSM-IEP⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₂₄H₂₃F₂N₃O₅: 472,17, găsit: 472,1.

Exemplul 29

Obținerea Compusului 29

(2R,6S)-N-(1-(2,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-hidroxi-8,10-dioxo-3,4,5,6,8,10,14,14a-octahidro-2H-2,6-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazocin-11-carboxamidă



Etapele 1 și 2

Compusul **29-B** (13 mg, 14%) a fost obținut din compusul **27-B** (87 mg, 0,187 mmol) și aminoalcool **29-A** (45 mg, 0,391 mmol) într-o manieră similară cu cea descrisă în etapa 1 a sintezei Compusului **28-B**. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 10,54 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,63 (td, *J* = 8,6, 6,6 Hz, 1H), 6,76 (dddd, *J* = 21,9, 11,2, 8,7, 2,3 Hz, 2H), 5,39 (dd, *J* = 9,6, 3,7 Hz, 1H), 4,53-4,36 (m, 2H), 4,09 (dd, *J* = 12,8, 3,7 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,99 (dd, *J* = 12,7, 9,7 Hz, 1H), 2,41-2,20 (m, 2H), 1,84 (dtd, *J* = 19,7, 9,3, 8,8, 4,4 Hz, 2H), 1,74 (dd, *J* = 14,6, 2,5 Hz, 1H), 1,62-1,35 (m, 2H), 1,34-1,14 (m, 5H). ¹⁹F-RMN (376,1MHz, CDCl₃) δ -111,75 (q, *J* = 8,9 Hz, 1F), -112,01 (p, *J* = 7,9 Hz, 1F). CLSM-IEP⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₂₅H₂₆F₂N₃O₅: 486,18; găsit: 486,2.

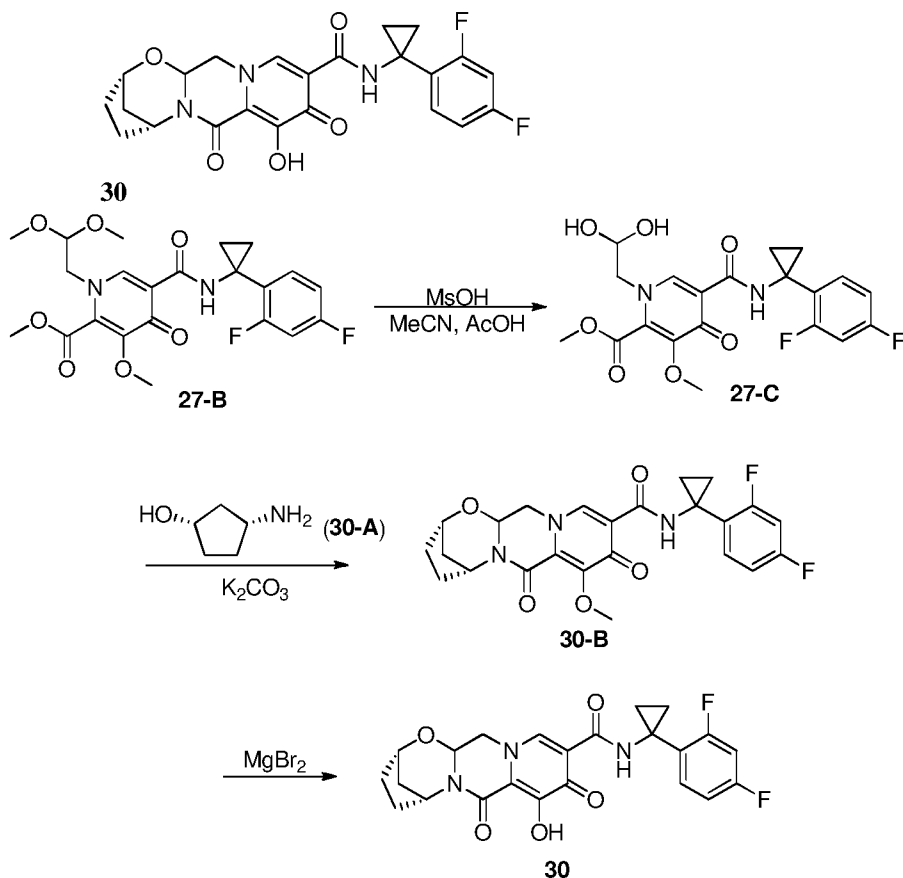
Etapa 3

Compusul **29** a fost obținut din compusul **29-B** într-o manieră similară cu cea descrisă în etapa 2 a sintezei Compusului **16**. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 10,66 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,59 (td, *J* = 8,5, 6,6 Hz, 1H), 6,89-6,60 (m, 2H), 5,51 (dd, *J* = 9,9, 4,0 Hz, 1H), 4,55 (s, 1H), 4,48 (t, *J* = 4,2 Hz, 1H), 4,21 (dd, *J* = 12,9, 4,1 Hz, 1H), 3,99 (dd, *J* = 12,8, 9,8 Hz, 1H), 2,56-2,35 (m, 1H), 2,14 (dd, *J* = 16,1, 5,9 Hz, 1H), 1,96-1,74 (m, 3H), 1,66-1,37 (m, 3H), 1,28 (d, *J* = 4,4 Hz, 2H), 1,26-1,19 (m, 2H). ¹⁹F-RMN (376,1MHz, CDCl₃) δ -76,41 (s, 3F, -111,79 (m, 2F). CLSM-IEP⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₂₄H₂₃F₂N₃O₅: 472,17, găsit: 472,1.

Exemplul 30

Obținerea Compusului 30

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

**Etapele 1 și 2**

- 5 Compusul **27-B** (150 mg, 0,322 mmol) s-a dizolvat în acetonitril (2 mL), AcOH (0,2 mL) și acid metansulfonic (0,007 mL, 0,108 mmol) la temperatura camerei și soluția rezultată s-a agitată la 65°C timp de 20 de ore. După ce soluția rezultată s-a răcit la temperatura camerei, aminoalcool **30-A** (72,1 mg, chiral, 0,713 mmol), K₂CO₃ (89,4 mg, 0,647 mmol) și acetonitril (2 mL) s-au adăugat la soluție. Amestecul rezultat s-a agitat pe o baie de 65°C timp de 0,5 ore. După
- 10 ce amestecul de reacție s-a răcit la temperatura camerei, s-a acidulat cu HCl 1 N (~3 mL), s-a diluat cu apă (~12 mL) și s-a extras cu CH₂Cl₂ (x 3). Extractele combinate s-au uscat (Na₂SO₄), s-au concentrat și s-au purificat prin CombiFlash pentru a se obține 128 mg (84%) de compus **30-B**. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 10,52 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,61 (td, *J* = 8,6, 6,6 Hz, 1H), 6,85-6,65 (m, 2H), 5,33 (t, *J* = 4,1 Hz, 1H), 5,25 (dd, *J* = 9,5, 3,9 Hz, 1H), 4,61 (d, *J* = 3,4 Hz, 1H), 4,18-4,08 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,99-3,87 (m, 1H), 2,12-1,91 (m, 4H), 1,85-1,69 (m, 1H), 1,55 (ddd, *J* = 12,3, 4,1, 2,8 Hz, 1H), 1,31-1,14 (m, 4H). ¹⁹F-RMN (376,1MHz, CDCl₃) δ -111,79 (q, *J* = 8,8 Hz, 1F), -112,05 (p, *J* = 7,9 Hz, 1F). CLSM-IEP⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₂₄H₂₄F₂N₃O₅: 472,17; găsit: 472,2.

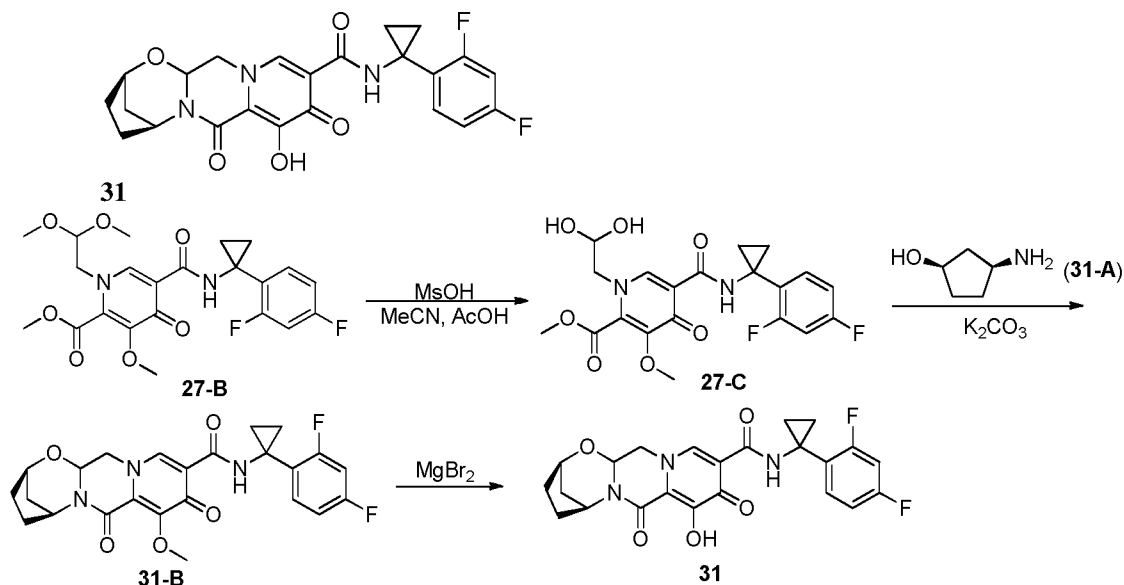
Etapă 3

- 20 Un amestec de compus **30-B** (128 mg, 0,272 mmol) și MgBr₂ (130 mg, 0,706 mmol) în MeCN (5 mL) s-a agitat la 50°C timp de 30 de minute și s-a răcit la 0°C înainte de a fi tratat cu HCl 1 N (4 mL). După ce amestecul s-a diluat cu apă, produsul s-a extras cu CH₂Cl₂ (x 3) și extractele combinate s-au uscat (Na₂SO₄) și s-au concentrat. Produsul s-a purificat prin
- 25 CombiFlash pentru a obține produsul **30**. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 12,27 (s, 1H), 10,52 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,61 (td, *J* = 8,6, 6,6 Hz, 1H), 6,96-6,54 (m, 2H), 5,36-5,23 (m, 2H), 4,66 (t, *J* = 3,1 Hz, 1H), 4,18-4,06 (m, 1H), 3,94 (dd, *J* = 12,8, 9,4 Hz, 1H), 2,20-1,95 (m, 4H), 1,89 (td, *J* = 11,4, 9,8, 6,7 Hz, 1H), 1,70-1,54 (m, 1H), 1,32-1,15 (m, 4H). ¹⁹F-RMN (376,1MHz, CDCl₃) δ -111,87 (q, *J* = 8,9 Hz, 1F), -112,21 (p, *J* = 7,9 Hz, 1F). CLSM-IEP⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₂₃H₂₂F₂N₃O₅: 458,15; găsit: 458,2.

30

Exemplul 31**Obținerea Compusului 31**

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



Etapele 1 și 2

- 5 Compusul **31-B** (123 mg, 81%) a fost obținut din compusul **27-B** (150 mg, 0,322 mmol) și aminoalcool **31-A** (70,3 mg, 0,695 mmol) într-o manieră similară cu cea descrisă în etapele 1 și 2 ale sintezei Compusului **30-B**. **¹H-RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ 10,52 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,62 (td, *J* = 8,6, 6,6 Hz, 1H), 6,91-6,63 (m, 2H), 5,33 (t, *J* = 4,1 Hz, 1H), 5,25 (dd, *J* = 9,5, 3,9 Hz, 1H), 4,61 (d, *J* = 3,4 Hz, 1H), 4,14-4,07 (m, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,93 (dd, *J* = 12,7, 9,5 Hz, 1H), 2,12-1,91 (m, 4H), 1,85-1,69 (m, 1H), 1,55 (ddd, *J* = 12,3, 4,1, 2,8 Hz, 1H), 1,31-1,14 (m, 4H). **¹⁹F-RMN** (376,1MHz, CDCl₃) δ -111,79 (q, *J* = 9,2, 8,7 Hz, 1F), -112,03 (h, *J* = 8,1, 7,5 Hz, 1F). **CLSM-IEP⁺** (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₂₄H₂₄F₂N₃O₅: 472,17; găsit: 472,1.
- 10

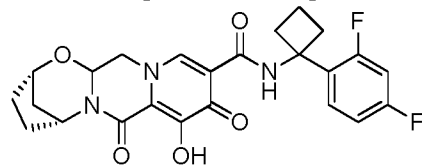
Etapa 3

- 15 Compusul **31** a fost obținut din compusul **31-B** într-un mod similar cu cel descris în etapa 3 a sintezei Compusului **30**. **¹H-RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ 12,26 (s, 1H), 10,49 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,58 (td, *J* = 8,6, 6,5 Hz, 1H), 6,90-6,56 (m, 2H), 5,32 (dd, *J* = 9,4, 4,1 Hz, 1H), 5,27-5,22 (m, 1H), 4,64 (t, *J* = 3,1 Hz, 1H), 4,11 (dd, *J* = 12,8, 4,0 Hz, 1H), 4,01-3,79 (m, 1H), 2,28-1,95 (m, 4H), 1,95-1,80 (m, 1H), 1,71 (m, 1H), 1,56 (m, 1H), 1,42-1,08 (m, 4H). **¹⁹F-RMN** (376,1MHz, CDCl₃) δ -111,95 (q, *J* = 8,9 Hz, 1F), -112,22 (p, *J* = 7,9 Hz, 1F). **CLSM-IEP⁺** (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₂₃H₂₂F₂N₃O₅: 458,15; găsit: 458,1.
- 20

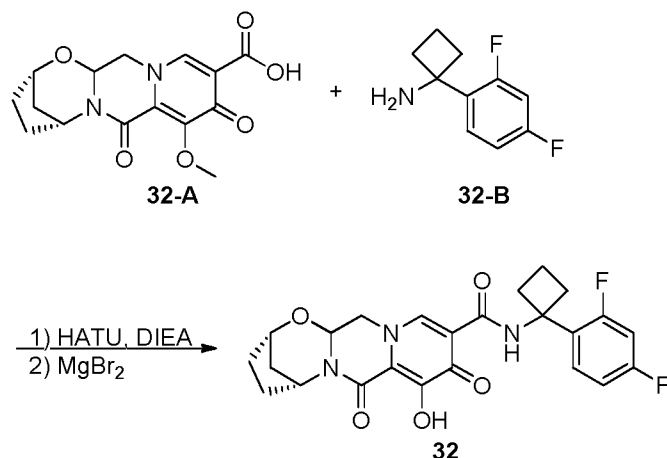
Exemplul 32

Obținerea Compusului 32

(2*S*,5*R*)-N-(1-(2,4-difluorofenil)ciclobutil)-8-hidroxi-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-10-carboxamidă



32



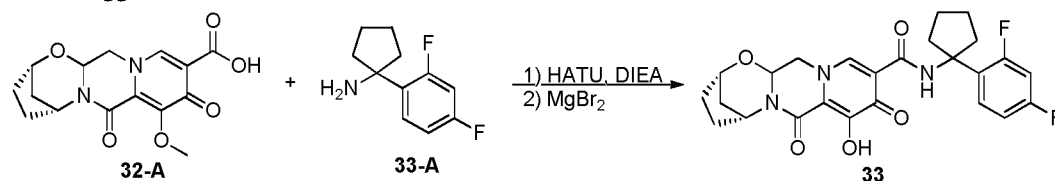
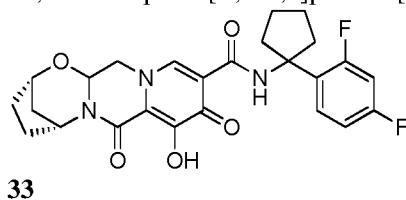
O soluție de compus **32-A** (22,2 mg, 0,069 mmol), compus **32-B** (18,7 mg, 0,102 mmol) și HATU (43 mg, 0,113 mmol) în CH₂Cl₂ (2 mL) s-a agitat la temperatura camerei cu adăugarea N,N-diizopropiletilaminei (DIPEA) (0,075 mL, 0,431 mmol). După 30 de minute, amestecul de reacție s-a diluat cu acetat de etil și s-a spălat cu apă (x 2). După fracțiunile apoase s-au extras cu EA (x 1), fracțiunile organice s-au combinat, s-au uscat, s-au concentrat și s-au uscat in vid.

Un amestec format din produsul brut de mai sus și MgBr₂ (35 mg, 0,190 mmol) în MeCN (2 mL) s-a agitat pe o baie de 50°C timp de 1 oră și răcit la 0°C înainte de a fi tratat cu HCl 1 N (~1 mL). Soluția rezultată s-a diluat cu apă și s-a extras cu CH₂Cl₂ (x 3). Extractele combinate s-au uscat (Na₂SO₄) și s-au concentrat. Produsul s-a purificat prin CLPÎ preparativă și s-a liofilizat pentru a obține Compusul **32**. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 10,87 (s, 1H), ~9,3 (br, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,50 (td, *J* = 8,7, 6,3 Hz, 1H), 6,89-6,78 (m, 1H), 6,72 (ddd, *J* = 11,2, 8,9, 2,6 Hz, 1H), 5,48-5,12 (m, 2H), 4,72-4,60 (m, 1H), 4,22 (dd, *J* = 13,0, 4,1 Hz, 1H), 3,98 (dd, *J* = 12,9, 9,4 Hz, 1H), 2,68 (m, 4H), 2,33-1,98 (m, 6H), 1,90 (m, 2H), 1,60 (ddd, *J* = 12,4, 4,1, 2,7 Hz, 1H). ¹⁹F RMN (376,1MHz, CD₃CN) δ -76,39 (s, 3F), -110,50 (q, *J* = 9,2 Hz, 1F), -112,65 (p, *J* = 7,8 Hz, 1F). CLSM-IEP⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₂₄H₂₄F₂N₃O₅: 472,17; găsit: 472,0.

Exemplul 33

Obținerea Compusului 33

(2*S*,5*R*)-N-(1-(2,4-difluorofenil)ciclopentil)-8-hidroxi-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-10-carboxamidă

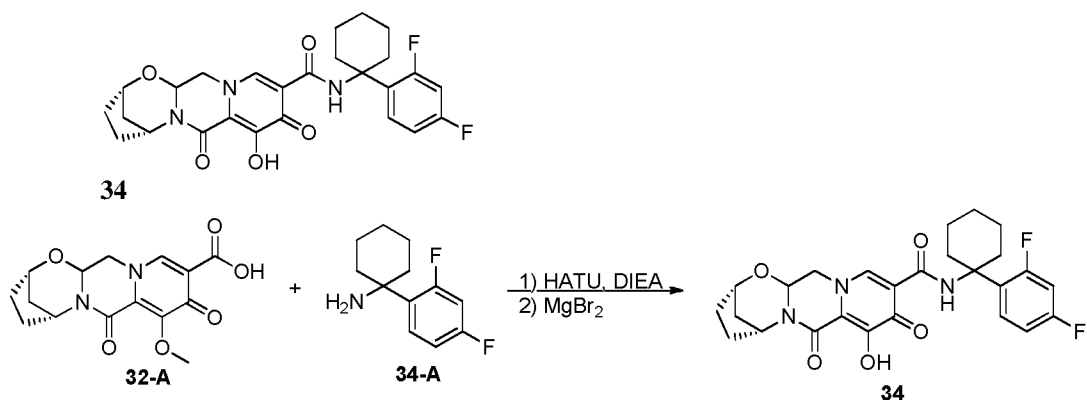


Compusul **33** a fost obținut din compusul **32-A** și compusul **33-A** astfel cum este descris în sinteza Compusului **32**. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 10,70 (s, 1H), ~9,5 (br, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,43 (td, *J* = 8,9, 6,4 Hz, 1H), 6,85-6,76 (m, 1H), 6,72 (ddd, *J* = 11,5, 8,8, 2,6 Hz, 1H), 5,48-5,18 (m, 2H), 4,68 (t, *J* = 3,2 Hz, 1H), 4,26 (dd, *J* = 13,0, 4,1 Hz, 1H), 4,00 (dd, *J* = 13,0, 9,4 Hz, 1H), 2,72-2,45 (m, 2H), 2,22-1,96 (m, 6H), 1,96-1,75 (m, 5H), 1,60 (ddd, *J* = 12,5, 4,1, 2,7 Hz, 1H). ¹⁹F-RMN (376,1MHz, CD₃CN) δ -76,41 (s, 3F), -107,86 (q, *J* = 9,4 Hz, 1F), -113,13 (p, *J* = 8,0 Hz, 1F). CLSM-IEP⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₂₅H₂₆F₂N₃O₅: 486,18; găsit: 485,9.

Exemplul 34

Obținerea Compusului 34

(2*S*,5*R*)-N-(1-(2,4-difluorofenil)ciclohexil)-8-hidroxi-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-10-carboxamidă

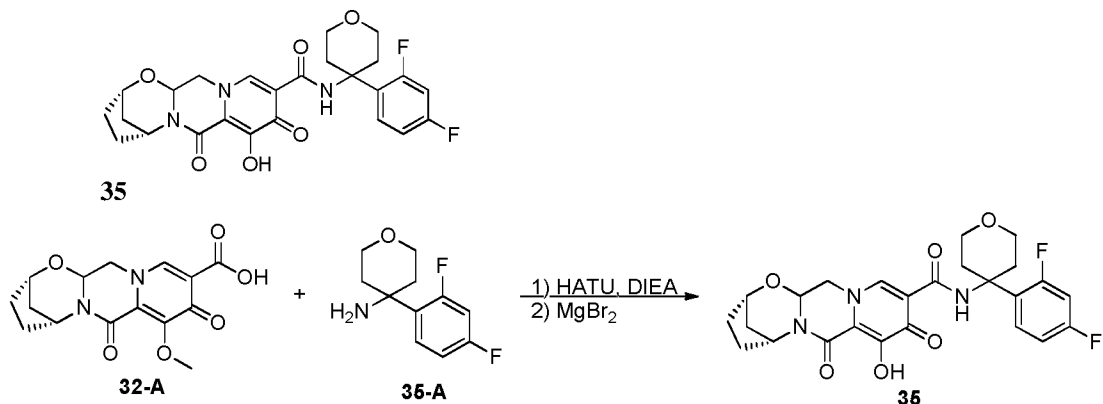


Compusul **34** a fost obținut din compusul **32-A** și compusul **34-A** astfel cum este descris în sinteza Compusului **32**. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 10,83 (s, 1H), ~9,6 (br, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,37 (td, $J = 9,0, 6,4$ Hz, 1H), 6,97-6,76 (m, 1H), 6,69 (ddd, $J = 11,9, 8,8, 2,7$ Hz, 1H), 5,48-5,18 (m, 2H), 4,68 (t, $J = 3,0$ Hz, 1H), 4,28 (dd, $J = 13,1, 4,1$ Hz, 1H), 4,03 (dd, $J = 13,0, 9,4$ Hz, 1H), 2,60 (d, $J = 13,1$ Hz, 2H), 2,29-1,96 (m, 4H), 1,95-1,77 (m, 4H), 1,77-1,65 (m, 4H), 1,61 (ddd, $J = 12,5, 4,1, 2,7$ Hz, 1H), 1,30 (br, 1H). $^{19}\text{F-RMN}$ (376,1MHz, CD_3CN) δ -76,41 (s, 3F), -107,86 (q, $J = 9,4$ Hz, 1F), -113,13 (p, $J = 8,0$ Hz, 1F). **CLSM-IEP⁺** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculat pentru $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5$: 500,20; găsit: 500,0.

Exemplul 35

Obținerea Compusului 35

(2S,5R)-N-(4-(2,4-difluorofenil)tetrahydro-2H-piran-4-il)-8-hidroxi-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-10-carboxamidă

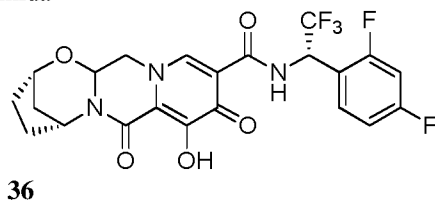


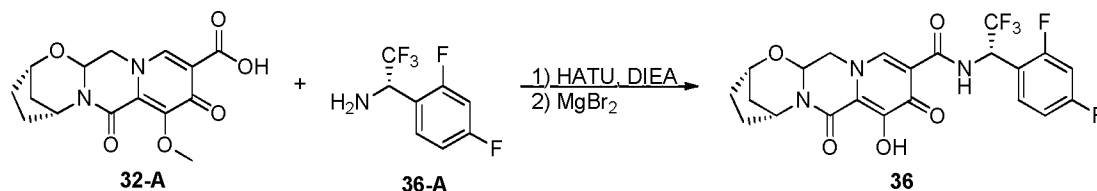
Compusul **35** a fost obținut din compusul **32-A** și compusul **35-A** astfel cum este descris în sinteza Compusului **32**. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 10,95 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), ~7,6 (br, 1H), 7,38 (td, $J = 9,0, 6,3$ Hz, 1H), 6,85 (td, $J = 8,4, 2,6$ Hz, 1H), 6,73 (ddd, $J = 11,7, 8,6, 2,6$ Hz, 1H), 5,32 (dt, $J = 14,4, 4,0$ Hz, 2H), 4,68 (t, $J = 3,1$ Hz, 1H), 4,24 (dd, $J = 13,0, 3,9$ Hz, 1H), 4,11-3,81 (m, 5H), 2,60 (d, $J = 13,7$ Hz, 2H), 2,33-2,17 (m, 2H), 2,18-1,97 (m, 4H), 1,87 (m, 1H), 1,61 (dt, $J = 12,5, 3,3$ Hz, 1H). $^{19}\text{F-RMN}$ (376,1MHz, CD_3CN) δ -76,40 (s, 3F), -108,78 (q, $J = 10,3, 9,8$ Hz, 1F), -112,63 (p, $J = 8,0$ Hz, 1F). **CLSM-IEP⁺** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculat pentru $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_6$: 502,18; găsit: 502,0.

Exemplul 36

Obținerea Compusului 36

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



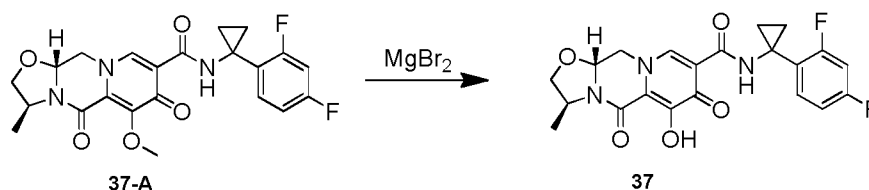
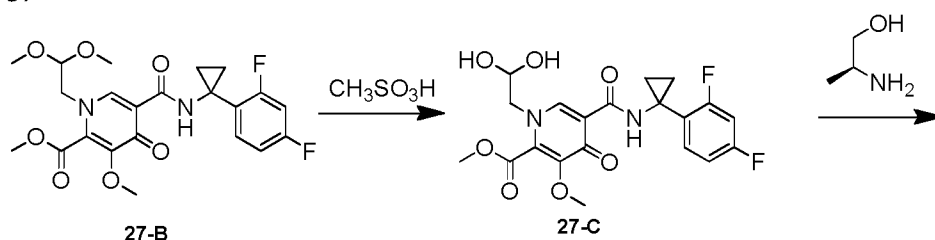
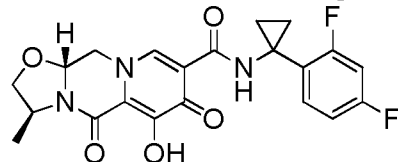


Compusul **36** a fost obținut din compusul **32-A** și compusul **36-A** astfel cum este descris în sinteza Compusului **32**. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 11,31 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,65-7,44 (m, 1H), 6,95 (ddd, *J* = 9,6, 5,6, 2,0 Hz, 1H), 6,92-6,79 (m, 1H), 6,15 (h, *J* = 7,4 Hz, 1H), ~6 (br, 1H), 5,41 (dd, *J* = 9,5, 4,0 Hz, 1H), 5,31 (t, *J* = 4,0 Hz, 1H), 4,70 (s, 1H), 4,34 (dd, *J* = 12,8, 3,9 Hz, 1H), 4,05 (dd, *J* = 12,9, 9,4 Hz, 1H), 2,26-1,99 (m, 4H), 1,99-1,87 (m, 1H), 1,62 (dt, *J* = 12,6, 3,4 Hz, 1H). ¹⁹F-RMN (376,1MHz, CDCl₃) δ -75,23 (t, *J* = 6,9 Hz, 3F), -76,33 (s, 3F), -108,31 (m, 1F), -112,30 (p, *J* = 8,0 Hz, 1F). CLSM-IEP⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₂₂H₁₉F₅N₃O₅: 500,12; găsit: 500,1.

Exemplul 37

Obținerea Compusului 37

(3*S*,11*aR*)-N-(1-(2,4-difluorofenil)ciclopropil)-6-hidroxi-3-metil-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11*a*-hexahidrooxazolo[3,2-*a*]pirido[1,2-*d*]pirazin-8-carboxamidă



Etapa 1

Metil 5-(1-(2,4-difluorofenil)ciclopropilcarbamoyl)-1-(2,2-dimetoxietil)-3-metoxi-4-oxo-1,4-dihidropiridin-2-carboxilat (**27-B**, 0,150 g, 0,32 mmol) în acetonitril (1,5 mL) și acid acetic (0,2 mL) s-a tratat cu acid metansulfonic (0,05 mL), s-a sigilat cu un capac galben și s-a încălzit la 70°C. După 16 ore, amestecul s-a răcit pentru a produce o soluție brută de metil 5-(1-(2,4-difluorofenil)ciclopropilcarbamoyl)-1-(2,2-dihidroxietyl)-3-metoxi-4-oxo-1,4-dihidropiridin-2-carboxilat **27-C**. CLSM-IEP⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₁₈H₁₉F₂N₂O₇: 439; găsit: 439.

Etapele 2 și 3

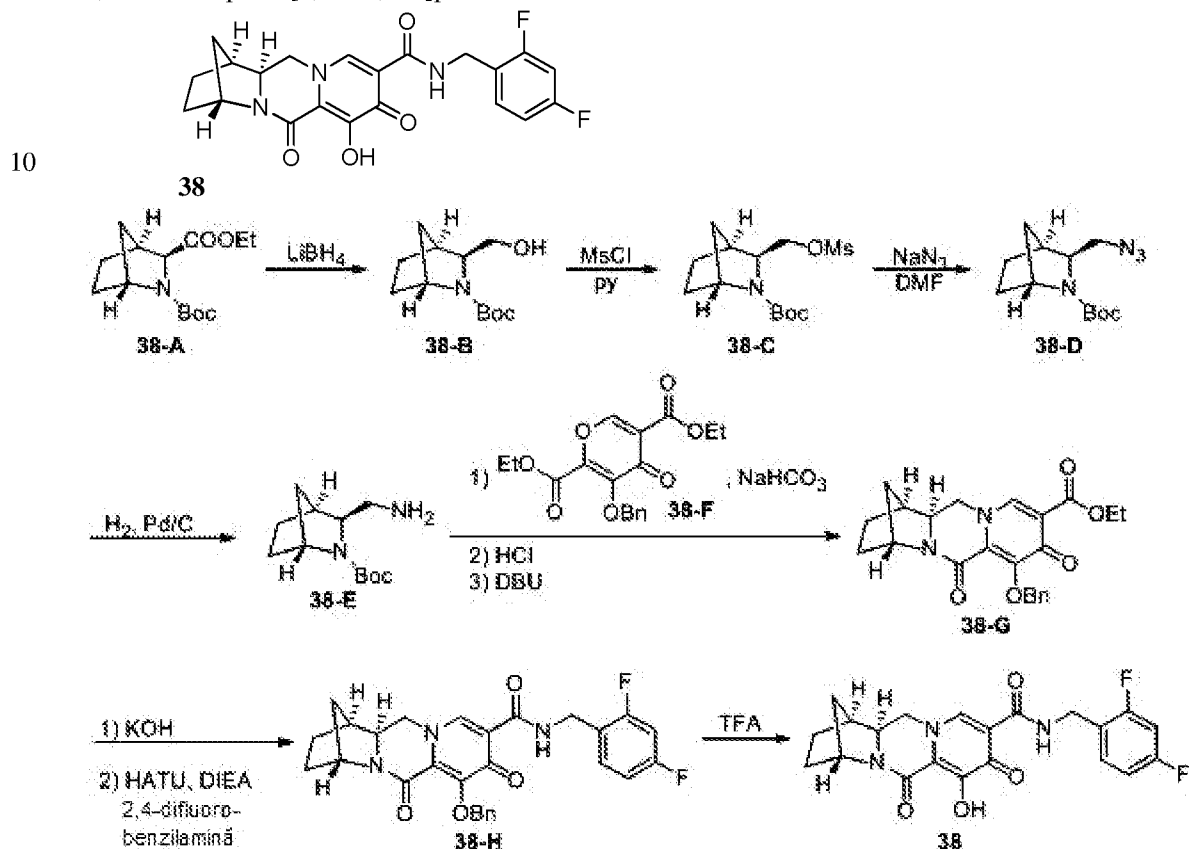
Metil 5-(1-(2,4-difluorofenil)ciclopropilcarbamoyl)-1-(2,2-dihidroxietyl)-3-metoxi-4-oxo-1,4-dihidropiridin-2-carboxilat (**27-C**, 0,32 mmol, amestecul brut din etapa anterioară) s-a dizolvat în acetonitril (1,5 mL) și acid acetic (0,2 mL). (S)-2-aminopropan-1-ol (0,048 g, 0,64 mmol) și K₂CO₃ (0,088 g, 0,64 mmol) s-au adăugat la amestecul de reacție. Amestecul de reacție s-a sigilat și s-a încălzit la 70°C. După 3 ore, amestecul de reacție s-a răcit și s-a adăugat bromură de magneziu (0,081 g, 0,44 mmol). Amestecul s-a resigilat și s-a încălzit la 50°C. După 10 minute, amestecul de reacție s-a răcit la 0°C și s-a adăugat acid clorhidric 1 N (0,5 mL). Apoi amestecul de reacție s-a diluat cu MeOH (2 mL). După filtrare, produsul brut s-a purificat prin CLPÎ preparativă (30-70% acetonitril:apă, 0,1% TFA) pentru a obține Compusul **37** sub formă de sare TFA. ¹H-

RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,31 (s, 1H), 7,62 (td, $J = 9,2, 8,7, 6,5$ Hz, 1H), 7,02-6,78 (m, 2H), 5,53-5,20 (m, 1H), 4,68 (dd, $J = 12,3, 4,2$ Hz, 1H), 4,40 (dq, $J = 19,1, 6,7$ Hz, 2H), 3,98 (dd, $J = 12,2, 10,0$ Hz, 1H), 3,71 (dd, $J = 8,3, 6,3$ Hz, 1H), 1,41 (d, $J = 6,1$ Hz, 3H), 1,22 (s, 4H). **^{19}F -RMN** (376 MHz, Metanol- d_4) δ -113,66– -113,95 (m, 1F), -113,94– -114,29 (m, 1F). **CLSM-IEP $^+$** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculat pentru $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5$: 432.; găsit: 432.

Exemplul 38

Obținerea Compusului 38

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



Etapă 1

O soluție de compus **38-A** (1562 mg, 5,799 mmol) (vezi Exemplul 41b in WO 97/05139) in THF (10 mL) s-a agitat la -78°C cu adăugarea a LiBH_4 2,0 M în THF (3,2 mL) și amestecul rezultat s-a agitat la temperatura camerei. După 3 ore, LiBH_4 2,0 M suplimentar in THF (3,2 mL) s-a adăugat și soluția s-a agitat la temperatura camerei timp de 17,5 ore. După ce amestecul de reacție s-a diluat cu acetat de etil și s-a adăugat încet apă, cele două faze s-au separat, și fracțiunea apoasă separată s-a extras cu acetat de etil (x 1). Cele două fracțiuni organice s-au spălat cu apă (x 1), s-au combinat, s-au uscat (Na_2SO_4) și s-au concentrat. Reziduul s-a purificat prin CombiFlash (coloană de 40 g) utilizând hexan-acetat de etil ca eluenți pentru a obține Compusul **38-B**. **^1H -RMN** (400 MHz, Cloroform- d) δ 4,11 (s, 1H), 3,65-3,52 (m, 2H), 3,45 (m, 1H), 2,32 (d, $J = 4,1$ Hz, 1H), 2,20 (s, 1H), 1,75-1,64 (m, 2H), 1,61 (m, 2H), 1,49-1,41 (m, 1H), 1,47 (s, 9H), 1,28-1,23 (d, $J = 10$ Hz, 1H). **CLSM-IEP $^+$** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculat pentru $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{NO}_3$: 228,16; găsit: 227,7.

Etapă 2

O soluție de compus **38-B** (589 mg, 2,591 mmol) și NEt_3 (0,47 mL, 3,369 mmol) in CH_2Cl_2 (6 mL) s-a agitat la 0°C cu adăugarea MsCl (0,22 mL, 2,842 mmol). După 1 oră la temperatura camerei, amestecul s-a diluat cu acetat de etil și s-a spălat cu apă (x 2). Fracțiunile apoase s-au extras cu acetat de etil (x 1), iar fracțiunile organice s-au combinat, s-au uscat (Na_2SO_4) și s-au concentrat. Reziduul s-a purificat prin CombiFlash (coloană de 40 g) utilizând hexan-acetat de etil ca eluenți pentru a obține Compusul **38-C**. **^1H -RMN** (400 MHz, Cloroform- d) δ 4,39-4,28 (m, 1H), 4,16 (s, 0,4H), 4,06 (s, 0,6H), 3,98 (dd, $J = 10,0, 8,7$ Hz, 0,6H), 3,86 (t, $J = 9,6$ Hz, 0,4 H), 3,51 (dd, $J = 9,3, 3,7$ Hz, 0,6 H), 3,43 (dd, $J = 9,3, 3,6$ Hz, 0,4 H), 3,02 (s, 3H),

2,59 (m, 1H), 1,82-1,58 (m, 4H), 1,51-1,44 (m, 9H), 1,41 (d, $J = 14,8$ Hz, 1H), 1,31 (s, 0,6H), 1,29 (s, 0,4H).

Etapa 3

La o soluție de compus **38-C** (769 mg, 2,518 mmol) în DMF (5 mL) s-a adăugat azidă de sodiu (819 mg, 12,6 mmol). Amestecul de reacție s-a agitat la 50°C timp de 15 ore, la 80°C timp de 5 ore și 100°C timp de 19 ore. Amestecul de reacție s-a diluat cu soluție LiCl de 5% și produsul s-a extras cu acetat de etil (x 2). După ce fracțiunile organice s-au spălat cu apă (x 1), două fracțiuni organice s-au combinat, s-au uscat (Na_2SO_4) și s-au concentrat. Reziduul s-a purificat prin CombiFlash (coloană de 40 g) utilizând hexan-acetat de etil ca eluenți pentru a obține Compusul **38-D**. ¹H-RMN (400 MHz, Cloroform-d) δ 4,16 (s, 0,4H), 4,06 (s, 0,6H), 3,61 (dd, $J = 12,2, 3,6$ Hz, 0,6 H), 3,51 (dd, $J = 12,1, 3,2$ Hz, 0,4 H), 3,38 (dd, $J = 9,4, 3,4$ Hz, 0,6 H), 3,26 (dd, $J = 9,8, 3,3$ Hz, 0,4 H), 3,06 (dd, $J = 12,2, 9,4$ Hz, 0,6 H), 3,01-2,92 (m, 0,4 H), 2,48 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 1,82-1,57 (m, 4H), 1,46 (d, $J = 3,0$ Hz, 9H), 1,42 (m, 1H), 1,28 (m, 0,6H), 1,27-1,23 (m, 0,4H).

Etapa 4

La o soluție de compus **38-D** (507 mg, 2,009 mmol) în acetat de etil (10 mL) și EtOH (10 mL) s-a adăugat 10% Pd/C (52 mg). Amestecul de reacție s-a agitat în atmosferă de H_2 timp de 1,5 ore. Amestecul s-a filtrat prin celită și filtratul s-a concentrat pentru a obține Compusul brut **38-E**. CLSM-IEP⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculat pentru $\text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_2$: 227,18; găsit: 226,8.

Etapa 5

Amestecul de compus brut **38-E** (206 mg, 0,910 mmol), compusul **38-F** (330 mg, 0,953 mmol) și NaHCO_3 (154 mg, 1,833 mmol) în apă (3 mL) și EtOH (3 mL) s-a agitat la temperatura camerei timp de 20 de ore. După ce amestecul de reacție s-a diluat cu apă și s-a extras cu acetat de etil (x 2), extractele s-au spălat cu apă (x 1), s-au combinat, s-au uscat (Na_2SO_4) și s-au concentrat pentru a se obține produsul brut piridina.

Reziduul brut (388 mg) s-a dizolvat în CH_2Cl_2 (4 mL) și HCl 4N în dioxan (4 mL). După 1,5 ore suplimentare s-a adăugat HCl 4 N în dioxan (4 mL) și s-a agitat timp de 1 oră la temperatura camerei. Amestecul s-a concentrat până la uscare, s-a coevaporat cu toluen (x 1) și s-a uscat in vid timp de 30 de minute.

Reziduul brut și 1,8-diazabicycloundec-7-enă (DBU) (1,06 mL, 7,088 mmol) în toluen (10 mL) s-a agitat pe o baie de 110°C. După 30 de minute, amestecul s-a concentrat și reziduul s-a purificat prin CombiFlash (coloană de 40 g) utilizând acetat de etil – 20% MeOH/acetat de etil ca eluenți pentru a obține compusul **38-G**. ¹H-RMN (400 MHz, Cloroform-d) δ 8,03 (s, 1H), 7,68-7,58 (m, 2H), 7,36-7,27 (m, 3H), 5,53 (d, $J = 9,9$ Hz, 1H), 5,11 (d, $J = 9,9$ Hz, 1H), 4,93 (s, 1H), 4,43-4,30 (m, 2H), 3,89 (dd, $J = 12,2, 3,3$ Hz, 1H), 3,73 (t, $J = 12,0$ Hz, 1H), 3,59 (dd, $J = 11,9, 3,3$ Hz, 1H), 2,53 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 1,87-1,67 (m, 4H), 1,55 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H), 1,51-1,45 (m, 1H), 1,38 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H). CLSM-IEP⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculat pentru $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_5$: 409,18; găsit: 409,2.

Etapa 6

Amestecul de compus **38-G** (232 mg, 0,568 mmol) în THF (3 mL) și MeOH (3 mL) s-a agitat la temperatura camerei cu adăugarea KOH 1 N (3 mL). După 1 oră, amestecul de reacție s-a neutralizat cu HCl 1 N (~3,1 mL), s-a concentrat, iar reziduul s-a concentrat cu toluen (x 3). După ce reziduul s-a uscat in vid timp de 30 de minute, o suspensie de reziduu brut, 2,4-difluorobenzilamină (86 mg, 0,601 mmol) și HATU (266mg, 0,700 mmol) s-a adăugat în CH_2Cl_2 (4 mL) și DMF (4 mL) și s-a agitat la 0°C cu adăugarea N,N-diizopropiletilaminei (DIPEA) (0,7 mL, 4,019 mmol). După 45 de minute, 2,4-difluorobenzilamină suplimentară (86 mg, 0,559 mmol), HATU (266 mg, 0,700 mmol) și N, N-diizopropiletilamină (DIPEA) (0,7 mL, 4,019 mmol) s-au adăugat la temperatura camerei. După 1,25 de ore, amestecul s-a concentrat pentru a îndepărta cea mai mare parte de CH_2Cl_2 , s-a diluat cu acetat de etil și s-a spălat cu LiCl de 5% (x 2). După ce fracțiunile apoase s-au extras cu acetat de etil (x 1), fracțiunile organice s-au combinat, s-au uscat (Na_2SO_4) și s-au concentrat. Reziduul s-a purificat prin Combiflash (coloană de 40 g) utilizând acetat de etil – 20% MeOH/acetat de etil ca eluenți pentru a obține Compusul **38-H**. ¹H-RMN (400 MHz, Cloroform-d) δ 10,48 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,62-7,51 (m, 2H), 7,40-7,27 (m, 4H), 6,87-6,75 (m, 2H), 5,39 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H), 5,15 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H), 4,92 (s, 1H), 4,68-4,53 (m, 2H), 3,97 (dd, $J = 12,5, 3,4$ Hz, 1H), 3,77 (t, $J = 12,2$ Hz, 1H), 3,55 (dd, $J = 12,1, 3,3$ Hz, 1H), 2,53 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H), 1,88-1,62 (m, 4H), 1,59-1,42 (m, 2H). ¹⁹F-RMN (376 MHz, Cloroform-d) δ -112,17 (q, $J = 7,6$ Hz, 1F), -114,79 (q, $J = 8,6$ Hz, 1F). CLSM-IEP⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculat pentru $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_4$: 506,19; găsit: 506,2.

Etapa 7

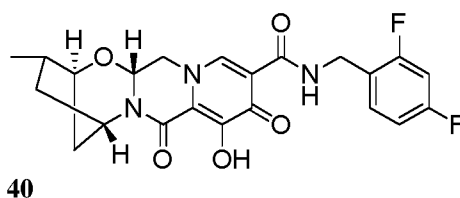
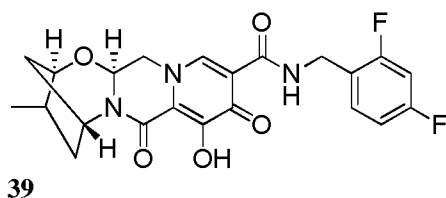
Compusul **38-H** (240 mg, 0,475 mmol) s-a dizolvat în TFA (3 mL) la temperatura camerei timp de 30 de minute și soluția s-a concentrat. Reziduul s-a purificat prin CombiFlash (coloană de 40 g) utilizând CH₂Cl₂ – 20% MeOH în CH₂Cl₂ ca eluenți. După ce fracțiunile de produs colectate s-au concentrat, reziduul s-a triturat în MeCN (~2 mL) la 0°C timp de 15 minute, iar solidele s-au filtrat și s-au spălat cu MeCN. Solidele colectate s-au uscat în vid pentru a obține Compusul **38**.

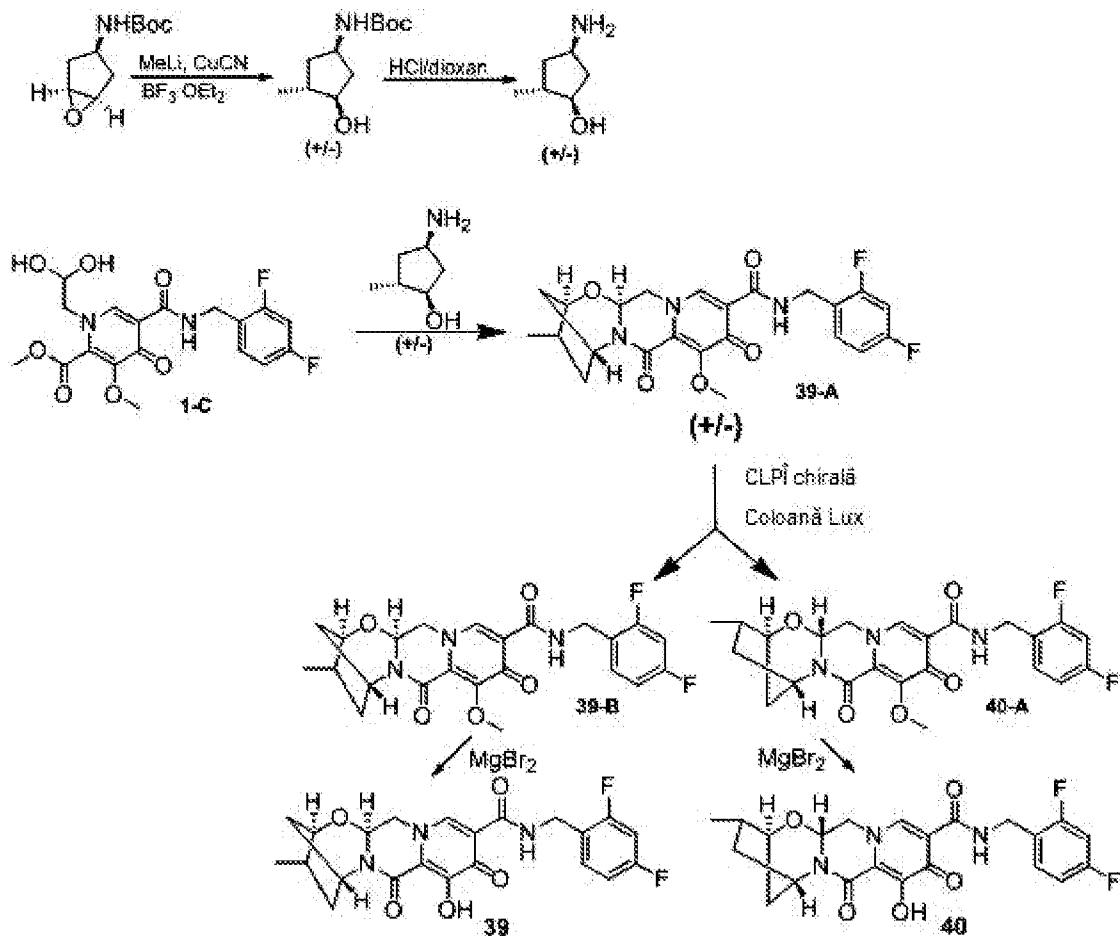
Filtratul s-a concentrat, iar reziduul s-a dizolvat în MeCN (~1 mL) și apă (~1 mL) prin încălzire. Soluția s-a răcit lent la temperatura camerei și apoi într-o baie de gheață timp de 15 minute. Solidele s-au filtrat și s-au spălat cu MeCN, apoi s-au uscat în vid pentru a obține Compusul adițional **38**. ¹H-RMN (400 MHz, Cloroform-d) δ 11,68 (s, 1H), 10,42 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,41-7,31 (m, 1H), 6,86-6,73 (m, 2H), 4,90 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 4,71-4,53 (m, 2H), 4,07 (d, *J* = 10,6 Hz, 1H), 3,90-3,67 (m, 2H), 2,68 (s, 1H), 2,01 (s, 1H), 1,97-1,80 (m, 3H), 1,80-1,62 (m, 2H). ¹⁹F-RMN (376 MHz, Cloroform-d) δ -112,28 (m, 1F), -114,74 (m, 1F). CLSM-IEP⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₂₁H₁₉F₂N₃O₄: 416,14; găsit: 416,3.

Exemplele 39 și 40

Obținerea Compușilor 39 și 40

(2R,3S,5R,13aS)-N-(2,4-difluorobenzil)-8-hidroxi-3-metil-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-10-carboxamidă **39** și (2S,3R,5S,13aR)-N-(2,4-difluorobenzil)-8-hidroxi-3-metil-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-10-carboxamidă **40**





Etapa 1

- Cianura de cupru (290 mg, 3,27 mmol) s-a suspendat în 3,3 mL de THF și s-a răcit la -78°C. O soluție 1,6 M de MeLi (4,1 mL, 6,56 mmol) în eter dietilic s-a adăugat prin picurare, soluția de reacție s-a lăsat să se încălzească la temperatura camerei pe parcursul a 2 ore și s-a răcit din nou la -78°C. Terț-butil (1R,3R,5S)-6-oxabicyclo[3.1.0]hexan-3-ilcarbammat (330 mg, 1,66 mmol) s-a adăugat prin picurare în 3,3 mL de THF, după care s-a adăugat trifluorură de bor – dietileterat (0,25 mL, 1,99 mmol), s-a lăsat să se încălzească la -30°C timp de 30 de minute și s-a agitat între -35°C și -25°C timp de o oră. Soluția de reacție s-a încălzit apoi la temperatura camerei și s-a stins cu un amestec de NH_3 saturat (ap.)/ NH_4 (ap.), s-a extrasă la EtOAc, s-a spălat cu soluție de sare, s-a uscat pe MgSO_4 , s-a filtrat, s-a concentrat și s-a purificat prin CGS (0-10 % EtOH/DCM) pentru a se obține terț-butil (1S,3S,4S)-3-hidroxi-4-metilciclopentilcarbammat racemic. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, Cloroform-d) δ 5,16 (s, 1H), 3,98 (s, 1H), 3,74 (q, $J = 4,3$ Hz, 1H), 3,65 (q, $J = 7,0$ Hz, 1H), 2,23 (dt, $J = 14,0, 7,0$ Hz, 1H), 1,98 (dt, $J = 13,3, 7,0$ Hz, 1H), 1,89-1,79 (m, 1H), 1,58-1,44 (m, 1H), 1,38 (s, 9H), 1,18 (t, $J = 7,0$ Hz, 1H), 0,91 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H).

Etapa 2

- 3 mL de HCl/dioxan (4M, 12 mmol) s-a adăugat la o soluție de terț-butil (1S,3S,4S)-3-hidroxi-4-metilciclopentilcarbammat racemic (182 mg, 0,85 mmol) în 3 mL de dioxan. Amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei timp de 2 ore, s-a concentrat și de două ori s-a dispersat cu toluen pentru a obține (1S,2S,4S)-4-amino-2-metilciclopentanol racemic.

Etapa 3

- Metil 5-(2,4-difluorobenzilcarbamoyl)-1-(2,2-dihidroxietyl)-3-metoxi-4-oxo-1,4-dihidropiridin-2-carboxilat (1-C, 310 mg, 0,75 mmol), (1S,2S,4S)-4-amino-2-metilciclopentanol racemic (115 mg, 0,76 mmol) și carbonat de potasiu (232 mg, 1,68 mmol) s-au preluat în 3,8 mL de acetonitril/0,2 mL de acid acetic și s-au agitat la 90°C timp de 2 ore, după care amestecul de reacție s-a repartizat între DCM și soluție de sare, faza apoasă s-a extras cu DCM, fazele organice combinate s-au uscat pe MgSO_4 , s-au filtrat, s-au concentrat și s-au purificat prin CGS (0-10% EtOH/DCM) pentru a se obține intermediarul 39-A.

Etapa 4

Intermediarul **39-A** (190 mg) s-a separat prin CLPÎ preparativă chirală pe o coloană Lux Cellulose-2 utilizând 9:1 ACN:MeOH ca eluent pentru a obține Intermediarii **39-B** (varful primei eluții) și **40-A** (varful celei de-a doua eluții) în formă enantio-îmbogățită. Pentru intermediarul **39-B**: (stereochemie absolută confirmată prin cristalografie cu raze X), timpul de retenție al **CLPI chirale** = 3,98 minute (coloană Lux Cellulose-2 IC, 150 x 4,6 mm, 2 mL/min 9:1 ACN:MeOH). Pentru intermediarul **40-A**: (stereochemie absolută confirmată prin cristalografie cu raze X), timpul de retenție al **CLPI chirale** = 6,35 minute (coloană Lux Cellulose-2 IC, 150 x 4,6 mm, 2 mL/min 9:1 ACN:MeOH).

Etapă 5a

Bromură de magneziu (68 mg, 0,37 mmol) s-a adăugat la o soluție de intermediar **39-B** (83 mg, 0,18 mmol) în 2 mL de acetonitril. Amestecul de reacție s-a agitat la 50°C timp de 1 oră, s-a acidulat cu 10% de HCl apoasă, s-a repartizat între faza apoasă și diclormetan, iar faza apoasă s-a extras cu diclormetan. Fazele organice combinate s-au uscat pe MgSO₄, s-au filtrat, s-au concentrat și s-au purificat prin cromatografie pe silicagel (0-10% EtOH/DCM) pentru a obține Compusul **39**. ¹H-RMN (400 MHz, Cloroform-d) δ 12,32 (s, 1H), 10,36 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,44-7,33 (m, 1H), 6,88-6,76 (m, 2H), 5,37 (dd, J = 9,5, 4,1 Hz, 1H), 5,28 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 4,63 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 4,23 (d, J = 23,0 Hz, 2H), 3,99 (dd, J = 12,7, 9,5 Hz, 1H), 3,72 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 2,51 (dq, J = 13,7, 6,8, 6,1 Hz, 1H), 2,15 (ddd, J = 14,7, 8,3, 2,3 Hz, 1H), 1,94 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 1,77 (ddd, J = 12,7, 4,0, 2,9 Hz, 1H), 1,61 (dt, J = 14,6, 5,2 Hz, 2H), 1,24 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 1,09 (d, J = 7,2 Hz, 3H). **CLSM-IEP⁺** (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₂₂H₂₂F₂N₃O₅: 446,15; găsit: 446,2.

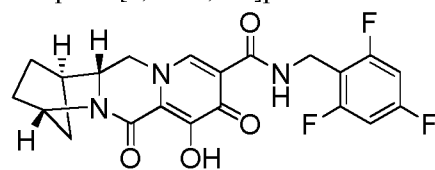
Etapă 5b

Bromură de magneziu (59 mg, 0,32 mmol) s-a adăugat la o soluție de intermediar **40-A** (70 mg, 0,15 mmol) în 2 mL de acetonitril. Amestecul de reacție s-a agitat la 50°C timp de 1 oră, s-a acidulat cu 10% de HCl apoasă, s-a repartizat între faza apoasă și diclormetan, iar faza apoasă s-a extras cu diclormetan. Fazele organice combinate s-au uscat pe MgSO₄, s-au filtrat, s-au concentrat și s-au purificat prin cromatografie pe silicagel (0-10% EtOH/DCM) pentru a obține Compusul **40**. ¹H-RMN (400 MHz, Cloroform-d) δ 12,32 (s, 1H), 10,36 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,44-7,33 (m, 1H), 6,88-6,76 (m, 2H), 5,37 (dd, J = 9,5, 4,1 Hz, 1H), 5,28 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 4,63 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 4,23 (d, J = 23,0 Hz, 2H), 3,99 (dd, J = 12,7, 9,5 Hz, 1H), 3,72 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 2,51 (dq, J = 13,7, 6,8, 6,1 Hz, 1H), 2,15 (ddd, J = 14,7, 8,3, 2,3 Hz, 1H), 1,94 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 1,77 (ddd, J = 12,7, 4,0, 2,9 Hz, 1H), 1,61 (dt, J = 14,6, 5,2 Hz, 2H), 1,24 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 1,09 (d, J = 7,2 Hz, 3H). **CLSM-IEP⁺** (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₂₂H₂₂F₂N₃O₅: 446,15; găsit: 446,2.

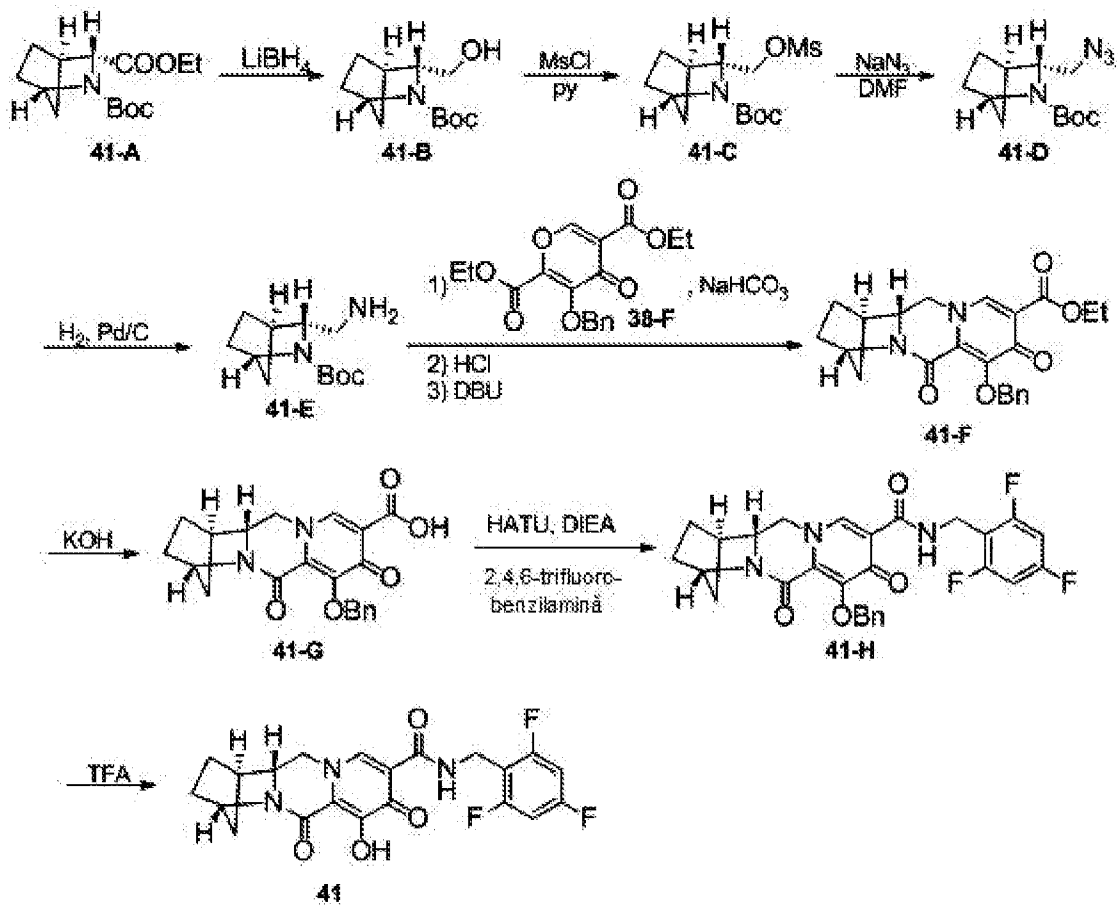
Exemplul 41

Obținerea Compusului 41

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



41



Etapa 1

O soluție de **41-A** (2020 mg, 7,463 mmol) (obținută prin aceeași metodă ca **38-A**) în THF (14 mL) s-a agitat la 0°C cu adăugarea LiBH_4 2,0 M în THF (7,5 mL, 15 mmol). După ce amestecul rezultat s-a agitat la temperatura camerei timp de 21 de ore, acesta s-a răcit la temperatura de 0°C și s-a diluat cu EA înainte de a adăuga încet apă pentru a-l stinge. După ce cele două faze s-au separat, fracțiunea apoasă s-a extras cu EA (x 1) și cele două fracțiuni organice s-au spălat cu apă (x 1), s-au combinat, s-au uscat (Na_2SO_4) și s-au concentrat. Reziduul s-a purificat prin CombiFlash (coloană de 120 g) utilizând hexan-EA ca eluenți pentru a obține **41-B**. CLSM-IEP⁺ (m/z): $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_8+\text{H}]^+$ calculat pentru $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{NO}_3$: 172,10; găsit: 171,95.

Etapa 2

Un balon cu fund rotund de 100 mL a fost încărcat cu reactiv **41-B** (1,6 g, 7,05 mmol) și trietilamină (0,94 g, 9,3 mmol) în DCM (20 mL). Clorură de metansulfonil (0,91 g, 8,0 mmol) s-a adăugat la amestecul de reacție. Apoi amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei timp de 3 ore. Amestecul s-a diluat cu EA (100 mL) și s-a spălat cu apă (2x). Fracțiunile apoase s-au extras cu EA (1x), iar fracțiunile organice s-au combinat, s-au uscat (Na_2SO_4) și s-au concentrat. Reziduul s-a purificat prin CombiFlash (coloană de 120 g, cartuș s-a utilizat) utilizând hexan-EA ca eluenți pentru a obține **41-C**. CLSM-IEP⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculat pentru $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_7$: 306; găsit: 306.

Etapa 3

Un balon cu fund rotund de 100 mL a fost încărcat cu reactiv **41-C** (2,1 g, 6,9 mmol) și azidă de sodiu (2,3 g, 34,5 mmol) în DMF (10 mL). Apoi amestecul de reacție s-a agitat la 100°C peste noapte. Amestecul s-a diluat cu EA (100 mL) și s-a spălat cu apă (2x). Fracțiunile apoase s-au extras cu EA (1x), iar fracțiunile organice s-au combinat, s-au uscat (Na_2SO_4) și s-au concentrat. Reziduul s-a purificat prin CombiFlash (coloană de 120 g, cartuș s-a utilizat) utilizând hexan-EA ca eluenți pentru a obține **41-D**. CLSM-IEP⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculat pentru $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_7$: 253; găsit: 253.

Etapa 4

La o soluție (purjată cu N_2) de reactiv **41-D** (1,3 g) în EA (20 mL) și EtOH (20 mL) s-a adăugat Pd/C (130 mg). Amestecul s-a agitat în atmosferă de H_2 timp de 3 ore. Amestecul s-a

filtrat prin celită și filtratul s-a concentrat pentru a obține Compusul **41-E**. **CLSM-IEP⁺** (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₁₈H₁₉F₂N₂O₇: 227; găsit: 227.

Etapa 5

- Un balon cu fund rotund de 100 mL a fost încărcat cu reactiv **41-E** (1,05 g, 4,62 mmol) și reactiv **38-F** (1,6 g, 4,62 mmol) în etanol (20 mL). Bicarbonat de sodiu (0,77 g, 9,2 mmol) în apă (20 mL) s-a adăugat la amestecul de reacție. Apoi amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei peste noapte. Amestecul s-a diluat cu EA (100 mL) și s-a spălat cu apă (2x). Fracțiunile apoase s-au extras cu EA (1x), iar fracțiunile organice s-au combinat, s-au uscat (Na₂SO₄) și s-au concentrat. Produsul brut (2,4 g) s-a utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară.
- CLSM-IEP⁺** (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₁₈H₁₉F₂N₂O₇: 556; găsit: 556.

- Un balon cu fund rotund de 100 mL a fost încărcat cu produsul brut din reacția anterioară în HCl 4 N/dioxan (24,7 mL). Apoi amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei timp de 1 oră. După concentrare, intermediarul (2,1 g) și DBU (3,27 g, 21,5 mmol) în toluen (30 mL) s-a încălzit la 110°C cu agitare timp de 1 oră. După concentrare, reziduul s-a purificat prin CombiFlash (coloană de 120 g) utilizând hexan-acetat de etil ca eluenți pentru a obține **41-F**. **CLSM-IEP⁺** (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₁₈H₁₉F₂N₂O₇: 409; găsit: 409.

Etapa 6

- Un balon cu fund rotund de 100 mL a fost încărcat cu reactiv **41-F** (0,5 g, 1,22 mmol) în THF (5 mL) și MeOH (5 mL). KOH 1 N (3,7 mL) s-a adăugat la amestecul de reacție. Apoi amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei timp de 1 oră. Amestecul de reacție s-a acidulat prin adăugarea HCl 1 N (3,7 mL), s-a concentrat pentru a îndepărta majoritatea solvenților organici și s-a extras cu EtOAc (2 x). Straturile organice s-au combinat, s-au uscat (Na₂SO₄) și s-au concentrat pentru a obține compusul **41-G**.

Etapa 7

- Un balon cu fund rotund de 100 mL a fost încărcat cu reactiv **41-G** (0,14 g, 0,37 mmol), (2,4,6-trifluorofenil)metanamină (0,12 g, 0,73 mmol), N,N-diizopropiletilamină (DIPEA) (0,24 g, 1,84 mmol) și HATU (0,28 g, 0,74 mmol) s-au dizolvat în DCM (5 mL). Amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei timp de 2 ore. Amestecul s-a diluat cu EA (100 mL) și s-a spălat cu soluție saturată de NaHCO₃ (2x), soluție saturată de NH₄Cl (2x) și s-a uscat pe Na₂SO₄. După concentrare, produsul brut s-a purificat prin cromatografie în coloană pe silicagel cu hexan-acetat de etil pentru a obține Compusul **41-H**. **CLSM-IEP⁺** (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₁₈H₁₉F₂N₂O₇: 524,5; găsit: 524,5.

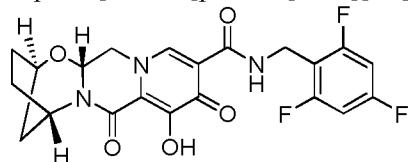
Etapa 8

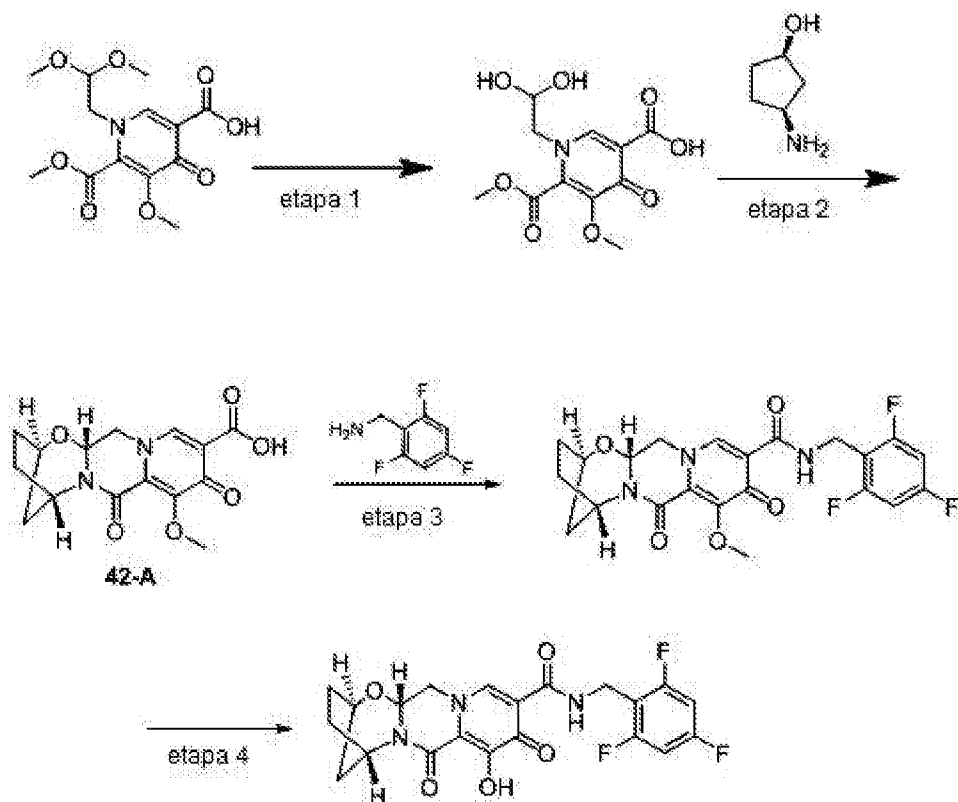
- Un balon cu fund rotund de 50 mL a fost încărcat cu reactiv **41-H** (0,13 g, 0,25 mmol) în TFA (2 mL). Amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei timp de 30 de minute. După concentrare, produsul brut s-a purificat prin cromatografie în coloană pe silicagel cu EtOAc-MeOH pentru a obține Compusul **41**. ¹H-RMN (400 MHz, Cloroform-d) δ 11,61 (s, 1H), 10,70-10,01 (m, 1H), 8,26 (s, 1H), 6,65 (t, *J* = 8,1 Hz, 2H), 4,88 (s, 1H), 4,65 (dd, *J* = 6,1, 2,4 Hz, 2H), 4,07 (d, *J* = 10,9 Hz, 1 H), 3,93-3,58 (m, 2H), 2,67 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H), 2,08-1,41 (m, 7H). ¹⁹F-RMN (376 MHz, Cloroform-d) δ -109,22 (d, *J* = 11,6 Hz, 1F), -111,04 - -112,79 (m, 2F). **CLSM-IEP⁺** (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₂₁H₂₀F₂N₃O₅: 434; găsit: 434.

Exemplul 42

Obținerea Compusului 42

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



**Etapa 1**

- Acid 1-(2,2-dimetoxietil)-5-metoxi-6-(metoxicarbonil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxilic (3,15 g, 10 mmol) în acetonitril (36 mL) și acid acetic (4 mL) s-a tratat cu acid metansulfonic (0,195 mL, 3 mmol) și s-a plasat într-o baie de 75°C. Amestecul de reacție s-a agitat timp de 7 ore, s-a răcit și s-a depozitat la -10°C timp de 3 zile și s-a reîncălzit la 75°C timp de încă 2 ore. Acest material s-a răcit și s-a utilizat brut în etapa următoare.

Etapa 2

- Amestecul de reacție brut de la etapa 1 (20 mL, 4,9 mmol) s-a transferat într-un balon conținând (1R,3S)-3-aminociclopentanol (0,809 g, 8 mmol). Amestecul s-a diluat cu acetonitril (16,8 mL), s-a tratat cu carbonat de potasiu (0,553 g, 4 mmol) și s-a încălzit la 85°C. După 2 ore, amestecul de reacție s-a răcit la temperatura ambiantă și s-a agitat peste noapte. HCl 0,2M (50 mL) s-a adăugat, iar soluția limpede de culoare galbenă s-a extras cu diclormetan (2x 150 mL). Straturile organice combinate s-au uscat pe sulfat de sodiu, s-au filtrat și s-au concentrat până la obținerea a 1,49 g de un solid portocaliu deschis. Recristalizarea din diclormetan:hexan a condus la obținerea intermediarului **42-A** dorit: **CLSM-IEP⁺** (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₁₅H₁₇N₂O₆: 321,11; găsit: 321,3.

Etapa 3

- Intermediarul **42-A** (0,225 g, 0,702 mmol) și (2,4,6-trifluorofenil)metanamină (0,125 g, 0,773 mmol) s-au suspendat în acetonitril (4 mL) și tratat cu N,N-diizopropiletilamină (DIPEA) (0,183 mmol, 1,05 mmol). La această suspensie s-a adăugat (dimetilamino)-N,N-dimetil(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-iloxi)metaniminiu hexafluorofosfat (HATU, 0,294 g, 0,774 mmol). După 1,5 ore, amestecul de reacție brut s-a preluat în etapa următoare. **CLSM-IEP⁺** (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₂₂H₂₁F₃N₃O₅: 464,14; găsit: 464,2.

Etapa 4

- La amestecul de reacție brut din etapa anterioară s-a adăugat MgBr₂ (0,258 g, 1,40 mmol). Amestecul de reacție s-a agitat la 50°C, timp de 10 minute, s-a acidulat cu 10% de HCl apoasă și s-a extras de două ori cu diclormetan. Fazele organice combinate s-au uscat pe MgSO₄, s-au filtrat, s-au concentrat și s-au purificat prin cromatografie pe silicagel (EtOH/diclormetan) urmată de CLPÎ (ACN/H₂O cu modificator de TFA de 0,1%) pentru a obține Compusul **42**:

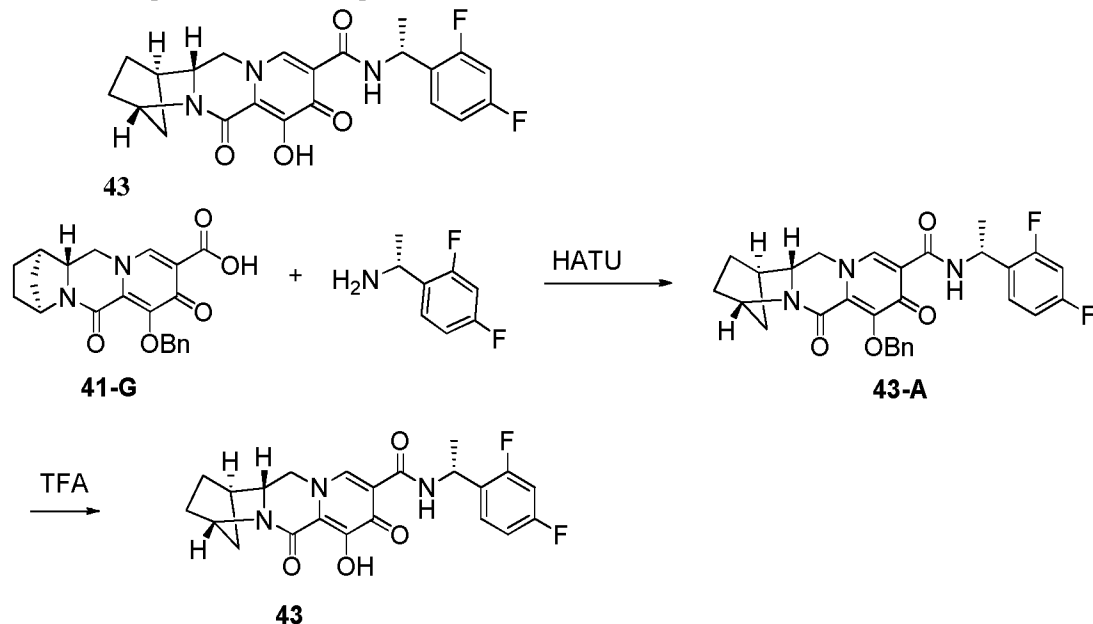
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,43 (s, 1H), 10,34 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,19 (t, *J* = 8,7 Hz, 2H), 5,43 (dd, *J* = 9,5, 4,1 Hz, 1H), 5,08 (s, 1H), 4,66 (dd, *J* = 12,9, 4,0 Hz, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,56-4,45 (m, 2H), 4,01 (dd, *J* = 12,7, 9,7 Hz, 1H), 1,93 (s, 4H), 1,83 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H),

1,56 (dt, $J = 12,0, 3,4$ Hz, 1H). **CLSM-IEP⁺** (m/z): $[M+H]^+$ calculat pentru $C_{21}H_{19}F_3N_3O_5$: 450,13; găsit: 450,2.

Exemplul 43

Obținerea Compusului 43

- 5 (12aR)-N-((R)-1-(2,4-difluorofenil)etil)-7-hidroxi-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahidro-1,4-metanodipirido[1,2-a:1',2'-d]pirazin-9-carboxamidă



10 Etapa 1

- Un balon cu fund rotund de 100 mL a fost încărcat cu reactiv **41-G** (0,14 g, 0,37 mmol), (R)-1-(2,4-difluorofenil)etanamină (0,12 g, 0,74 mmol), *N,N*-diizopropiletilamină (0,24 g, 1,84 mmol) și HATU (0,28 g, 0,74 mmol) și s-au dizolvat în DCM (5 mL). Amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei timp de 2 ore. Amestecul s-a diluat cu EA (100 mL) și s-a spălat cu
- 15 soluție saturată de $NaHCO_3$ (2x), soluție saturată de NH_4Cl (2x) și s-a uscat pe Na_2SO_4 . După concentrare, produsul brut s-a purificat prin cromatografie în coloană pe silicagel cu hexan-EtOAc pentru a obține Compusul **43-A**. **CLSM-IEP⁺** (m/z): $[M+H]^+$ calculat pentru $C_{18}H_{19}F_2N_2O_7$: 520; găsit: 520.

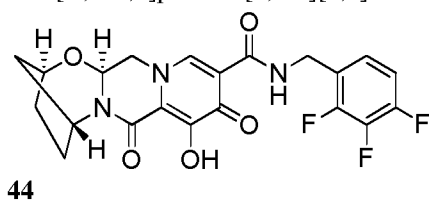
Etapa 2

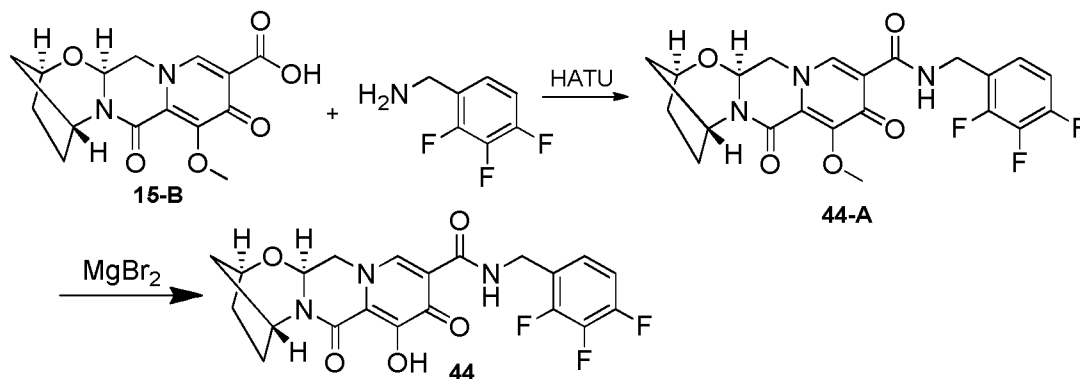
- 20 Un balon cu fund rotund de 50 mL a fost încărcat cu reactiv **43-A** (0,14 g, 0,27 mmol) în TFA (2 mL). Amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei timp de 30 de minute. După concentrare, produsul brut s-a purificat prin cromatografie în coloană pe silicagel cu EtOAc-MeOH pentru a obține Compusul **43**. **¹H-RMN** (400 MHz, Cloroform-*d*) δ 11,65 (s, 1H), 10,57 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,31 (m, 1H), 6,99-6,62 (m, 2H), 5,64-5,32 (m, 1H), 4,90 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H),
- 25 4,04 (d, $J = 11,5$ Hz, 1H), 3,93-3,63 (m, 2H), 2,67 (s, 1H), 2,08-1,40 (m, 9H). **¹⁹F-RMN** (376 MHz, Cloroform-*d*) δ -113,09 (m, 1F), -115,01 (m, 1F). **CLSM-IEP⁺** (m/z): $[M+H]^+$ calculat pentru $C_{21}H_{20}F_2N_3O_5$: 430; găsit: 430.

Exemplul 44

Obținerea Compusului 44

- 30 (13aS)-8-hidroxi-7,9-dioxo-N-(2,3,4-trifluorobenzil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-10-carboxamidă



Etapă 1

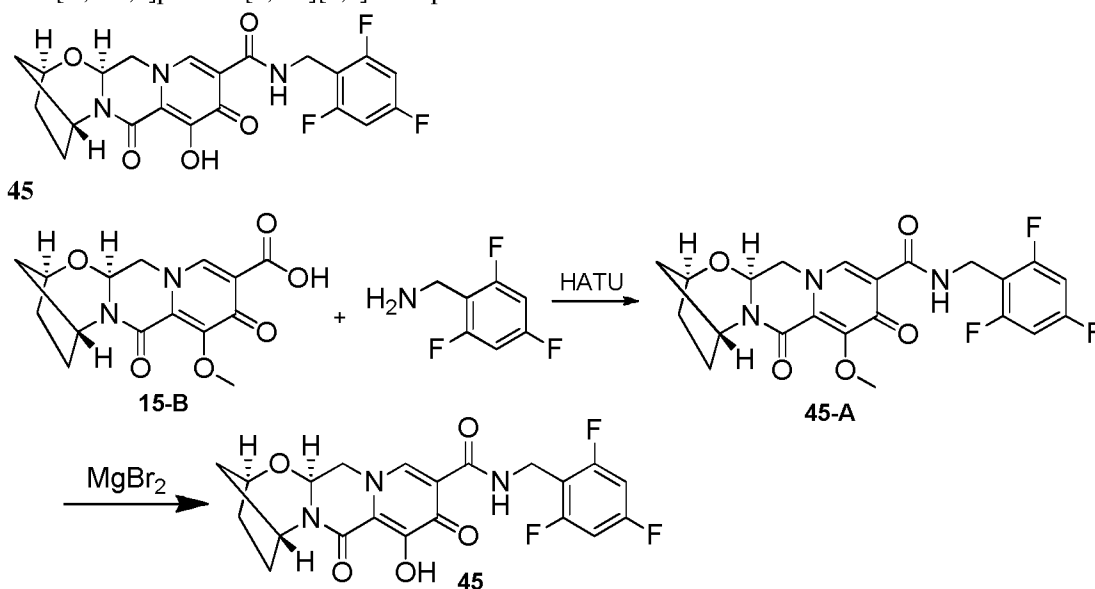
- Compusul **15-B** (40 mg, 0,12 mmol) s-a preluat în 1 mL de acetonitril și s-a tratat cu 2,3,4-trifluorobenzilamină (29 mg, 0,18 mmol), HATU (53 mg, 0,14 mmol), N,N-diizopropiletilamină (DIPEA) (20 mg, 0,16 mmol) și s-a agitat la temperatura camerei timp de 2 ore, după care analiza CLSM a arătat consumarea completă a compusului **15-B** și formarea intermediarului **44-A**. Amestecul de reacție s-a utilizat în etapa următoare.

Etapă 2

- La soluția de reacție brută din etapa anterioară s-a adăugat MgBr_2 (63 mg, 0,34 mmol). Amestecul de reacție s-a agitat la 50°C timp de o oră, s-a acidulat cu 10% de HCl apoasă, s-a repartizat între faza apoasă și diclormetan, iar faza apoasă s-a extras cu diclormetan. Fazele organice combinate s-au uscat pe MgSO_4 , s-au filtrat, s-au concentrat și s-au purificat prin CLPI (ACN/ H_2O cu modificador de TFA de 0,1%) în compusul **44**. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,45 (s, 1H), 10,38 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,27 (q, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,16 (q, $J = 8,5$ Hz, 1H), 5,42 (dd, $J = 9,5$, 4,0 Hz, 1H), 5,08 (s, 1H), 4,76-4,47 (m, 4H), 4,01 (dd, $J = 12,8$, 9,7 Hz, 1H), 1,92 (s, 4H), 1,82 (d, $J = 12,1$ Hz, 1H), 1,55 (dt, $J = 12,2$, 2,9 Hz, 1H). CLSM-IEP^+ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculat pentru $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_5$: 450,13; găsit: 450,2.

Exemplul 45**Obținerea Compusului 45**

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



- Etapă 1**

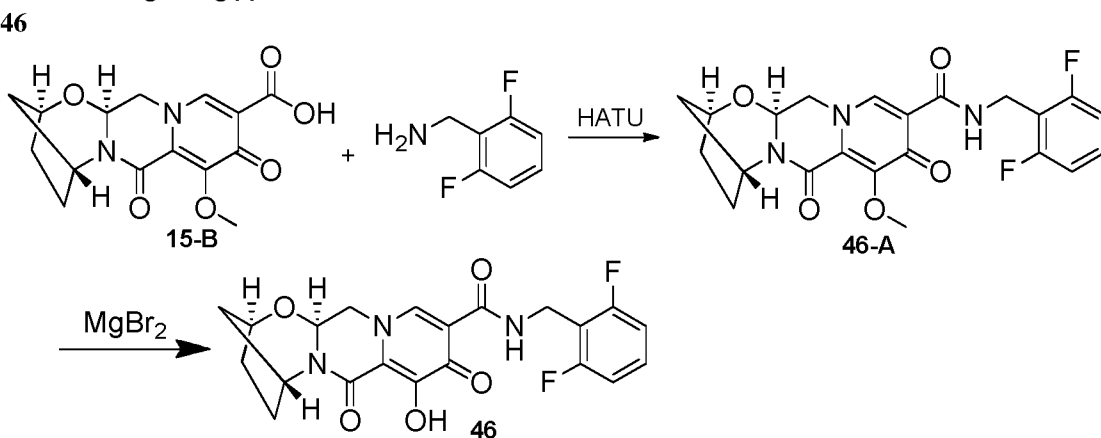
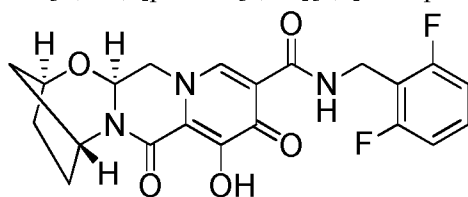
- Compusul **15-B** (38 mg, 0,12 mmol) s-a preluat în 1 mL de acetonitril și s-a tratat cu 2,4,6-trifluorobenzilamină (34 mg, 0,21 mmol), HATU (50 mg, 0,13 mmol), N,N-diizopropiletilamină (DIPEA) (23 mg, 0,18 mmol) și s-a agitat la temperatura camerei timp de 2 ore, după care analiza CLSM a arătat consumarea completă a compusului **15-B** și formarea intermediarului **45-A**. Amestecul de reacție s-a utilizat în etapa următoare.

Etapă 2

La soluția de reacție brută din etapa anterioară s-a adăugat MgBr_2 (55 mg, 0,30 mmol). Amestecul de reacție s-a agitat la 50°C timp de o oră, s-a acidulat cu 10% de HCl apoasă, s-a repartizat între faza apoasă și diclormetan, iar faza apoasă s-a extras cu diclormetan. Fazele organice combinate s-au uscat pe MgSO_4 , s-au filtrat, s-au concentrat și s-au purificat prin CLPI (ACN/ H_2O cu modificador de TFA de 0,1%) pentru a obține Compusul **45**. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 12,37 (s, 1H), 10,37-10,25 (m, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,14 (t, $J = 8,7$ Hz, 2H), 5,37 (dd, $J = 9,5, 4,0$ Hz, 1H), 5,02 (s, 1H), 4,66-4,40 (m, 4H), 3,95 (dd, $J = 12,8, 9,6$ Hz, 1H), 1,87 (s, 4H), 1,77 (d, $J = 11,9$ Hz, 1H), 1,50 (dt, $J = 11,8, 3,2$ Hz, 1H). **CLSM-IEP⁺** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculat pentru $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_5$: 450,13; găsit: 450,2.

Exemplul 46Obținerea Compusului **46**

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

Etapa 1

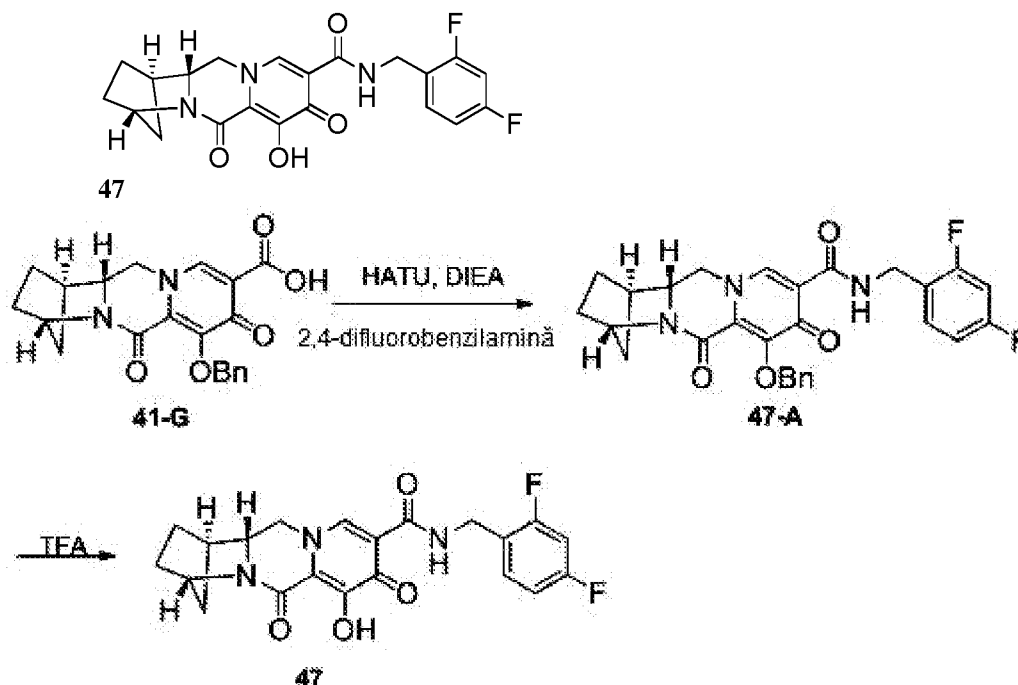
Compusul **15-B** (38 mg, 0,12 mmol) s-a preluat în 1 mL de acetonitril și s-a tratat cu 2,6-difluorobenzilamină (19 mg, 0,14 mmol), HATU (56 mg, 0,15 mmol), N,N-diizopropiletilamină (DIPEA) (20 mg, 0,15 mmol) și s-a agitat la temperatura camerei timp de 90 de minute, după care analiza CLSM a arătat consumarea completă a compusului A și formarea intermediarului **46-A**. Amestecul de reacție s-a utilizat în etapa următoare.

Etapa 2

La soluția de reacție brută din etapa anterioară s-a adăugat MgBr_2 (50 mg, 0,27 mmol). Amestecul de reacție s-a agitat la 50°C timp de o oră, s-a acidulat cu 10% de HCl apoasă, s-a repartizat între faza apoasă și diclormetan, iar faza apoasă s-a extras cu diclormetan. Fazele organice combinate s-au uscat pe MgSO_4 , s-au filtrat, s-au concentrat și s-au purificat prin CLPI (ACN/ H_2O cu modificador de TFA de 0,1%) pentru a obține Compusul **46**. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 12,37 (s, 1H), 10,33-10,26 (m, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,39-7,29 (m, 1H), 7,05 (t, $J = 7,9$ Hz, 2H), 5,37 (dd, $J = 9,5, 4,1$ Hz, 1H), 5,02 (s, 1H), 4,66-4,45 (m, 4H), 3,95 (dd, $J = 12,7, 9,6$ Hz, 1H), 1,87 (s, 4H), 1,77 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 1,50 (dt, $J = 12,2, 3,5$ Hz, 1H). **CLSM-IEP⁺** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculat pentru $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5$: 432,14; găsit: 432,2.

Exemplul 47Obținerea Compusului **47**

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

5 Etapă 1

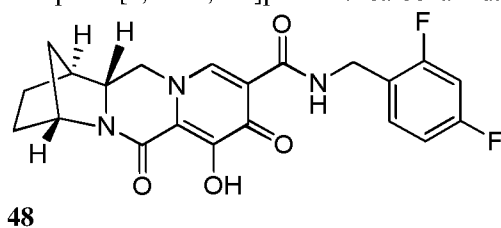
Acid brut **41-G** (0,45 g, 1,18 mmol), 2,4-difluorobenzilamină (0,35 g, 2,44 mmol), N,N-diizopropiletilamină (DIPEA) (0,79 g, 6,11 mmol) și HATU (0,93 g, 2,44 mmol) s-au dizolvat în DCM (10 mL). Amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei timp de 2 ore. Amestecul s-a diluat cu EA (100 mL) și s-a spălat cu soluție saturată de NaHCO_3 (2x), soluție saturată de NH_4Cl (2x) și s-a uscat pe Na_2SO_4 . După concentrare, produsul brut s-a purificat prin cromatografie în coloană pe silicagel cu hexan-EtOAc pentru a obține Compusul **47-A**. **CLSM-IEP⁺** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculat pentru $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_7$: 506; găsit: 506.

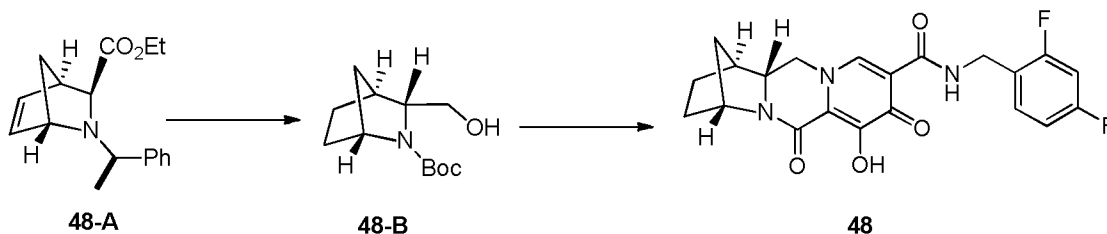
10 Etapă 2

Un balon cu fund rotund de 50 mL a fost încărcat cu reactiv **47-A** (0,5 g, 0,99 mmol) în TFA (6 mL). Amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei timp de 30 de minute. După concentrare, produsul brut s-a purificat prin cromatografie în coloană pe silicagel cu EtOAc-MeOH pentru a obține Compusul **47**. **¹H RMN** (400 MHz, Cloroform- d) δ 11,70 (s, 1H), 10,44 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,60-7,29 (m, 1H), 6,95-6,58 (m, 2H), 4,10 (s, 1H), 4,02-3,54 (m, 3H), 2,68 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H), 2,00-1,40 (m, 8H). **¹⁹F RMN** (376 MHz, Cloroform- d) δ -112,31 (d, $J = 8,0$ Hz, 1F), -114,77 (d, $J = 8,4$ Hz, 1F). **CLSM-IEP⁺** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculat pentru $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5$: 416; găsit: 416.

15 **Exemplul 48**Obținerea Compusului **48**

(1S,4R,12aS)-N-(2,4-difluorobenzil)-7-hidroxi-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahidro-1,4-metanodipirido[1,2-a:1',2'-d]pirazin-9-carboxamidă



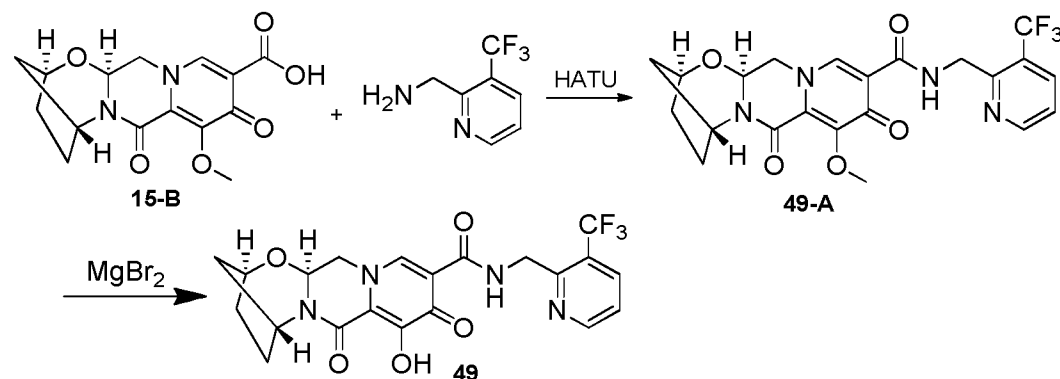
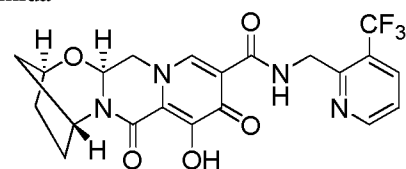


48-B a fost obținut în mod analog cu **55-H** din Exemplul 55, substituind **48-A** cu **55-A**. Compusul **48** a fost obținut în mod similar cu compusul **38** din Exemplul 38, substituind **48-B** cu **38-B** pentru a obține compusul **48**. ¹H-RMN (400 MHz, Cloroform-d) δ 11,79 (s, 1H), 10,44 (m, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,42-7,31 (m, 1H), 6,86-6,74 (m, 2H), 4,74 (s, 1H), 4,63 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 4,19 (m, 1H), 4,07-4,03 (m, 2H), 2,83 (s, 1H), 1,92-1,68 (m, 6H). ¹⁹F RMN (376 MHz, Cloroform-d) δ -112,3 (m, 1F), -114,8 (m, 1F). CLSM-IEP⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₂₁H₂₀F₂N₃O₄: 416,14; găsit: 416,07.

Exemplul 49

Obținerea Compusului 49

(2*S*,5*R*,13*aS*)-8-hidroxi-7,9-dioxo-N-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-2,3,4,5,7,9,13,13*a*-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-*b*][1,3]oxazepin-10-carboxamidă



Etapă 1

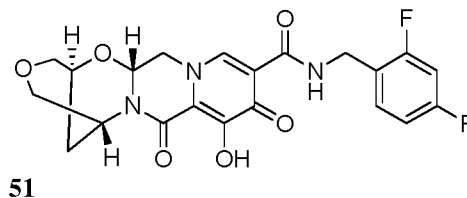
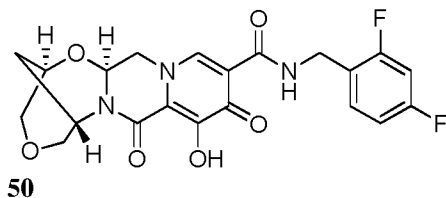
Compusul **15-B** (44 mg, 0,14 mmol) s-a preluat în 1 mL de acetonitril și s-a tratat cu (3-(trifluorometil)piridin-2-il)metanamină (38 mg, 0,18 mmol, sare de HCl), HATU (69 mg, 0,18 mmol), N,N-diizopropiltilamină (DIPEA) (0,07 mL, 0,40 mmol) și s-a agitat la temperatura camerei timp de 1 oră, după care analiza CLSM a arătat consumarea completă a compusului **15-B** și formarea intermediarului **49-A**. Amestecul de reacție s-a utilizat în etapa următoare.

Etapă 2

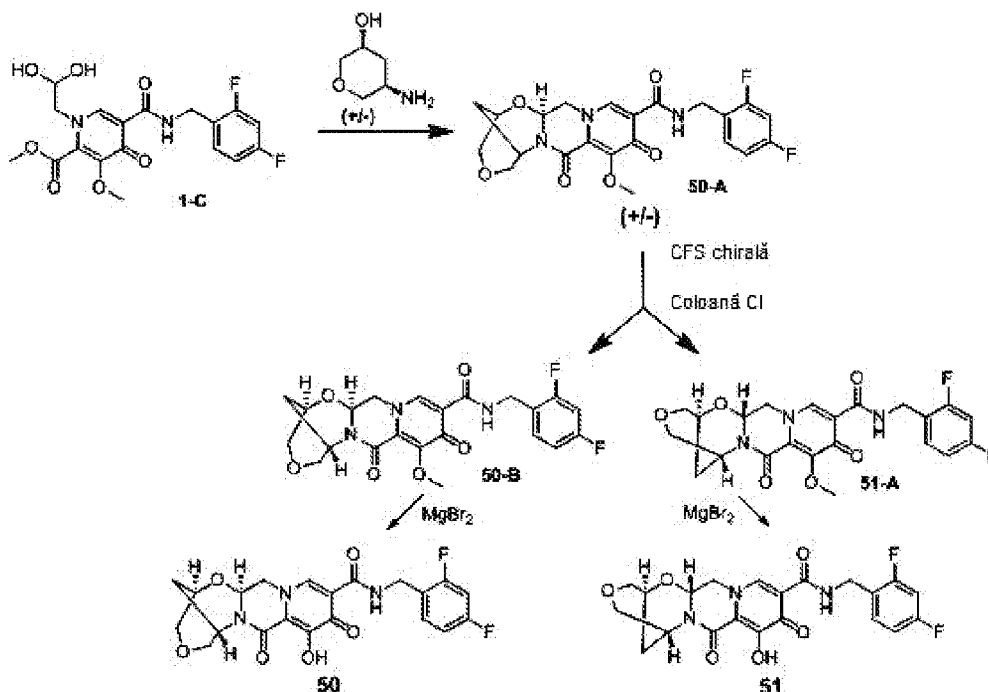
La soluția de reacție brută din etapa anterioară s-a adăugat MgBr₂ (51 mg, 0,28 mmol). Amestecul de reacție s-a agitat la 50°C timp de 90 de minute, s-a acidulat cu soluție apoasă de 10% de HCl, s-a repartizat între faza apoasă și diclormetan, iar faza apoasă s-a extras cu diclormetan. Fazele organice combinate s-au uscat pe MgSO₄, s-au filtrat, s-au concentrat și s-au triturat cu metanol urmat de eter dietilic pentru a obține Compusul **49**. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,42 (s, 1H), 10,80-10,70 (m, 1H), 8,83 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,19 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,56 (dd, *J* = 7,7, 5,2 Hz, 1H), 5,43 (dd, *J* = 9,5, 4,0 Hz, 1H), 5,08 (s, 1H), 4,86-4,80 (m, 2H), 4,67 (dd, *J* = 12,9, 4,0 Hz, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,02 (dd, *J* = 12,6, 9,8 Hz, 1H), 1,93 (s, 4H), 1,82 (d, *J* = 12,1 Hz, 1H), 1,60-1,52 (m, 1H). CLSM-IEP⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₂₁H₂₀F₃N₄O₅: 465,14; găsit: 465,2.

Exemplele 50 și 51**Obținerea Compușilor 50 și 51**

N-(2,4-difluorobenzil)-9-hidroxi-8,10-dioxo-2,3,5,6,8,10,14,14a-octahidro-2,6-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,6,3]dioxazocin-11-carboxamidă 50 și 51



5

**Etapa 1**

Metil 5-(2,4-difluorobenzilcarbamoyl)-1-(2,2-dihydroxietyl)-3-metoxi-4-oxo-1,4-dihidropiridin-2-carboxilat (**1-C**, 392 mg, 0,95 mmol) (Exemplul 87), *cis*-5-aminotetrahidro-2H-piran-3-ol racemic (WO 2012/145569) (112 mg, 0,95 mmol) și carbonat de potasiu (134 mg, 0,97 mmol) s-au preluat în 3,8 mL de acetonitril/0,2 mL de acid acetic și s-a agitat la temperatura de 90°C timp de 90 de minute, după care amestecul de reacție s-a repartizat între DCM și soluție de sare, faza apoasă s-a extras cu DCM, fazele organice combinate s-au uscat pe MgSO_4 , s-au filtrat, s-au concentrat și s-au purificat prin CGS (0-10% EtOH/DCM) pentru a obține Intermediarul **50-A**.

Etapa 2

Intermediarul **50-A** (40 mg) s-a separat prin CFS chirală pe o coloană CI Chiralpak utilizând 10% de DMF în dioxid de carbon supercritic ca eluent pentru a obține Intermediarul **50-B** (vârful primei eluții) și **51-A** (vârful celei de-a doua eluții) în formă enantio-îmbogățită. Pentru intermediarul **50-B**: (stereochemie absolută necunoscută), timpul de retenție al **CLPI chirale** = 11,48 minute (coloană CI Chiralpak, 150 x 4,6 mm, 1 mL/min MeOH). Pentru intermediarul **51-A**: (stereochemie absolută necunoscută), timpul de retenție al **CLPI chirale** = 14,35 minute (coloană CI Chiralpak, 150 x 4,6 mm, 1 mL/min MeOH).

Etapa 3a

Bromură de magneziu (12 mg, 0,06 mmol) s-a adăugat la o soluție de intermediar **50-B** (10,5 mg, 0,02 mmol, stereochemie absolută necunoscută) în 1 mL de acetonitril. Amestecul de reacție s-a agitat la 50°C timp de 1 oră, s-a acidulat cu 10% de HCl apoasă, s-a repartizat între faza

apoasă și diclormetan, și faza apoasă s-a extras cu diclormetan. Fazele organice combinate s-au uscat pe MgSO_4 , s-au filtrat, s-au concentrat și s-au purificat prin CLPI (ACN/ H_2O cu modificator de TFA de 0,1%) pentru a obține Compusul **50**. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, Cloroform- d) δ 10,47 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,35 (q, J = 8,6, 8,2 Hz, 1H), 6,81 (q, J = 8,7, 8,0 Hz, 2H), 6,41 (dd, J = 10,0, 3,6 Hz, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,36-4,26 (m, 2H), 4,20-4,08 (m, 2H), 3,98 (dd, J = 12,4, 10,2 Hz, 1H), 3,88 (t, J = 11,8 Hz, 2H), 2,27 (dt, J = 13,3, 3,1 Hz, 1H), 2,15-2,06 (m, 1H). **CLSM-IEP⁺** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculat pentru $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_6$: 448,40; găsit: 448,2.

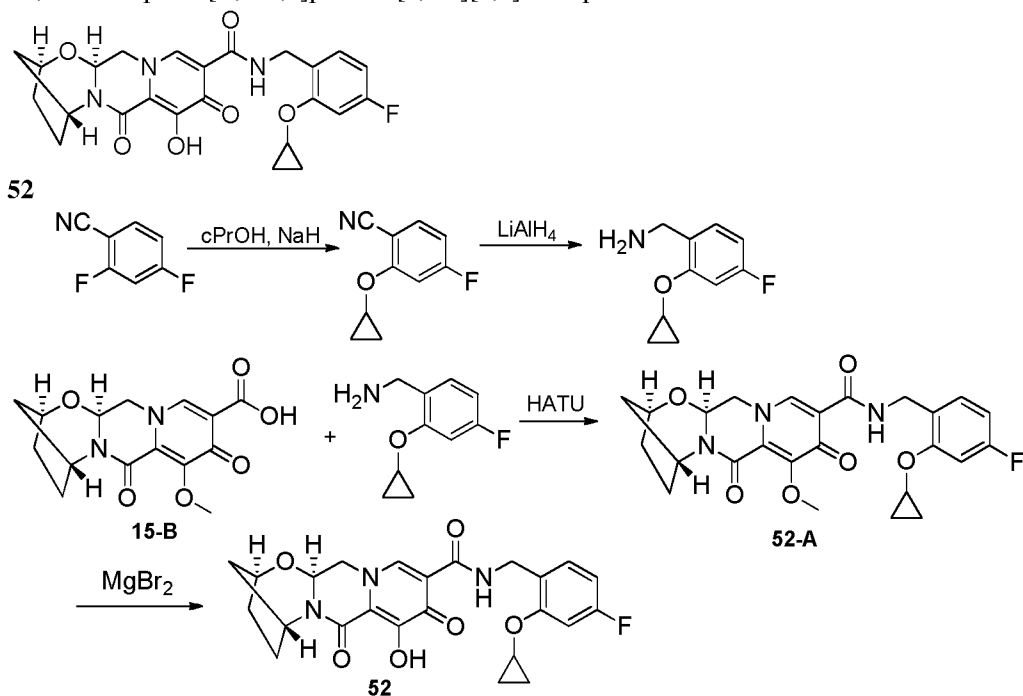
Etapa 3b

Bromură de magneziu (13 mg, 0,07 mmol) s-a adăugat la o soluție de intermediar **51-A** (13,2 mg, 0,03 mmol, stereochemie absolută necunoscută) în 1 mL de acetonitril. Amestecul de reacție s-a agitat la 50°C timp de 1 oră, s-a acidulat cu 10% de HCl apoasă, s-a repartizat între faza apoasă și diclormetan, și faza apoasă s-a extras cu diclormetan. Fazele organice combinate s-au uscat pe MgSO_4 , s-au filtrat, s-au concentrat și s-au purificat prin CLPI (ACN/ H_2O cu modificator de TFA de 0,1%) pentru a obține Compusul **51**. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, Cloroform- d) δ 10,47 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,35 (q, J = 8,6, 8,2 Hz, 1H), 6,81 (q, J = 8,7, 8,0 Hz, 2H), 6,41 (dd, J = 10,0, 3,6 Hz, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,36-4,26 (m, 2H), 4,20-4,08 (m, 2H), 3,98 (dd, J = 12,4, 10,2 Hz, 1H), 3,88 (t, J = 11,8 Hz, 2H), 2,27 (dt, J = 13,3, 3,1 Hz, 1H), 2,15-2,06 (m, 1H). **CLSM-IEP⁺** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculat pentru $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_6$: 448,40; găsit: 448,2.

Exemplul 52

Obținerea Compusului **52**

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



Etapa 1

O soluție ciclopropanol (1,9 g, 29 mmol) în 20 mL de dioxan s-a adăugat prin picurare la o soluție de 0°C de hidruură de sodiu (60% dispersie în ulei mineral, 1,04 g, 26 mmol) în 80 mL de dioxan. Amestecul de reacție s-a lăsat să se încălzească la temperatura camerei, 2,4-difluorobenzonitril (3,48 g, 25 mmol) s-a adăugat în porții, iar temperatura de reacție s-a ridicat la 95°C. Soluția de reacție s-a răcit la temperatura camerei după agitare timp de 18 ore, s-a diluat cu acetat de etil, s-a spălat de două ori cu apă și de două ori cu soluție de sare, s-a uscat pe MgSO_4 , s-a filtrat și s-a concentrat pe silicagel. Purificarea prin cromatografie pe silicagel (0-10% EtOAc/hexan) a condus la obținerea 2-ciclopropoxi-4-fluorobenzonitrilului. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, Cloroform- d) δ 7,52 (dd, J = 8,6, 6,2 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 10,5, 2,3 Hz, 1H), 6,73 (td, J = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 3,87-3,76 (m, 1H), 0,87 (m, 4H).

Etapa 2

La o temperatura de suspensie de 0°C de hidrură de litiu și aluminiiu în THF (1M, 15 mL, 15 mmol) s-a adăugat prin picurare 2-ciclopropoxi-4-fluorobenzonitril în 14 mL de eter dietilic. Soluția de reacție s-a agitat timp de 3 ore, încălzindu-se treptat la temperatura camerei, moment în care s-a răcit din nou la 0°C, 8 mL suplimentare de hidrură de litiu și aluminiiu în THF (1M, 8 mmol) și s-a agitat timp de încă 90 de minute. Reacția s-a stins prin adăugarea secvențială a 0,9 mL de apă, 0,9 mL de NaOH de 15% (apos) și 2,7 mL de apă. Reacția s-a filtrat prin celită cu clătiri cu eter dietilic, s-a uscat pe MgSO₄ și s-a concentrat pentru a obține 2-ciclopropoxi-4-fluorobenzilamină cu puritate suficientă pentru a fi utilizată brută. ¹H-RMN (400 MHz, Cloroform-d) δ 7,17-7,08 (m, 1H), 6,96 (dd, *J* = 10,9, 2,4 Hz, 1H), 6,61 (td, *J* = 8,3, 2,5 Hz, 1H), 3,78-3,66 (m, 3H), 0,89-0,72 (m, 4H).

Etapă 3

Compusul **15-B** (46 mg, 0,14 mmol) s-a preluat în 1 mL de acetonitril și s-a tratat cu 2-ciclopropoxi-4-fluorobenzilamină (32 mg, 0,18 mmol), HATU (62 mg, 0,16 mmol), N,N-diizopropiletilamină (DIPEA) (0,04 mL, 0,22 mmol), și s-a agitat la temperatura camerei timp de 2 ore, după care analiza CLSM a prezentat consumarea completă a compusului **15-B** și formarea intermediarului **52-A**. Amestecul de reacție s-a utilizat în etapa următoare.

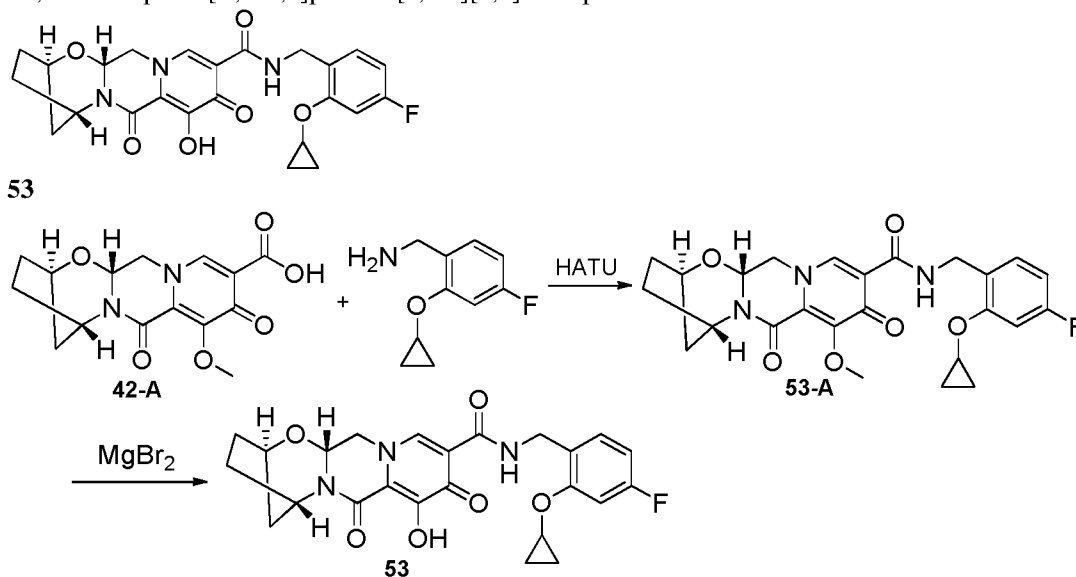
Etapă 4

La soluția de reacție brută din etapa anterioară s-a adăugat MgBr₂ (56 mg, 0,30 mmol). Amestecul de reacție s-a agitat la 50°C timp de 90 de minute, s-a acidulat cu soluție apoasă de 10% de HCl, s-a repartizat între faza apoasă și diclormetan, iar faza apoasă s-a extras cu diclormetan. Fazele organice combinate s-au uscat pe MgSO₄, s-au filtrat, s-au concentrat și s-au purificat prin CLPI (ACN/H₂O cu modificator de TFA de 0,1%) pentru a obține Compusul **52**. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,44 (s, 1H), 10,21 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,22-7,15 (m, 1H), 7,12 (dd, *J* = 11,2, 2,5 Hz, 1H), 6,72 (td, *J* = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 5,42 (dd, *J* = 9,6, 4,1 Hz, 1H), 5,07 (s, 1H), 4,66 (dd, *J* = 12,8, 4,1 Hz, 1H), 4,58 (s, 1H), 4,34 (dd, *J* = 5,6, 2,4 Hz, 2H), 4,04-3,91 (m, 2H), 1,92 (s, 4H), 1,82 (d, *J* = 11,9 Hz, 1H), 1,55 (dt, *J* = 12,4, 3,5 Hz, 1H), 0,80 (q, *J* = 6,3, 5,7 Hz, 2H), 0,72 (q, *J* = 6,0, 4,9 Hz, 2H). CLSM-IEP⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₂₄H₂₅FN₃O₆: 470,17; găsit: 470,1.

Exemplul 53

Obținerea Compusului **53**

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



Etapă 1

Compusul **42-A** (46 mg, 0,14 mmol) s-a preluat în 1 mL de acetonitril și s-a tratat cu 2-ciclopropoxi-4-fluorobenzilamină (33 mg, 0,18 mmol), HATU (61 mg, 0,16 mmol), N,N-diizopropiletilamină (DIPEA) (0,04 mL, 0,24 mmol), și s-a agitat la temperatura camerei timp de 2 ore, după care analiza CLSM a prezentat consumarea completă a compusului **42-A** și formarea intermediarului **53-A**. Amestecul de reacție s-a utilizat în etapa următoare.

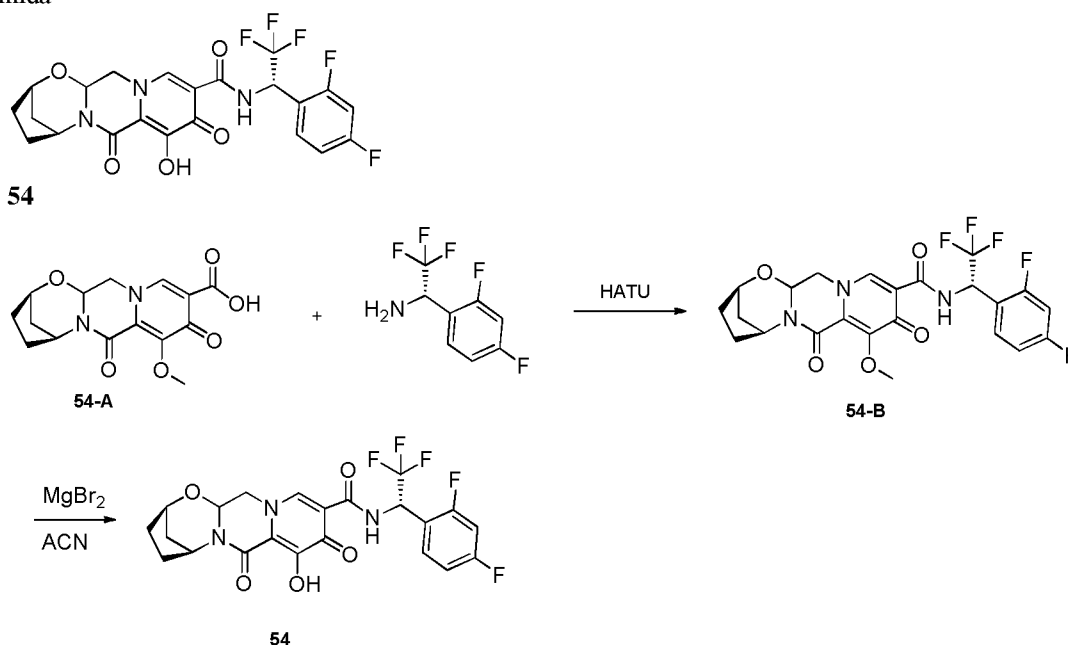
Etapă 2

La soluția de reacție brută din etapa anterioară s-a adăugat MgBr_2 (55 mg, 0,30 mmol). Amestecul de reacție s-a agitat la 50°C timp de 90 de minute, s-a acidulat cu soluție apoasă de 10% de HCl, s-a repartizat între faza apoasă și diclormetan, iar faza apoasă s-a extras cu diclormetan. Fazele organice combinate s-au uscat pe MgSO_4 , s-au filtrat, s-au concentrat și s-au purificat prin CLPI (ACN/ H_2O cu modificator de TFA de 0,1%) pentru a obține Compusul **53**. **¹H-RMN** (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,44 (s, 1H), 10,21 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,22-7,15 (m, 1H), 7,12 (dd, $J = 11,2, 2,5$ Hz, 1H), 6,72 (td, $J = 8,5, 2,5$ Hz, 1H), 5,42 (dd, $J = 9,6, 4,1$ Hz, 1H), 5,07 (s, 1H), 4,66 (dd, $J = 12,8, 4,1$ Hz, 1H), 4,58 (s, 1H), 4,34 (dd, $J = 5,6, 2,4$ Hz, 2H), 4,04-3,91 (m, 2H), 1,92 (s, 4H), 1,82 (d, $J = 11,9$ Hz, 1H), 1,55 (dt, $J = 12,4, 3,5$ Hz, 1H), 0,80 (q, $J = 6,3, 5,7$ Hz, 2H), 0,72 (q, $J = 6,0, 4,9$ Hz, 2H). **CLSM-IEP⁺** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculat pentru $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{FN}_3\text{O}_6$: 470,17; găsit: 470,1.

Exemplul 54

Obținerea Compusului 54

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



20 Etapa 1

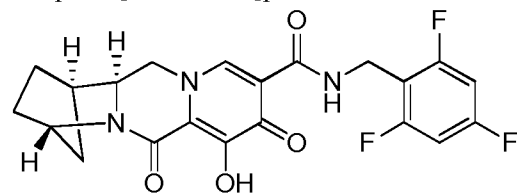
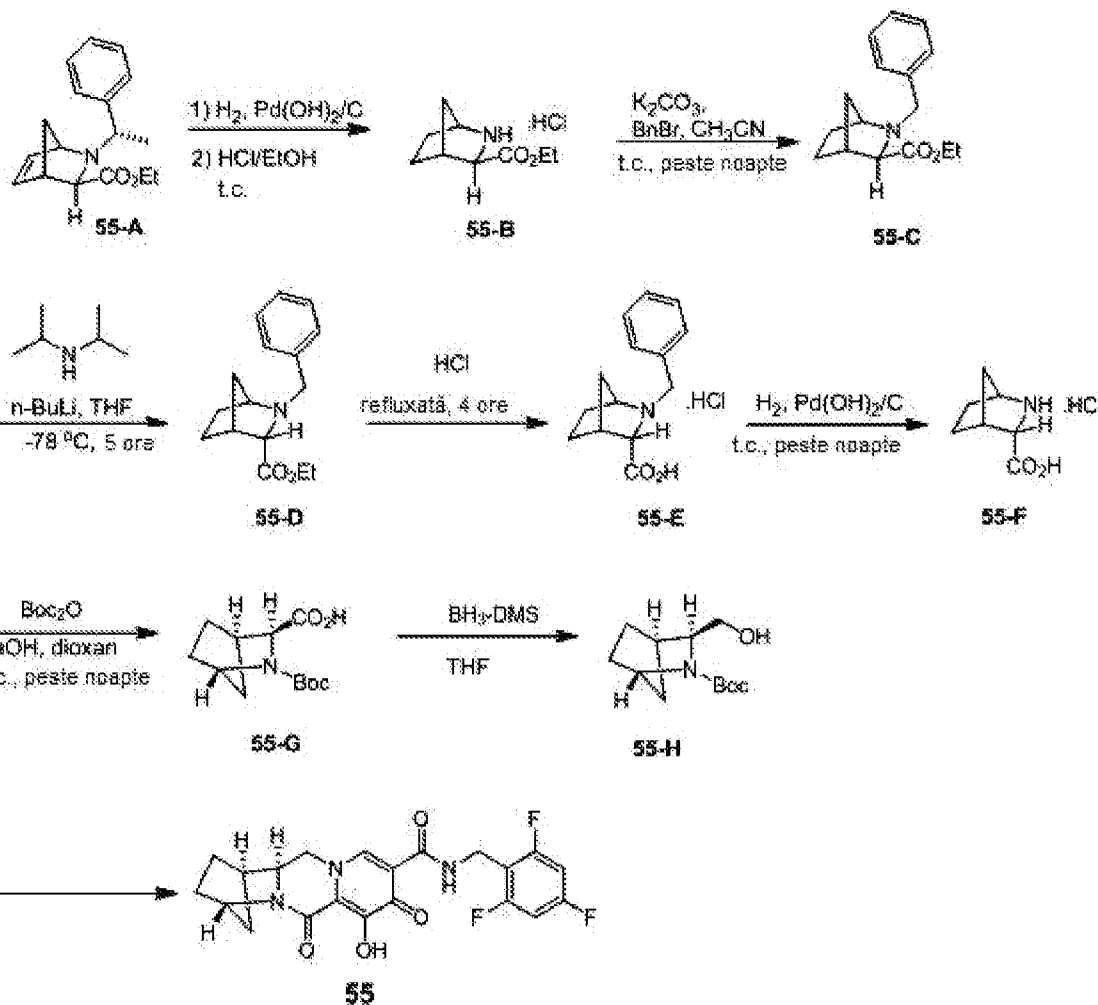
Un balon cu fund rotund de 50 mL a fost încărcat cu reactiv **54-A** (0,02 g, 0,06 mmol), (S)-1-(2,4-difluorofenil)-2,2,2-trifluoroetanamină (0,019 g, 0,09 mmol), N,N-diizopropiletilamină (DIPEA) (0,048 g, 0,38 mmol) și HATU (0,036 g, 0,09 mmol) în DCM (2 mL). Amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei timp de 1 oră. Amestecul de reacție s-a concentrat, s-a redizolvat în EtOAc (50 mL), s-a spălat cu soluție saturată de NaHCO_3 (2x), soluție saturată de NH_4Cl și s-a uscat pe Na_2SO_4 . După concentrare, produsul brut s-a purificat prin cromatografie în coloană pe silicagel cu hexan-EtOAc pentru a obține **54-B**. **CLSM-IEP⁺** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculat pentru $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_7$: 514; găsit: 514.

Etapa 2

Un balon cu fund rotund de 50 mL a fost încărcat cu reactiv **54-B** (0,03 g, 0,058 mmol) și bromură de magneziu (0,03 g, 0,15 mmol) în acetonitril (2 mL). Amestecul de reacție s-a încălzit la 50°C. După 10 minute, amestecul de reacție s-a răcit la 0°C și s-a adăugat acid clorhidric 1 N (0,5 mL). Apoi amestecul de reacție s-a diluat cu MeOH (2 mL). După filtrare, produsul brut s-a purificat prin CLPI preparativă (30-70% acetonitril:apă, 0,1% TFA) pentru a obține compusul **54** sub formă de sare de TFA. **¹H-RMN** (400 MHz, Cloroform-d) δ 11,28 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,54 (q, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,12-6,76 (m, 2H), 6,40-5,98 (m, 1H), 5,57-5,18 (m, 2H), 4,68 (s, 1H), 4,29 (dd, $J = 13,1, 4,0$ Hz, 1H), 4,05 (dd, $J = 12,9, 9,3$ Hz, 1H), 2,39-1,94 (m, 4H), 1,86 (t, $J = 10,5$ Hz, 1H), 1,60 (dt, $J = 12,6, 3,4$ Hz, 1H). **¹⁹F-RMN** (376 MHz, Cloroform-d) δ -75,30 (t, $J = 6,8$ Hz, 3 F), -108,33 (dd, $J = 8,6, 6,3$ Hz, 1F), -111,56 - -113,23 (m, 1F). **CLSM-IEP⁺** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculat pentru $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5$: 500; găsit: 500.

Exemplul 55**Obținerea Compusului 55**

(1R,4S,12aS)-7-hidroxi-6,8-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobenzil)-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahidro-1,4-metanodipirido[1,2-a:1',2'-d]pirazin-9-carboxamidă

**55****Etapa 1**

Un amestec de compus **55-A** (40,60 g, 150 mmol) și $Pd(OH)_2/C$ (12 g) în EtOH (400 mL) într-o atmosferă de H_2 s-a agitat la temperatura camerei peste noapte. Amestecul de reacție s-a filtrat și s-a tratat cu $HCl/EtOH$ (400 mL). Amestecul s-a agitat la temperatura camerei timp de 2 ore. Amestecul de reacție s-a concentrat pentru a obține Compusul **55-B**, care s-a utilizat în etapa următoare fără purificare. **CLSM-IEP⁺** (m/z): $[M+H]^+$ calculat pentru $C_9H_{16}NO$: 170,1; găsit: 170,2.

Etapa 2

La o soluție de compus **55-B** (92,25 g, 0,45 mol) și K_2CO_3 (186,30 g, 1,35 mol) în CH_3CN (1 L) s-a adăugat bromură de benzil (76,50 g, 0,45 mol) la $0^\circ C$. Amestecul s-a agitat la temperatura camerei peste noapte. Amestecul de reacție s-a filtrat, s-a concentrat și reziduul s-a purificat prin cromatografie pe silicagel pentru a obține compusul **55-C**.

Etapa 3

La un amestec de diizopropilamină (50 g, 0,50 mol) în THF (400 mL) s-a adăugat n-BuLi (200 mL, 0,50 mol) la -78°C în atmosfera de N₂. După 0,5 ore, amestecul de reacție s-a încălzit la 20°C și s-a agitat timp de 0,5 ore. Amestecul s-a răcit la -78°C și s-a adăugat o soluție de compus **55-C** (64,75 g, 0,25 mol) în THF (600 mL) în atmosferă de N₂. Amestecul s-a agitat timp de 4 ore și s-a stins cu soluție saturată de NH₄Cl. Amestecul s-a extras cu EtOAc și stratul organic s-a spălat cu soluție de sare, s-a uscat pe Na₂SO₄, s-a filtrat și s-a concentrat. Reziduul s-a purificat prin cromatografie pe silicagel pentru a obține compusul **55-D**.

Etapa 4

Un amestec de compus **55-D** (129,50 g 0,50 mol) în HCl 4N (1,30 L) s-a refluxat timp de 4 ore. Amestecul s-a concentrat. Reziduul s-a purificat prin CLPÎ pentru a obține compusul **55-E**.

Etapa 5

Un amestec de compus **55-E** (47 g, 176mmol) și Pd(OH)₂/C (9 g) în EtOH (400 mL) într-o atmosferă de H₂ s-a agitat la temperatura camerei peste noapte. Amestecul de reacție s-a concentrat pentru a obține Compusul **55-F**, care s-a utilizat în etapa următoare fără purificare. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 4,22 (s, 1H), 4,06 (s, 1H), 2,98-2,95 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 1,96-1,93 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 1,86-1,82 (m, 2H), 1,76-1,74 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 1,49 (s, 1H). CLSM-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₇H₁₂NO₂: 142,1; găsit: 142,1.

Etapa 6

La un amestec de compus **55-F** (29,20 g, 165 mmol) și soluție de NaOH 2 N (330 mL, 0,66 mol) în dioxan (120 mL) s-a adăugat Boc₂O (39,60 g, 181 mmol) la 0°C. Amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei peste noapte. Amestecul s-a ajustat cu HCl 3 N până la pH=5~6 și s-a extras cu DCM. Stratul organic s-a uscat pe Na₂SO₄, s-a filtrat și s-a concentrat pentru a obține **55-G**. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 4,40 (s, 1H), 4,26 (s, 1H), 2,89 (s, 1H), 1,76 - 1,74 (s, 1H), 1,69-1,59 (m, 4H), 1,50 (s, 1H), 1,47 (s, 9H). CLSM-IEP⁺ (m/z): [M+Na]⁺ calculat pentru C₁₂H₁₉NNaO₄: 264,1; găsit: 264,1.

Etapa 7

La un amestec de compus **55-G** (500 mg, 2,07 mmol) în THF (10 mL) răcită la 0°C s-a adăugat încet complex BH₃-DMS THF (2N în THF, 8,23 mmol, 4,1 mL). Evoluția de gaz a avut loc. Temperatura internă s-a monitorizat pentru a se asigura că nu se produce exoterma majoră. Reacția s-a lăsat să se încălzească la temperatura camerei peste noapte. Ceva materie primă a rămas prin CL/SM, suplimentar 2 mL de complex BH₃-DMS THF s-a adăugat și amestecul s-a agitat timp de încă 3 ore, apoi reacția s-a răcit la 0°C și s-a stins încet cu metanol (se produce evoluția gazului). Temperatura internă s-a monitorizat pentru a se asigura că exoterma este mai jos de 25°C. Amestecul s-a concentrat, apoi s-a purificat prin cromatografie pe silicagel (20-40% EtOAc/Hexan) pentru a obține **55-H**.

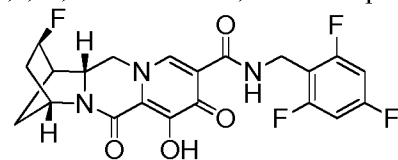
Etapa 8

Compusul **55** a fost obținut astfel cum s-a descris pentru Exemplul 41, substituind **55-H** cu **41-B** pentru a obține Compusul **55**. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,81 (s, 1H), 10,40 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,19 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 4,59-4,48 (m, 4H), 4,16 (t, J = 12,2 Hz, 1H), 4,03 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 2,69 (s, 1H), 1,75 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 1,69-1,55 (m, 5H). ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -109,3 (m, 1F), -112,5 (m, 1F). CLSM-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₂₁H₁₉F₃N₃O₄: 434,13; găsit: 434,32.

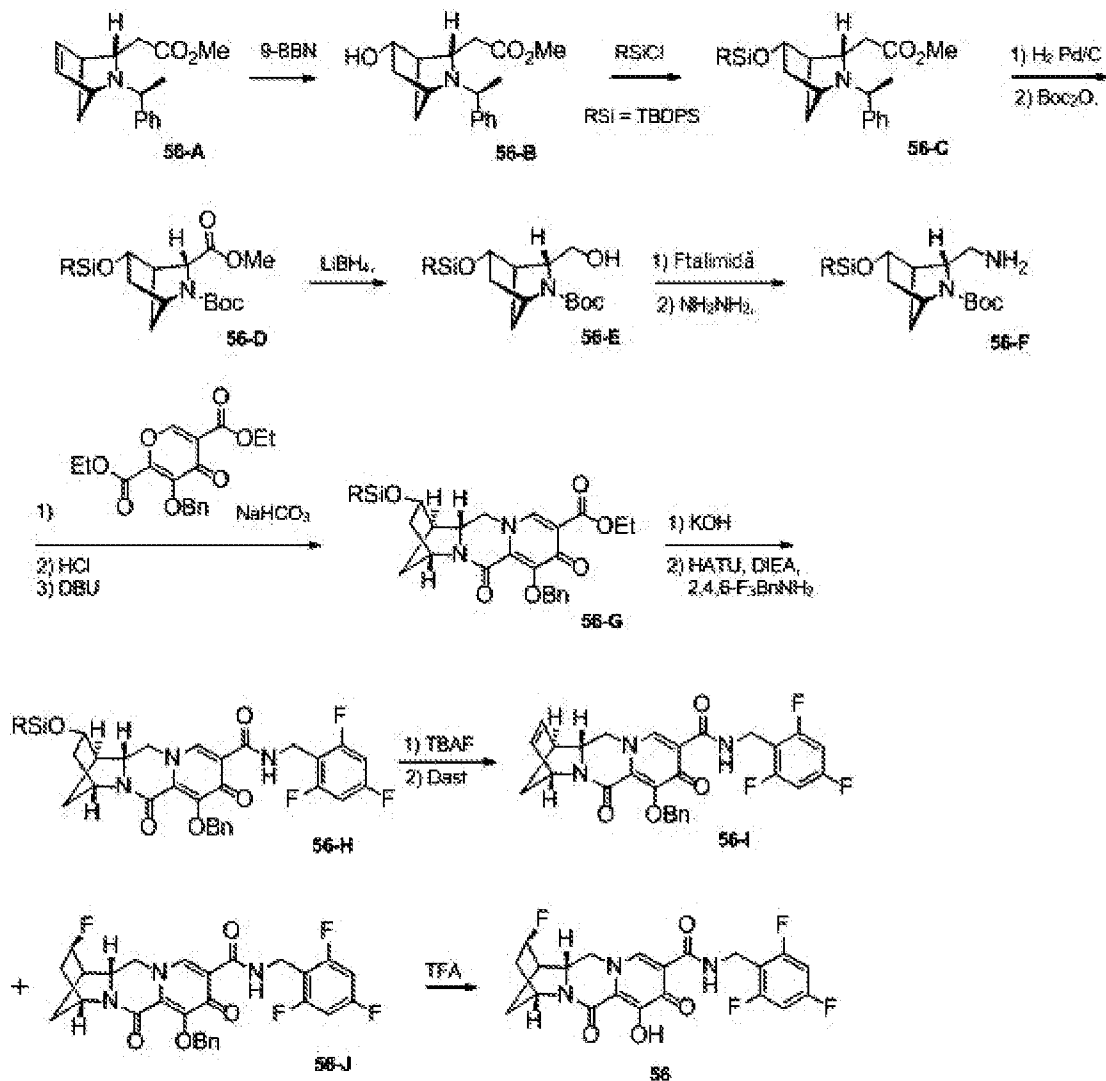
Exemplul 56

Obținerea Compusului **56**

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



56



Etapa 1

- 5 O soluție de **56-A** (5 g, 19,43 mmol) în tetrahidrofuran (65 mL) s-a răcit într-o baie cu gheață cu adăugarea prin picurare a 9-borabicio[3,3,1]nonanului 0,5 M (48,58 mL). Amestecul de reacție s-a încălzit până la temperatura camerei. După 18 ore, reacția s-a răcit la 0°C și un amestec de hidroxid de sodiu 2M (34 mL) și peroxid de hidrogen (9,34 mL, 97,15 mmol) s-a adăugat prin picurare. După 2 ore la 0°C, amestecul de reacție s-a încălzit până la temperatura camerei și s-a agitat timp de 1 oră. Amestecul s-a diluat cu acetat de etil și s-a spălat cu apă.
- 10 Frațiunile apoase s-au extras cu EtOAc, iar frațiunile organice combinate s-au uscat (Na₂SO₄) și s-au concentrat. Reziduul s-a purificat prin cromatografie în coloană pe silice (50-70% EtOAc/hexan) pentru a obține **56-B** (3,05 g, 57%). CLSM-IEP⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₁₆H₂₁NO₃: 275,34; găsit: 276,122.

Etapa 2

- 15 La o soluție de **56-B** (1,45 g, 5,27 mmol) în N,N-dimetilformamidă (12 mL) s-a adăugat terț-butilclordifenilsilan (1,51 mL, 5,79 mmol) și imidazol (1,08 g, 15,8 mmol). După 18 ore, amestecul s-a diluat cu apă, s-a extras în EtOAc (2x), frațiunile organice s-au combinat, s-au uscat (Na₂SO₄) și s-au concentrat. Reziduul s-a purificat prin cromatografie în coloană pe silice (10-20% EtOAc/hexan) pentru a obține **56-C** (2,6 g, 96,1%). CLSM-IEP⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₃₂H₃₉NO₃Si: 513,74; găsit: 514,625.

Etapa 3

- 25 La o soluție de **56-C** (3,27 g, 6,36 mmol) în EtOH (26 mL) și acid acetic (3 mL) s-a adăugat 10% de PdOH/C (0,52 g, 3,7 mmol) și suspensia s-a agitat într-un aparat Parr la 50 atm timp de 20 de ore. După filtrarea prin Celită, reziduul de pe filtru s-a spălat cu EtOH, filtratul s-a concentrat in vid. Reziduul s-a dizolvat în etanol (26 mL) și acid acetic (3 mL, 52,4 mmol), s-a

tratat cu 10% de PdOH/ (0,52 g, 3,7 mmol) și s-a agitat într-un aparat Parr la 50 atm timp de 20 de ore. Filtrat prin Celită, reziduul de pe filtru s-a spălat cu EtOH, filtratul s-a concentrat în vid până la uscare pentru a se obține produsul brut deprotejat (2,07 g, 79,4%). **CLSM-IEP⁺** (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₂₄H₃₁NO₃Si: 409,59; găsit: 410,485.

- 5 La reziduul brut (2 g, 4,88 mmol) și dicarbonatul de di-terț-butil 97% (2,14 g, 9,79 mmol) în THF (20 mL) s-a adăugat N,N-diizopropiletilamină (DIPEA) (2,14 mL, 12,27 mmol). După 20 de ore, amestecul de reacție s-a diluat cu apă, s-a extras cu EtOAc (2x) și cele două fracțiuni organice s-au spălat cu apă, s-au combinat, s-au uscat (Na₂SO₄) și s-au concentrat. Reziduul s-a purificat prin cromatografie în coloană pe silicagel (10-20% EtOAc/Hexan) pentru a obține **56-D** (2,13 g, 86,14%). **CLSM-IEP⁺** (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₃₀H₄₁NO₅Si: 523,74; găsit: 523,922.

Etapa 4

- 15 O soluție de **56-D** (2,07 g, 4,06 mmol) în THF (20 mL) s-a agitat într-o baie de gheață cu adăugarea LiBH₄ 2,0 M în THF (4,07 mL) și amestecul rezultat s-a agitat la temperatura camerei timp de 18 ore. Apoi amestecul de reacție s-a diluat cu acetat de etil și s-a tratat lent cu apă. Cele două faze s-au separat, iar fracțiunea apoasă s-a extras din nou cu acetat de etil. Cele două fracțiuni organice s-au spălat cu apă, s-au combinat, s-au uscat (Na₂SO₄) și s-au concentrat. Reziduul s-a purificat prin cromatografie în coloană pe silice (20-40% EtOAc/hexan) pentru a obține **56-E** (1,59 g, 81,3%). **CLSM-IEP⁺** (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₂₈H₃₉NO₄Si: 481,7; găsit: 482,337.

Etapa 5

- 25 Un amestec de **56-E** (1,58 g, 3,28 mmol), ftalimidă (0,79 g, 5,38 mmol) și trifenilfosfină (1,93 g, 7,37 mmol) în THF (90 mL) s-a răcit într-o baie de gheață. S-a adăugat azodicarboxilat diizopropilic, 95% (1,46 mL, 7,42 mmol). Amestecul s-a încălzit apoi până la temperatura camerei și s-a agitat timp de 20 de ore. După aceasta amestecul de reacție s-a concentrat și reziduul s-a dizolvat în eter, s-a răcit într-o baie de gheață și s-a agitat timp de 1,5 ore. Solidele s-au filtrat și filtratul s-a concentrat. Reziduul s-a purificat prin cromatografie în coloană pe silice (10-30% EtOAc/hexan) pentru a produce compusul amino protejat (1,86 g, 92,8%).

- 30 O soluție de compus amino protejat **56-F** (1,85 g, 3,03 mmol) și hidrat de hidrazină (0,6 mL, 12,39 mmol) în etanol (19 mL) s-a agitat la 70°C timp de 2 ore. Amestecul de reacție s-a răcit într-o baie de gheață, eter (10 mL) s-a adăugat și amestecul s-a agitat timp de 30 de min. Solidul format s-a filtrat și filtratul s-a concentrat în vid până la uscare.

Etapa 6

- 35 Un amestec de compus amino brut **56-F** (991 mg, 2,06 mmol), compus **38-F** (Exemplu 38) (714 mg, 2,06 mmol) și NaHCO₃ (347 mg, 4,12 mmol) în apă (15 mL) și EtOH (15 mL) s-a agitat timp de 20 de ore. Amestecul de reacție s-a concentrat în vid și reziduul s-a repartizat între apă și EtOAc. Stratul apos s-a extras cu EtOAc și straturile organice combinate s-au uscat (Na₂SO₄) și s-au concentrat. Reziduul (1,5 g) s-a dizolvat în CH₂Cl₂ (5 mL) și s-a adăugat HCl 4N în dioxan (18,6 mL). După 1,5 ore amestecul s-a concentrat până la uscare, s-a coevaporat cu toluen și s-a uscat în vid.

- 40 Reziduul brut (1,38 g) și DBU (1,4 mL, 9,38 mmol) în toluen (25 mL) s-a agitat la 110°C. După 35 de minute amestecul s-a concentrat și reziduul s-a purificat prin cromatografie în coloană pe silicagel (5-15% MeOH/EtOAc) pentru a obține **56-G** (450 mg, 72,3%). **CLSM-IEP⁺** (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₃₉H₄₂N₂O₆Si: 662,85; găsit: 663,766.

- 45 Etapa 7

Amestecul de **56-G** (890 mg, 1,34 mmol) în MeOH (14 mL) și THF (14 mL) s-a agitat la temperatura camerei cu adăugarea KOH 1M (7,09 mL). După 30 de minute, amestecul de reacție s-a neutralizat cu HCl 1N, s-a extras cu EtOAc (2x) și extractele organice combinate s-au uscat (Na₂SO₄) și s-au concentrat.

- 50 O suspensie de reziduu brut (850 mg), 2,4,6-trifluorobenzilamină (248 mg, 1,54 mmol) și HATU (662 mg, 1,74 mmol) în diclormetan (5 mL) s-a agitat la temperatura camerei cu adăugarea N,N-diizopropiletilaminei (DIPEA) (1,63 mL, 9,37 mmol). După 1 oră, 2,4,6-difluorbenzilamină (32 mg, 0,2 mmol), HATU (153 mg, 0,4 mmol) și N,N-diizopropiletilamină (DIPEA) (0,12 mL, 0,67 mmol) s-au adăugat suplimentar. După 30 de minute amestecul s-a diluat cu apă, s-a extras cu EtOAc (3x), fazele organice combinate s-au uscat (Na₂SO₄), s-au concentrat și reziduul s-a purificat prin cromatografie în coloană pe silice (50-75% EtOAc/hexan) pentru a obține **56-H** (919 mg, 88,23%). **CLSM-IEP⁺** (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₄₄H₄₂F₃N₃O₅Si: 777,9; găsit: 778,409.

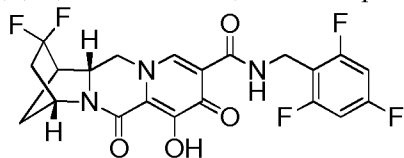
Etapa 8

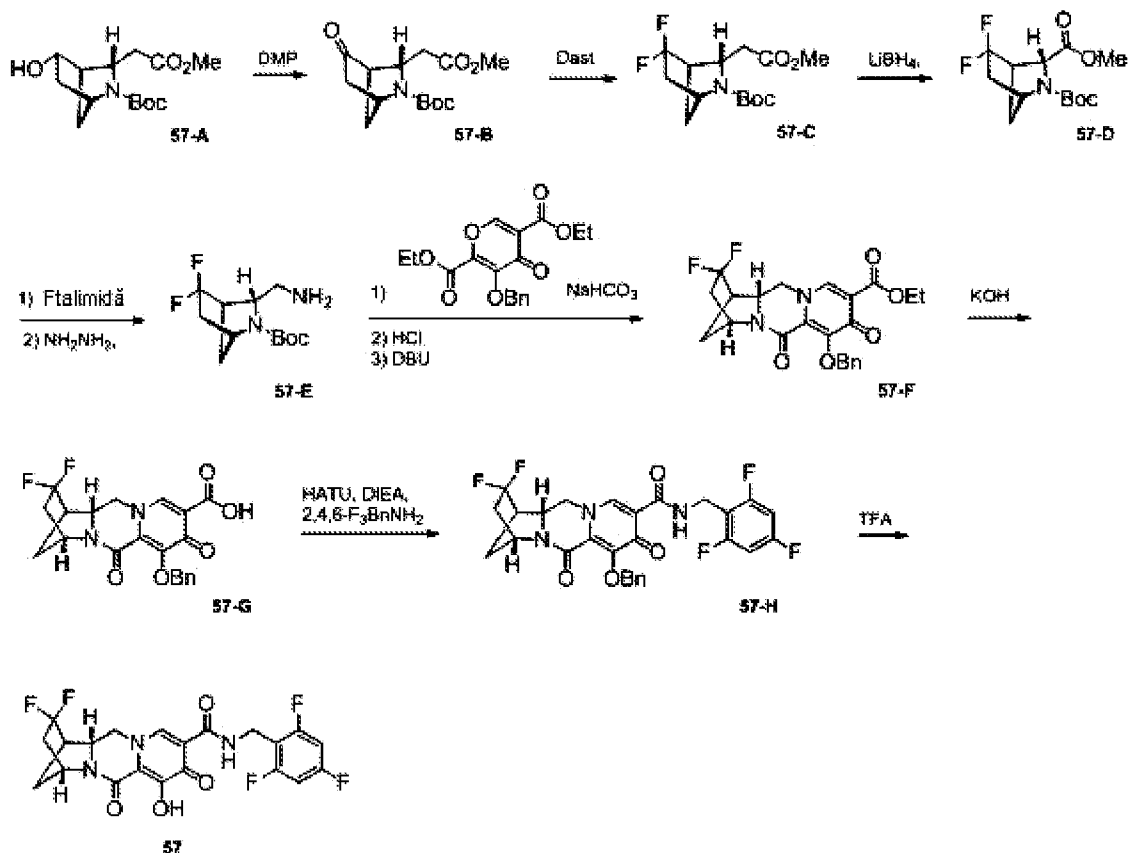
- O soluție de **56-H** (915 mg, 1,18 mmol) în THF (5 mL) s-a agitat într-o baie de gheață cu adăugarea în picături a fluorurii de tetrabutilamoniu 1,0 M în THF (1,18 mL). Amestecul rezultat s-a agitat la temperatura camerei timp de 30 de minute. Amestecul de reacție s-a concentrat in vid și reziduul s-a diluat cu EtOAc, s-a spălat cu apă, s-a uscat (Na_2SO_4), s-a concentrat și reziduul s-a purificat prin cromatografie în coloană pe silice (50-75% EtOAc/hexan apoi 5% MeOH/EtOAc). Materialul rezultat (248 mg, 0,46 mmol) s-a dizolvat în diclormetan (2 mL) răcit la -78°C în timp ce trifluorură de dietilaminosulf (0,07 mL, 0,55 mmol) s-a adăugat în picături și amestecul de reacție s-a încălzit la temperatura camerei și s-a agitat timp de 1 oră. Amestecul de reacție s-a răcit într-o baie de gheață și s-a stins cu soluție saturată de NaHCO_3 , cele două faze s-au separat, iar fracțiunea apoasă separat s-a extras cu CH_2Cl_2 . Cele două fracțiuni organice s-au combinat, s-au uscat (Na_2SO_4) și concentrat. Reziduul s-a purificat prin cromatografie în coloană pe silice (1% MeOH/EtOAc) pentru a obține **56-J** (75 mg) (CLSM-IEP⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculat pentru $\text{C}_{28}\text{H}_{23}\text{F}_4\text{N}_3\text{O}_4$: 541,49, găsit: 542,320) și **56-I** (30 mg) (CLSM-IEP⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculat pentru $\text{C}_{28}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4$: 521,49, găsit: 522,05).
- Etapă 9**

- Compusul **56-J** (75 mg, 139 μmol) s-a dizolvat în TFA (1 mL), s-a agitat la temperatura camerei timp de 10 minute, iar soluția s-a concentrat. Reziduul s-a purificat prin CLPÎ cu fază inversă (Gemini, între 15 și 43% ACN/ H_2O + 0,1% TFA) pentru a se obține compusul **56**. ¹H-RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,67 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,17 (t, $J = 8,6$ Hz, 2H), 5,45-5,18 (m, 1H), 4,70-4,39 (m, 3H), 4,23 (d, $J = 11,5$ Hz, 1H), 4,11-3,85 (m, 2H), 2,85 (dd, $J = 4,2, 2,0$ Hz, 1H), 2,34-2,13 (m, 1H), 1,81 (s, 1H), 1,55-1,33 (m, 2H). ¹⁹F-RMN (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -74,20 (m), -106,95 – -116,45 (m), -190,65 – -194,54 (m).

Exemplul 57

- Obținerea Compusului **57**
 (1R,4R,12aR)-2,2-difluoro-7-hidroxi-6,8-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobenzil)-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahidro-1,4-metanodipirido[1,2-a:1',2'-d]pirazin-9-carboxamidă





Etapa 1

O soluție de **57-A** (1,45 g, 5,34 mmol) în diclormetan (30 mL) s-a răcit într-o baie de gheață cu adăugarea în porții a Dess Martin (4,53 g, 10,69 mmol) și amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei timp de 18 ore. Reacția s-a stins prin adăugarea apei, precipitatul s-a filtrat și s-a adăugat o soluție saturată de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$. Amestecul s-a agitat până la apariția soluției bifazice, apoi s-a adăugat NaHCO_3 saturat și stratul apos s-a extras cu CH_2Cl_2 . Frațiunile organice combinate s-au uscat (Na_2SO_4) și s-au concentrat. Reziduul s-a purificat prin cromatografie în coloană pe silicagel (30-50% EtOAc/Hexan) pentru a obține **57-B** (1,13 g, 78,2%). **CLSM-IEP**⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculat pentru $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_5$: 269,29; găsit: 269,722.

Etapa 2

O soluție de **57-B** (0,5 g, 1,86 mmol) în diclormetan (10 mL) s-a răcit la -78°C în timp ce trifluorură de dietilaminosulf (0,52 mL, 3,91 mmol) s-a adăugat în picături și amestecul de reacție s-a încălzit la temperatura camerei și s-a agitat timp de 18 ore. Amestecul de reacție s-a răcit într-o baie de gheață și s-a stins cu soluție saturată de NaHCO_3 , cele două faze s-au separat, iar fracțiunea apoasă separată s-a extras cu CH_2Cl_2 . Cele două fracțiuni organice s-au combinat, s-au uscat (Na_2SO_4) și s-au concentrat. Reziduul s-a purificat prin cromatografie în coloană pe silice (20-50% EtOAc/hexan) pentru a obține **57-C** (518 mg, 95,39%). **¹H-RMN** (400 MHz, Cloroform- d) δ 4,43 (s, 1H), 4,36-4,27 (m, 1H), 4,22 (s, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,95 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 2,30-1,98 (m, 2H), 1,85-1,71 (m, 1H), 1,44 (m, 9H).

Etapa 3

O soluție de **57-C** (935 mg, 3,21 mmol) în THF (10 mL) s-a agitat într-o baie de gheață în timp ce LiBH_4 2,0 M în THF (3,22 mL) s-a adăugat și amestecul rezultat s-a agitat la temperatura camerei timp de 18 ore. Apoi, amestecul de reacție s-a diluat cu acetat de etil și apă s-a adăugat încet. Cele două faze s-au separat, iar fracțiunea apoasă separată s-a extras cu acetat de etil. Cele două fracțiuni organice s-au spălat cu apă, s-au combinat, s-au uscat (Na_2SO_4) și s-au concentrat. Reziduul s-a purificat prin cromatografie în coloană pe silice (20-40% EtOAc/hexan) pentru a obține **57-D** (724 mg, 85,67%). **¹H-RMN** (400 MHz, Cloroform- d) δ 4,30-3,48 (m, 5H), 2,75-2,56 (m, 1H), 2,24-1,90 (m, 3H), 1,86-1,65 (m, 1H), 1,47 (s, 9H).

Etapa 4

Un amestec format din **57-D** (720 mg, 2,74 mmol), ftalimidă (402 mg, 2,73 mmol) și trifenilfosfină (1,61 g, 6,15 mmol) în THF (45 mL) s-a răcit într-o baie de gheață. Azodicarboxilat de diizopropil, 95% (1,22 mL, 6,19 mmol) s-a adăugat. Amestecul s-a încălzit apoi până la temperatura camerei și s-a agitat timp de 20 de ore. Apoi, amestecul de reacție s-a concentrat și reziduul s-a dizolvat în eter, s-a răcit într-o baie de gheață și s-a agitat timp de 1,5 ore. După ce solidele s-au filtrat, filtratul s-a concentrat. Reziduul s-a purificat prin cromatografie în coloană pe silice (40-60% EtOAc/hexan) pentru a produce aductul ftalimidei (1,07 g, 99,7%). **CLSM-IEP⁺** (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₂₀H₂₂F₂N₂O₄: 392,4; găsit: 393,204

O soluție de aduct al ftalimidei (1,07 g, 2,73 mmol) și hidrat de hidrazină (0,54 mL, 11,15 mmol) în etanol (10 mL) s-a agitat la 70°C timp de 2 ore. Amestecul de reacție s-a răcit într-o baie de gheață și s-a adăugat eter (10 mL). Amestecul s-a agitat timp de 30 de minute. Solidul format s-a filtrat și filtratul s-a concentrat in vid până la uscare pentru a obține **57-E** brut.

Etapa 5

Un amestec de **57-E** brut (709 mg, 2,7 mmol), compus **38-F** (Exemplul 38) (936 mg, 2,7 mmol) și NaHCO₃ (454 mg, 5,41 mmol) în apă (15 mL) și EtOH (15 mL) s-a agitat timp de 20 de ore. Amestecul de reacție s-a concentrat în vid și reziduul s-a repartizat între apă și EtOAc. Stratul apos s-a extras cu EtOAc și straturile organice combinate s-au uscat (Na₂SO₄) și concentrat. Reziduul (1,5 g) s-a dizolvat în CH₂Cl₂ (7 mL) și s-a adăugat HCl 4N în dioxan (26,9 mL). După 1,5 ore amestecul s-a concentrat până la uscare, s-a coevaporat cu toluen și s-a uscat în vacuum. Reziduul brut (1,3 g) și DBU (2 mL, 13,4 mmol) în toluen (25 mL) s-a agitat la 110°C. După 35 de minute amestecul s-a concentrat și reziduul s-a purificat prin cromatografie în coloană pe silicagel (5-15% MeOH/EtOAc) pentru a obține **57-F** (426 mg, 36,17%).

CLSM-IEP⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculată pentru C₂₃H₂₂F₂N₂O₅: 444,43; găsit: 445,280.

Etapa 6

Amestecul de compus **57-F** (426 mg, 0,96 mmol) în MeOH (7 mL) și THF (7 mL) s-a agitat la temperatura camerei în timp ce s-a adăugat KOH 1M (5,06 mL). După 30 de minute amestecul de reacție s-a neutralizat cu HCl 1N, s-a extras cu EtOAc (2x) și extractele combinate organice s-au uscat (Na₂SO₄) și s-au concentrat până la **57-G** brut.

Etapa 7

O suspensie de reziduu brut **57-G** (189 mg), 2,4,6-trifluorobenzilamină (95 mg, 0,59 mmol) și HATU (276 mg, 0,73 mmol) în diclormetan (3 mL) s-a agitat la temperatura camerei cu adăugarea N,N-diizopropiletilaminei (DIPEA) (0,59 mL, 3,4 mmol). După 1 oră amestecul s-a diluat cu apă, s-a extras cu EtOAc (3x). Fazele organice combinate s-au uscat (Na₂SO₄) și s-au concentrat până la obținerea **57-H**. **CLSM-IEP⁺** (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₂₈H₂₂F₅N₃O₄: 559,48; găsit: 560,24.

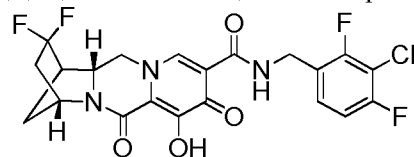
Etapa 8

Compusul **57-H** (150 mg, 0,27 mmol) s-a dizolvat în TFA (2 mL), s-a agitat la temperatura camerei timp de 10 minute, iar soluția s-a concentrat. Reziduul s-a purificat prin CLPI cu fază inversă (Gemini, 15 până la 60% ACN/H₂O + 0,1% TFA) pentru a obține Compusul **57** (85 mg, 67,5%). **CLSM-IEP⁺** (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₂₁H₁₆F₅N₃O₄: 469,36; găsit: 470,229. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,41 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,12 (t, *J* = 8,7 Hz, 2H), 4,79 (s, 1H), 4,48 (m, 3H), 4,10 (m, 2H), 3,02 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 2,33 (m, 1H), 2,22-1,97 (m, 2H), 1,85 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 1,21 (s, 1H). ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -69,88, -71,77, -74,09, -88,33 (dd, *J* = 222,6, 23,8 Hz), -109,15 – -109,60 (m), -110,04, -112,44 (t, *J* = 7,6 Hz).

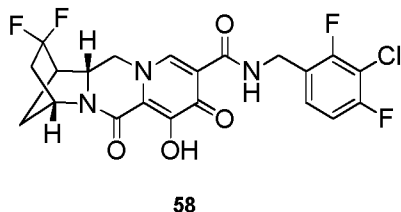
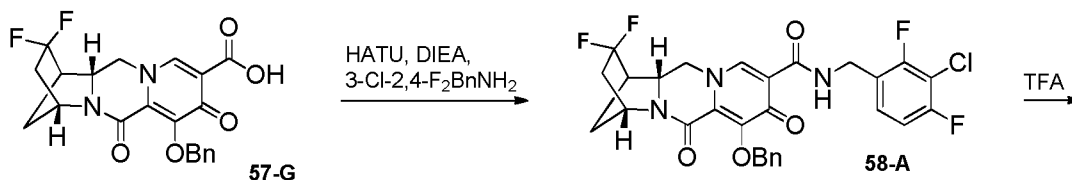
Exemplul 58

Obținerea Compusului 58

(1R,4R,12aR)-N-(3-chloro-2,4-difluorobenzil)-2,2-difluoro-7-hidroxi-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahidro-1,4-metanodipirido[1,2-a:1',2'-d]pirazin-9-carboxamidă



58

Etapă 1

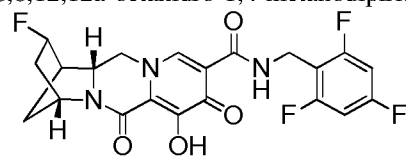
- O suspensie de reziduu brut **57-G** (120 mg), 3-cloro,2,4-difluorbenzilamină (67 mg, 0,38 mmol) și HATU (175 mg, 0,46 mmol) în diclormetan (3 mL) s-a agitat la temperatura camerei cu adăugarea N,N-diizopropiletilaminei (DIPEA) (0,38 mL, 0,28 mmol). După 1 oră amestecul s-a diluat cu apă, s-a extras cu EtOAc (3x), fazele organice combinate s-au uscat (Na_2SO_4) și s-au concentrat pentru a obține **58-A**. **CLSM-IEP⁺** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculat pentru $\text{C}_{28}\text{H}_{22}\text{ClF}_4\text{N}_3\text{O}_4$: 575,94; găsit: 576,394.

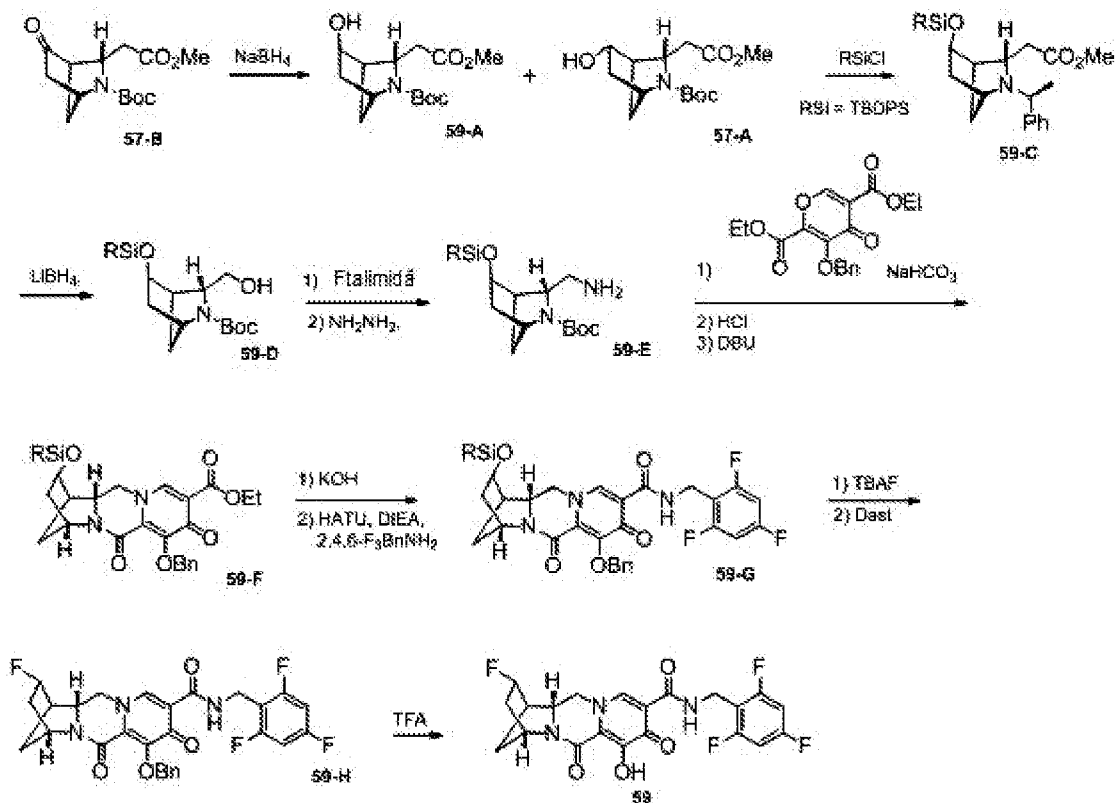
Etapă 2

- Compus **58-A** (166 mg) s-a dizolvat în TFA (2 mL), s-a agitat la temperatura camerei timp de 10 minute, iar soluția s-a concentrat. Reziduul s-a purificat prin CLPÎ cu fază inversă (Gemini, între 15 și 70% ACN/ H_2O + 0,1% TFA) pentru a obține Compusul **57** (60 mg, 42,8%). **CLSM-IEP⁺** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculat pentru $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{ClF}_4\text{N}_3\text{O}_4$: 485,82; găsit: 486,135. **¹H-RMN** (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,77 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,28 (m, 2H), 4,77 (s, 1H), 4,64-4,40 (m, 2H), 4,27 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 3,93 (m, 2H), 2,95 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 2,51 (s, 1H), 2,42-2,17 (m, 1H), 2,14-1,89 (m, 2H), 1,77 (m, 1H). **¹⁹F-RMN** (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -87,63, -88,23, -108,67, -109,27, -116,42 (t, $J = 7,0$ Hz), -118,48 (d, $J = 7,8$ Hz).

Exemplul 59Obținerea Compusului **59**

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

**59**



Etapa 1

O soluție de **57-B** (1,9 g, 7,06 mmol) în metanol (35 mL) s-a agitat la 0°C cu adăugarea în porțiuni a borohidruirii de sodiu (667 mg, 17,64 mmol) și amestecul rezultat s-a agitat la temperatura camerei timp de 30 de minute. Amestecul de reacție s-a răcit într-o baie de gheață, s-a stins prin adăugarea apei și s-a concentrat. Reziduul s-a repartizat între apă și EtOAc. Stratul apos s-a reextras cu EtOAc și straturile organice combinate s-au uscat (Na₂SO₄) și s-au concentrat. Reziduul s-a purificat prin cromatografie în coloană pe silice (30-60% EtOAc/hexan) pentru a obține **59-A** (1,49 g). ¹H-RMN (400 MHz, cloroform-d) δ 4,57 (s, 1H), 4,52-4,42 (m, 2H), 4,28 (s, 1H), 4,14 (s, 1H), 3,72 (d, J = 2,1 Hz, 3H), 2,74 (s, 1H), 2,08-1,87 (m, 2H), 1,43 (d, J = 23,1 Hz, 10H) și **57-A** (96 mg): ¹H-RMN (400 MHz, cloroform-d) δ 4,65-4,40 (m, 2H), 4,34-4,02 (m, 1H), 3,73 (d, J = 2,3 Hz, 3H), 2,74 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 2,12-1,55 (m, 3H), 1,52-1,18 (m, 11H).

Etapa 2

La o soluție de **59-A** (686 mg, 2,53 mmol) în N,N-dimetilformamidă (5 mL) s-a adăugat terț-butilclordifenilsilan (0,723 mL, 2,78 mmol) și imidazol (516 mg, 7,56 mmol). După 18 ore, amestecul s-a diluat cu apă, s-a extras cu EtOAc (2x), iar fracțiunile organice s-au combinat, s-au uscat (Na₂SO₄) și s-au concentrat. Reziduul s-a purificat prin cromatografie în coloană pe silice (10-20% EtOAc/hexan) pentru a obține **59-C**. CLSM-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₂₉H₃₉NO₅Si: 509,171; găsit: 510,793.

Etapa 3

O soluție de **59-C** (1,23 g, 2,41 mmol) în THF (13 mL) s-a agitat într-o baie de gheață cu adăugarea LiBH₄ 2,0 M în THF (2,42 mL, 4,84 mmol) și amestecul rezultat s-a agitat la temperatura camerei timp de 18 ore. După ce amestecul de reacție s-a diluat cu acetat de etil apă s-a adăugat încet, cele două faze s-au separat, iar fracțiunea apoasă separată s-a extras cu acetat de etil. Cele două fracțiuni organice s-au spălat cu apă, s-au combinat, s-au uscat (Na₂SO₄) și s-au concentrat. Reziduul s-a purificat prin cromatografie în coloană pe silice (20-40% EtOAc/hexan) pentru a obține **59-D**. CLSM-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₂₈H₃₉NO₄Si: 481,7; găsit: 482,741.

Etapa 4

Un amestec format din **59-D** (963 mg, 2,0 mmol), fthalimidă (482 mg, 3,28 mmol) și trifenilfosfină (1,18 g, 4,49 mmol) în THF (50 mL) s-a răcit într-o baie de gheață. S-a adăugat azodicarboxilat de diizopropil 95% (0,89 mL, 4,52 mmol). Amestecul s-a încălzit apoi până la temperatura camerei și s-a agitat timp de 20 de ore. După aceea, amestecul de reacție s-a concentrat și reziduul s-a dizolvat în eter, s-a răcit într-o baie de gheață și s-a agitat timp de 1,5

ore. Apoi, solidele s-au filtrat și filtratul s-a concentrat. Reziduul s-a purificat prin cromatografie în coloană pe silice (10-30% EtOAc/hexan) pentru a produce aductul ftalimidei. **CLSM-IEP⁺** (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₃₆H₄₂N₂O₅Si: 610,81; găsit: 611,935.

- 5 O soluție de aduct al ftalimidei (1,2 g, 1,97 mmol) și hidrat de hidrazină (0,4 mL, 8,03 mmol) în etanol (12 mL) s-a agitat la 70°C timp de 2 ore. Amestecul de reacție s-a răcit într-o baie de gheață și s-a adăugat eter (10 mL), amestecul s-a agitat timp de 30 de minute. Solidul format s-a filtrat și filtratul s-a concentrat în vid până la uscare pentru a obține **59-E**. **CLSM-IEP⁺** (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₂₈H₄₀N₂O₃Si: 480,71; găsit: 481,356.

Etapa 5

- 10 Un amestec de **59-E** brut (770 mg, 1,60 mmol), compus **38-F** (Exemplul 38) (555 mg, 1,60 mmol) și NaHCO₃ (269 mg, 3,20 mmol) în apă (12 mL) și EtOH (12 mL) s-a agitat timp de 20 de ore. Amestecul de reacție s-a concentrat în vid și reziduul s-a repartizat între apă și EtOAc. Stratul apos s-a extras cu EtOAc și straturile organice combinate s-au uscat (Na₂SO₄) și s-au concentrat.

- 15 Reziduul (1,29 g) s-a dizolvat în CH₂Cl₂ (4 mL) și s-a adăugat HCl 4N în dioxan (15,6 mL). După 1,5 ore amestecul s-a concentrat până la uscare, s-a coevaporat cu toluen și s-a uscat în vid. **CLSM-IEP⁺** (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₄₁H₄₈N₂O₇Si: 708,91; găsit: 709,782.

- 20 Reziduul brut (1,09 mg) și DBU (1,17 mL, 7,8 mmol) în toluen (20 mL) s-a agitat la 110°C. După 35 de minute amestecul s-a concentrat și reziduul s-a purificat prin cromatografie în coloană pe silicagel (5-15% MeOH/EtOAc) pentru a obține **59-F**. **CLSM-IEP⁺** (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₃₉H₄₂N₂O₆Si: 662,85; găsit: 663,677.

Etapa 6

- 25 Un amestec de **59-F** (680 mg, 1,03 mmol) în MeOH (10 mL) și THF (10 mL) s-a agitat la temperatura camerei cu adăugarea KOH 1M (5,42 mL). După 30 de minute, amestecul de reacție s-a neutralizat cu HCl 1N, s-a extras cu EtOAc (2x) și extractele organice combinate s-au uscat (Na₂SO₄) și s-au concentrat. **CLSM-IEP⁺** (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₃₇H₃₈N₂O₆Si: 634,79; găsit: 635,466.

- 30 O suspensie de rezidu brut (650 mg), 2,4,6-trifluorobenzilamină (214 mg, 1,33 mmol) și HATU (623 mg, 1,64 mmol) în diclormetan (6 mL) s-a agitat la temperatura camerei cu adăugarea N,N-diizopropiletilaminei (DIPEA) (1,34 mL, 7,68 mmol). După 2 ore, amestecul s-a diluat cu apă, s-a extras cu EtOAc (3x), fazele organice combinate s-au uscat (Na₂SO₄), s-au concentrat și reziduul s-a purificat prin cromatografie în coloană pe silice (50-75% EtOAc/hexan) pentru a obține **59-G**. **CLSM-IEP⁺** (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₄₄H₄₂F₃N₃O₅Si: 777,9; găsit: 778,566.

Etapa 7

- 35 O soluție de **59-G** (648 mg, 0,83 mmol) în THF (10 mL) s-a agitat într-o baie de gheață cu adăugarea în picături a fluorurii de tetrabutilamoniu 1,0 M în THF (0,83 mL) și amestecul rezultat s-a agitat la temperatura camerei timp de 30 de minute. Fluorura de tetrabutilamoniu 1,0 M în THF (0,1 mL) s-a adăugat suplimentar prin picurare. După 30 de minute, amestecul de reacție s-a concentrat în vid și reziduul s-a diluat cu acetat de etil, s-a spălat cu apă, s-a uscat (Na₂SO₄), s-a concentrat și reziduul s-a purificat prin cromatografie în coloană pe silicagel (5% MeOH/EtOAc). O soluție de rezidu (290 mg, 0,54 mmol) în diclormetan (3 mL) s-a răcit la -78°C și s-a adăugat în picături trifluorura de dietilaminosulf (0,09 mL, 0,65 mmol), amestecul de reacție s-a încălzit apoi la temperatura camerei și s-a agitat timp de 2,5 ore. Amestecul de reacție s-a răcit într-o baie de gheață, s-a stins cu soluție saturată de NaHCO₃, cele două faze s-au separat, iar fracțiunea apoasă separată s-a extras cu CH₂Cl₂. Cele două fracțiuni organice s-au combinat, s-au uscat (Na₂SO₄) și s-au concentrat. Reziduul s-a purificat prin cromatografie în coloană pe silice (1% MeOH/EtOAc) pentru a se obține **59-H**. **CLSM-IEP⁺** (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₂₈H₂₃F₄N₃O₄: 541,49; găsit: 542,320.

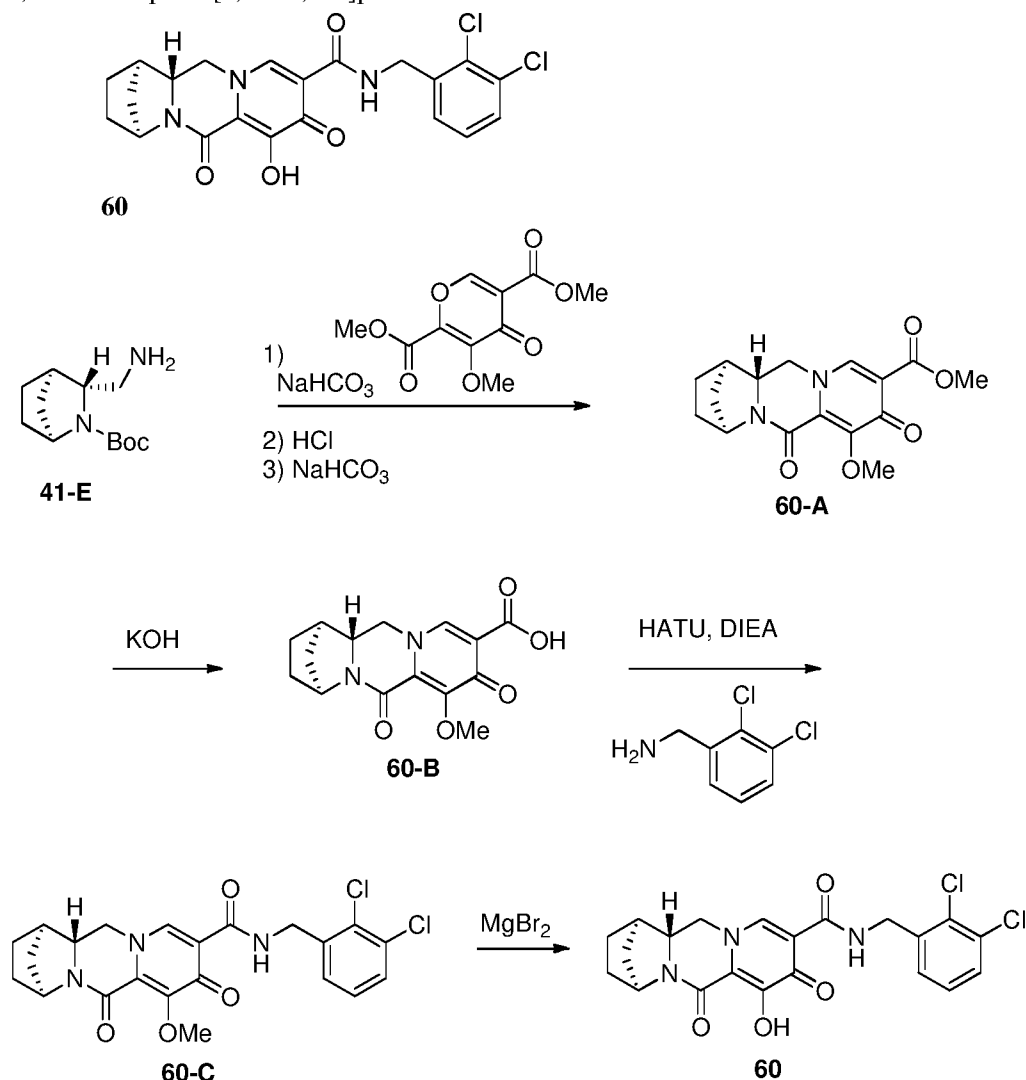
Etapa 8

- 50 Compus **59-H** (103 mg, 0,19 mmol) s-a dizolvat în TFA (1,4 mL) la temperatura camerei timp de 15 minute, iar soluția s-a concentrat. Reziduul s-a suspendat în DMF, s-a filtrat, iar produsul precipitat s-a spălat cu apă, s-a uscat în vid pentru a se obține compusul **59**. **CLSM-IEP⁺** (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₂₁H₁₇F₄N₃O₄: 451,37, găsit: 452,226. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,53 (s, 1H), 10,35 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,18 (t, *J* = 8,6 Hz, 2H), 5,15-4,88 (m, 1H), 4,73 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 4,49 (m, 3H), 4,04 (t, *J* = 12,4 Hz, 1H), 3,65 (dd, *J* = 12,4, 3,7 Hz, 1H), 2,95-2,76 (m, 1H), 2,26-2,03 (m, 1H), 1,96-1,64 (m, 3H). ¹⁹F-RMN (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -73,93, -74,74 (d, *J* = 28,8 Hz), -109,31 (m), -112,51 (m), -165,65 (m).

Exemplul 60

Obținerea Compusului 60

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



5

Etapă 1

La o soluție de dimetil-3-metoxi-4-oxo-4H-piran-2,5-dicarboxilat (5,5 g, 23 mmol) în MeOH (100 mL) s-a adăugat **41-E** (Exemplul 41) (5 g, 22 mmol) și bicarbonat de sodiu (3,6 g, 43 mmol). Soluția s-a agitat la temperatura camerei timp de 1,5 ore. HCl 4M (în dioxan, 55 mL, 221 mmol) s-a adăugat și soluția s-a încălzit la 50°C timp de 2 ore. Amestecul de reacție s-a răcit la temperatura camerei și s-a concentrat in vid. Uleiul rezultat s-a dizolvat în bicarbonat de sodiu și s-a spălat cu acetat de etil. Straturile apoase s-au extras apoi cu CH_2Cl_2 (4x). Extracțiile CH_2Cl_2 combinate s-au uscat pe Na_2SO_4 și s-au concentrat pentru a produce **60-A**. **CLSM-IEP⁺** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculat pentru $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_5$: 319,13; găsit: 319,20.

15

Etapă 2

La o suspensie de **60-A** (3,7 g, 11,6 mmol) în MeOH (12 mL) și THF (23 mL) s-a adăugat soluție apoasă de KOH (2M, 15,7 mL, 31,4 mmol). Soluția rezultată s-a agitat la temperatura camerei timp de 10 min. Volatilele s-au îndepărtat in vid, iar stratul apos rezultat s-a acidulat cu HCl 1N. Solidul rezultat s-a filtrat, s-a spălat cu apă și s-a uscat in vid pentru a produce **60-B**. **¹H-RMN** (400 MHz, Cloroform-d) δ 8,36 (s, 1H), 5,01 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 4,12 (s, 4H), 3,90 (t, $J = 12,2$ Hz, 1H), 3,78 (dd, $J = 12,1, 3,1$ Hz, 1H), 2,69 (s, 1H), 1,95-1,71 (m, 4H), 1,70-1,54 (m, 2H). **CLSM-IEP⁺** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculat pentru $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_5$: 305,11; găsit: 305,15.

20

Etapă 3

La o soluție de **60-B** (0,10 g, 0,33 mmol) în CH_2Cl_2 (3,5 mL) s-a adăugat (2,3-diclorofenil)metanamină (0,12 g, 0,70 mmol), HATU (0,25 g, 0,66 mmol) și N,N-diizopropiletilamină (DIPEA) (0,29 mL, 1,64 mmol). Soluția rezultată s-a agitat la temperatura camerei până când s-a considerat completă prin CL/SM. Amestecul de reacție s-a

25

diluat cu CH_2Cl_2 și s-a spălat cu HCl 1N. Stratul apos s-a extras cu CH_2Cl_2 și straturile organice combinate s-au uscat pe Na_2SO_4 și s-a concentrat in vid. Materialul brut s-a dizolvat în DMF fierbinte și s-a lăsat să precipite la răcire. Filtrarea obține **60-C**. **CLSM-IEP⁺** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculat pentru $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_4$: 462,10; găsit: 462,14.

5 Etapa 4

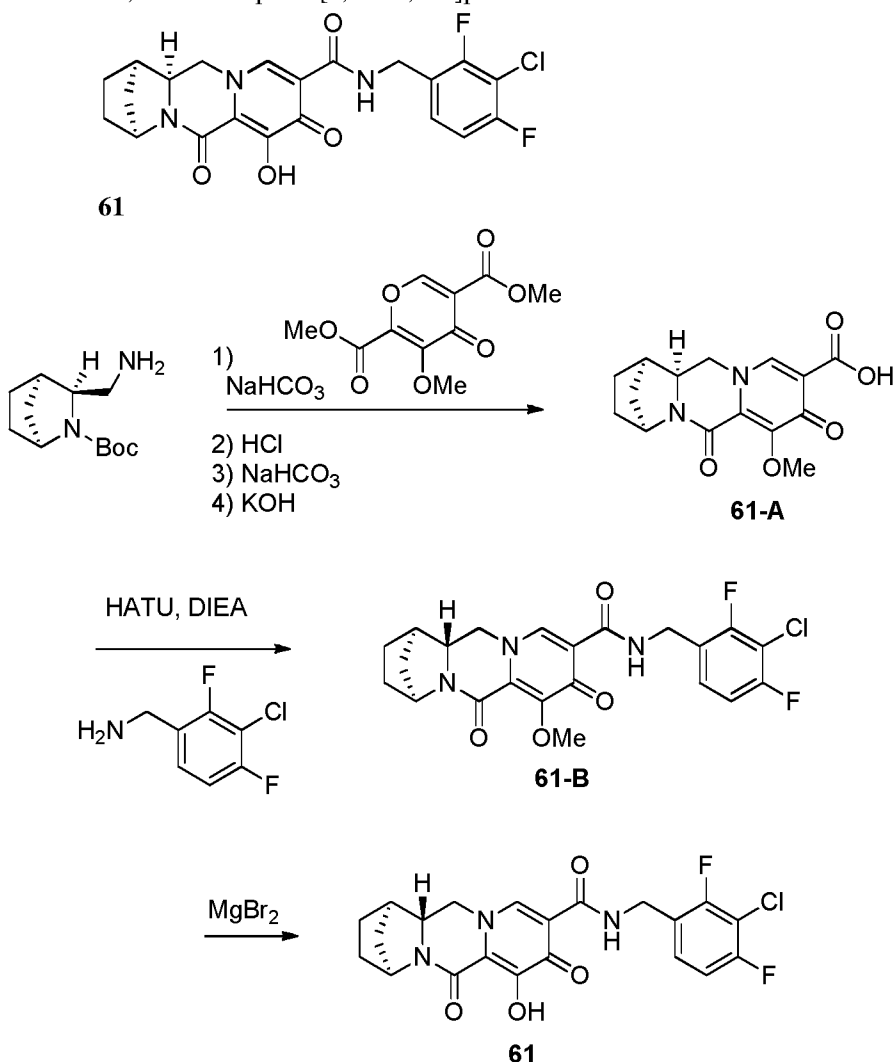
La o suspensie de **60-C** (0,11 g, 0,24 mmol), în acetonitril (4,5 mL) s-a adăugat bromură de magneziu (0,089 g, 0,48 mmol). Amestecul de reacție s-a încălzit la 45°C timp de 2,5 ore și apoi s-a răcit la temperatura camerei. Suspensia s-a diluat cu CH_2Cl_2 și s-a spălat cu HCl 1N și soluție de sare. Straturile apoase s-au extras cu CH_2Cl_2 (2x) și straturile organice combinate s-au uscat pe Na_2SO_4 și s-au concentrat in vid. Solidul brut s-a triturat cu metanol și s-a filtrat pentru a se obține compusul **60**. **¹H-RMN** (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,72 (s, 1H), 10,50 (t, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,55 (dd, 1H), 7,40-7,24 (m, 2H), 4,67 (s, 1H), 4,61 (d, 2H), 4,45 (dd, 1H), 3,95 (t, 1H), 3,84-3,73 (m, 1H), 1,86-1,67 (m, 3H), 1,66-1,40 (m, 4H). **CLSM-IEP⁺** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculat pentru $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_4$: 448,08; găsit: 448,18.

15 Exemplul 61

Obținerea Compusului 61

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

20

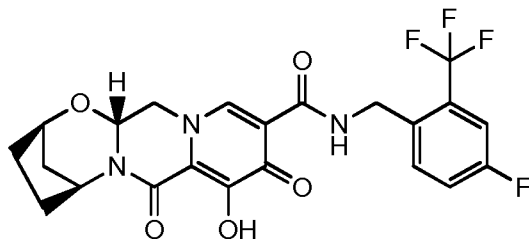
61

25

Compusul **61** a fost obținut în mod analog cu Exemplul **60**, substituind (1S,3S, R)-terț-butil 3-(aminometil)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxilat (obținut în Exemplul **55**) cu **41-E** și (3-cloro-2,4-difluorofenil)metanamină cu (2,3-diclorofenil)metanamină. **¹H RMN** (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,85 (s, 1H), 10,45 (t, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,37 (td, 1H), 7,27 (td, 1H), 4,63-4,46 (m, 4H), 4,17 (t, 1H), 4,04 (dt, 1H), 1,76 (d, 1H), 1,73-1,54 (m, 5H). **CLSM-IEP⁺** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculat pentru $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{ClF}_2\text{N}_3\text{O}_4$: 450,10; găsit: 450,15.

Exemplul 62**Obținerea Compusului 62**

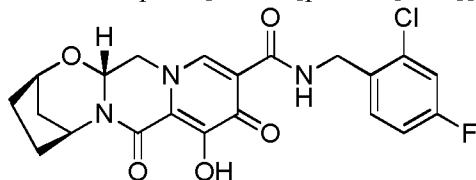
(2R,5S,13aR)-N-(4-fluoro-2-(trifluorometil)benzil)-8-hidroxi-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-10-carboxamidă

**62**

Compusul **62** a fost obținut într-o manieră similară cu Compusul **42** utilizand (4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)metanamină în loc de (2,4,6-trifluorofenil)metanamină. ¹H-RMN (400 MHz, Cloroform-d) δ 10,50 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,57 (dd, 1H), 7,36 (dd, 1H), 7,19 (td, 1H), 5,40-5,28 (m, 2H), 4,79 (t, 2H), 4,69 (s, 1H), 4,25 (dd, 1H), 4,03 (dd, 1H), 2,17-1,98 (m, 4H), 1,96-1,84 (m, 1H), 1,61 (dt, 1H). CLSM-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₂₂H₂₀F₄N₃O₅: 482,13; găsit: 482,145.

Exemplul 63**Obținerea Compusului 63**

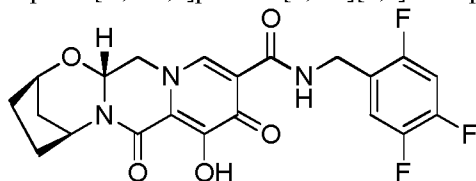
(2R,5S,13aR)-N-(2-chloro-4-fluorobenzil)-8-hidroxi-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-10-carboxamidă

**63**

Compusul **63** a fost obținut într-o manieră similară cu Compusul **42** utilizand (2-cloro-4-fluorfenil)metanamină în loc de (2,4,6-trifluorofenil)metanamină. ¹H RMN (400 MHz, Cloroform-d) δ 10,48 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,39 (dd, 1H), 7,12 (dd, 1H), 6,93 (td, 1H), 5,37 (d, 1H), 5,31 (t, 1H), 4,68 (s, 3H), 4,29 (d, 1H), 4,04 (t, 1H), 2,21-2,01 (m, 4H), 1,97-1,82 (m, 1H), 1,67-1,56 (m, 1H). CLSM-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₂₁H₂₀ClF₂N₃O₅: 448,10; găsit: 448,143.

Exemplul 64**Obținerea Compusului 64**

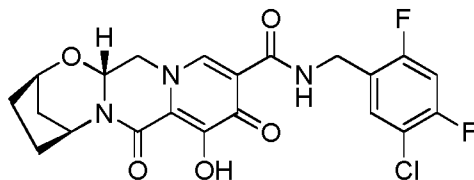
(2R,5S,13aR)-8-hidroxi-7,9-dioxo-N-(2,4,5-trifluorobenzil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-10-carboxamidă

**64**

Compusul **64** a fost obținut într-o manieră similară cu Compusul **42** utilizand (2,4,5-trifluorfenil)metanamină în loc de (2,4,6-trifluorofenil)metanamină. ¹H RMN (400 MHz, Cloroform-d) δ 10,42 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,19 (ddd, 1H), 6,91 (td, 1H), 5,38 (dd, 1H), 5,31 (t, 1H), 4,69 (s, 1H), 4,61 (d, 2H), 4,29 (dd, 1H), 4,05 (dd, 1H), 2,18-2,02 (m, 4H), 1,96-1,84 (m, 1H), 1,66-1,56 (m, 1H). CLSM-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₂₁H₁₉F₃N₃O₅: 450,12; găsit: 450,119.

Exemplul 65**Obținerea Compusului 65**

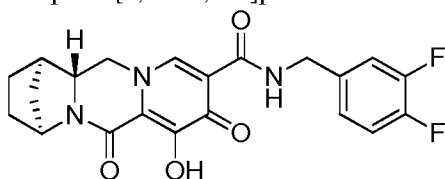
(2R,5S,13aR)-N-(5-chloro-2,4-difluorobenzil)-8-hidroxi-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-10-carboxamidă

**65**

Compusul **65** a fost obținut într-o manieră similară cu Compusul **42** utilizand (5-cloro-2,4-difluorfenil)metanamină în loc de (2,4,6-trifluorofenilfenil)-metanamină. ¹H RMN (400 MHz, Cloroform-d) δ 10,47 (t, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,40 (dd, 1H), 6,90 (t, 1H), 5,37 (dd, 1H), 5,31 (t, 1H), 4,69 (s, 1H), 4,62 (d, 2H), 4,28 (d, 1H), 4,04 (dd, 1H), 2,17-2,02 (m, 4H), 1,94-1,86 (m, 1H), 1,61 (dt, 1H). CLSM-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₂₁H₁₉ClF₂N₃O₅: 466,09; găsit: 466,107.

Exemplul 66Obținerea Compusului **66**

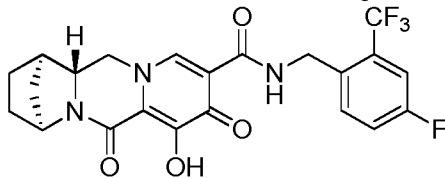
(1R,4S,12aR)-N-(3,4-difluorobenzil)-7-hidroxi-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahidro-1,4-metanodipirido[1,2-a:1',2'-d]pirazin-9-carboxamidă

**66**

Compusul **66** a fost obținut într-o manieră similară cu Compusul **60** utilizand (3,4-difluorofenil)metanamină în loc de (2,3-diclorofenil)metanamină. ¹H RMN (400 MHz, Cloroform-d) δ 10,59 (s, 1H), 7,24-7,16 (m, 2H), 7,14-7,04 (m, 2H), 4,91 (s, 1H), 4,58 (d, 3H), 3,94-3,82 (m, 1H), 3,79 (d, 1H), 1,99-1,81 (m, 4H), 1,76 (d, 1H), 1,70-1,60 (m, 3H). CLSM-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₂₁H₂₀F₂N₃O₄: 416,13; găsit: 416,415.

Exemplul 67Obținerea Compusului **67**

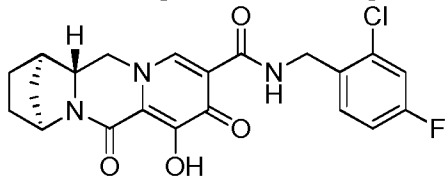
(1R,4S,12aR)-N-(4-fluoro-2-(trifluorometil)benzil)-7-hidroxi-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahidro-1,4-metanodipirido[1,2-a:1',2'-d]pirazin-9-carboxamidă

**67**

Compusul **67** a fost obținut într-o manieră similară cu Compusul **60** utilizand (4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)metanamină în loc de (2,3-diclorofenil)metanamină. ¹H-RMN (400 MHz, Cloroform-d) δ 11,72 (s, 1H), 10,55 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,36 (dd, 1H), 7,18 (td, 1H), 4,91 (s, 1H), 4,80 (d, 3H), 4,11 (s, 1H), 1,99-1,80 (m, 4H), 1,76 (d, 1H), 1,71-1,47 (m, 3H). CLSM-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₂₂H₂₀F₄N₃O₄: 466,13; găsit: 466,297.

Exemplul 68Obținerea Compusului **68**

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

**68**

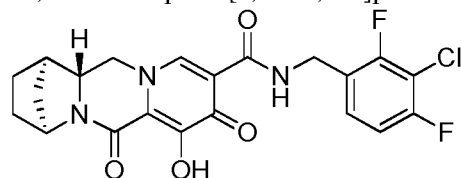
Compusul **68** a fost obținut într-o manieră similară cu Compusul **60** utilizand (2-cloro-4-fluorofenil)metanamină în loc de (2,3-diclorofenil)metanamină. ¹H RMN (400 MHz, Cloroform-d) δ 11,68 (s, 1H), 10,52 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,44-7,37 (m, 1H), 7,11 (dd, 1H), 6,93

(td, 1H), 4,90 (s, 1H), 4,68 (d, 2H), 4,16-4,01 (m, 1H), 3,88-3,70 (m, 2H), 2,00-1,79 (m, 4H), 1,75 (d, 1H), 1,70-1,57 (m, 2H). **CLSM-IEP⁺** (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₂₁H₂₀ClFN₃O₄: 432,10; găsit: 432,214.

Exemplul 69

5 Obținerea Compusului 69

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

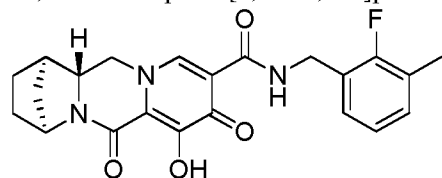
**69**

10 Compusul **69** a fost obținut într-o manieră similară cu Compusul **60** utilizand (3-cloro-2,4-difluorofenil)metanamină în loc de (2,3-diclorofenil)metanamină. ¹H RMN (400 MHz, Cloroform-d) δ 11,71 (s, 1H), 10,48 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,92 (td, 1H), 4,90 (s, 1H), 4,66 (d, 2H), 4,08 (s, 1H), 3,91-3,69 (m, 2H), 2,01-1,79 (m, 3H), 1,75 (d, 1H), 1,71-1,44 (m, 2H). **CLSM-IEP⁺** (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₂₁H₁₉ClF₂N₃O₄: 450,10; găsit: 450,27.

15 **Exemplul 70**

Obținerea Compusului 70

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

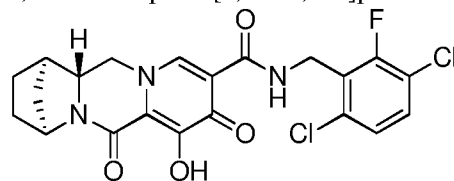
20 **70**

Compusul **70** a fost obținut într-o manieră similară cu Compusului **60** utilizand (2-fluoro-3-metilfenil)metanamină în loc de (2,3-diclorofenil)metanamină. ¹H RMN (400 MHz, Cloroform-d) δ 11,62 (s, 1H), 10,39 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,19 (t, 1H), 7,07 (t, 1H), 6,96 (t, 1H), 4,89 (d, 1H), 4,67 (d, 2H), 4,08 (s, 1H), 3,88-3,67 (m, 2H), 2,26 (d, 3H), 1,97-1,79 (m, 3H), 1,78-1,39 (m, 3H). **CLSM-IEP⁺** (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₂₂H₂₃FN₃O₄: 412,16; găsit: 412,26.

25 **Exemplul 71**

Obținerea Compusului 71

(1R,4S,12aR)-N-(3,6-dichloro-2-fluorobenzil)-7-hidroxi-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahidro-1,4-metanodipirido[1,2-a:1',2'-d]pirazin-9-carboxamidă



30

71

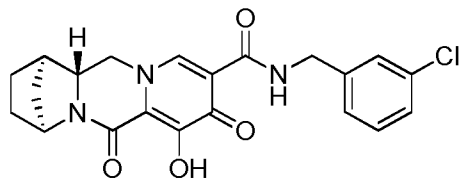
Compusul **71** a fost obținut într-o manieră similară cu Compusului **60** utilizand (3,6-dicloro-2-fluorofenil)metanamină în loc de (2,3-diclorofenil)metanamină. ¹H RMN (400 MHz, Cloroform-d) δ 11,62 (s, 1H), 10,47 (t, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,13 (dd, 1H), 4,88 (s, 1H), 4,85-4,73 (m, 2H), 4,09 (d, 1H), 3,88-3,68 (m, 2H), 1,99-1,53 (m, 8H). **CLSM-IEP⁺** (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₂₁H₁₉Cl₂FN₃O₄: 466,07; găsit: 466,257.

35 **Exemplul 72**

Obținerea Compusului 72

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

40

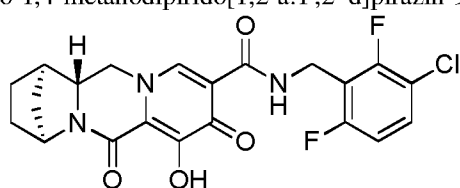


72

Compusul **72** a fost obținut într-o manieră similară cu Compusul **60** utilizand (3-clorofenil)metanamină în loc de (2,3-diclorofenil)metanamină. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,75 (s, 1H), 10,44 (t, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,42-7,22 (m, 4H), 4,68 (s, 1H), 4,54 (d, 2H), 4,48 (dd, 1H), 3,97 (t, 1H), 3,81 (dd, 1H), 2,58 (s, 1H), 1,87-1,69 (m, 3H), 1,68-1,51 (m, 2H), 1,46 (d, 1H). **CLSM-IEP⁺** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculat pentru $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{ClN}_3\text{O}_4$: 414,11; găsit: 414,21.

Exemplul 73Obținerea Compusului **73**

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

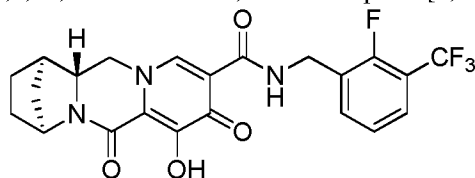


73

Compusul **73** a fost obținut într-o manieră similară cu Compusul **60** utilizand (3-cloro-2,6-difluorofenil)metanamină în loc de (2,3-diclorofenil)metanamină. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,71 (s, 1H), 10,46 (t, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,60 (td, 1H), 7,19 (td, 1H), 4,67 (s, 1H), 4,62 (d, 2H), 4,44 (dd, 1H), 3,95 (t, 1H), 3,78 (dd, 1H), 2,57 (s, 1H), 1,86-1,68 (m, 3H), 1,67-1,49 (m, 2H), 1,45 (d, 1H). **CLSM-IEP⁺** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculat pentru $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{ClF}_2\text{N}_3\text{O}_4$: 450,10; găsit: 450,16.

Exemplul 74Obținerea Compusului **74**

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

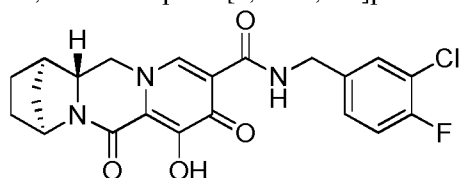


74

Compusul **74** a fost obținut într-o manieră similară cu Compusul **60** utilizand (2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)metanamină în loc de (2,3-diclorofenil)metanamină. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,76 (s, 1H), 10,48 (t, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,68 (q, 2H), 7,38 (t, 1H), 4,68 (s, 1H), 4,65 (d, 2H), 4,47 (dd, 1H), 3,96 (t, 1H), 3,80 (dd, 1H), 2,57 (s, 1H), 1,88-1,69 (m, 3H), 1,67-1,50 (m, 2H), 1,45 (d, 1H). **CLSM-IEP⁺** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculat pentru $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{F}_4\text{N}_3\text{O}_4$: 466,13; găsit: 466,142.

Exemplul 75Obținerea Compusului **75**

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



75

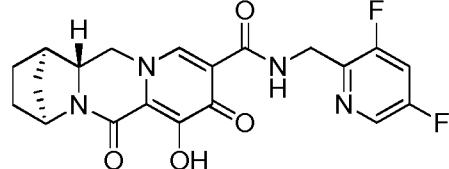
Compusul **75** a fost obținut într-o manieră similară cu Compusul **60** utilizand (3-cloro-4-fluorofenil)metanamină în loc de (2,3-diclorofenil)metanamină. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz,

DMSO-*d*₆) δ 11,75 (s, 1H), 10,43 (t, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,51 (dd, 1H), 7,42-7,28 (m, 2H), 4,68 (s, 1H), 4,51 (d, 2H), 4,47 (dd, 1H), 3,97 (t, 1H), 3,80 (dd, 1H), 2,58 (s, 1H), 1,86-1,68 (m, 3H), 1,68-1,52 (m, 2H), 1,46 (d, 1H). **CLSM-IEP⁺** (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₂₁H₂₀ClFN₃O₄: 432,10; găsit: 432,159.

5 Exemplul 76

Obținerea Compusului 76

(1R,4S,12aR)-N-((3,5-difluoropiridin-2-il)metil)-7-hidroxi-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahidro-1,4-metanodipirido[1,2-a:1',2'-d]pirazin-9-carboxamidă



10 **76**

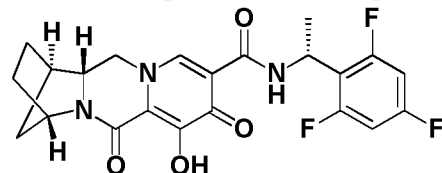
Compusul **76** a fost obținut într-o manieră similară cu Compusul **60** utilizând (3,5-difluoropiridin-2-il)metanamină în loc de (2,3-diclorofenil)metanamină. ¹H RMN (400 MHz, Cloroform-*d*) δ 10,80 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,33 (d, 1H), 7,20 (td, 1H), 4,90 (s, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,28 (d, 1H), 3,92-3,75 (m, 2H), 3,48 (s, 2H), 1,98-1,80 (m, 3H), 1,77 (d, 1H), 1,71-1,58 (m, 2H).

15 **CLSM-IEP⁺** (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₂₀H₁₉F₂N₄O₄: 417,13; găsit: 417,189.

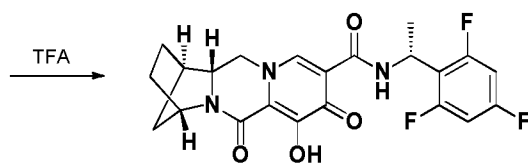
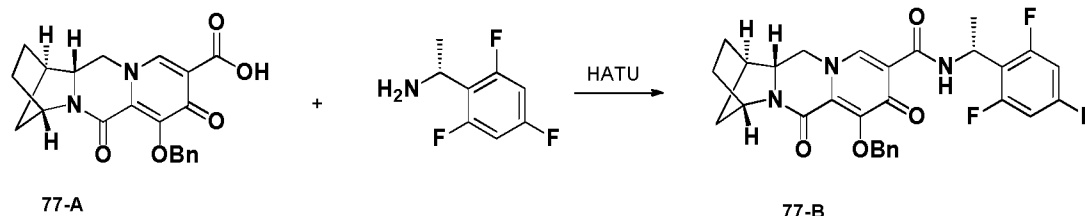
Exemplul 77

Obținerea Compusului 77

(1R,4S,12aR)-7-hidroxi-6,8-dioxo-N-((R)-1-(2,4,6-trifluorofenil)etil)-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahidro-1,4-metanodipirido[1,2-a:1',2'-d]pirazin-9-carboxamidă



20 **77**



77

Etapa 1

25 Un balon cu fund rotund de 50 mL a fost încărcat cu **77-A** (0,15 g, 0,39 mmol), (R)-1-(2,4,6-trifluorofenil)etanamină (0,14 g, 0,78 mmol), N,N-diizopropiletilamină (DIPEA) (0,25 g, 1,97 mmol) și HATU (0,29 g, 0,79 mmol) în DCM (10 mL). Amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei timp de 1 oră. Amestecul de reacție s-a concentrat, s-a redizolvat în EtOAc (50 mL), s-a spălat cu soluție saturată de NaHCO₃ (2x), soluție saturată de NH₄Cl și s-a uscat pe Na₂SO₄. După concentrare, produsul brut s-a purificat prin cromatografie în coloană pe silicagel cu hexan-EtOAc pentru a se obține **77-B** ca un alb solid. **CLSM-IEP⁺** (*m/z*): [M+H]⁺ găsit: 538.

30

Etapa 2

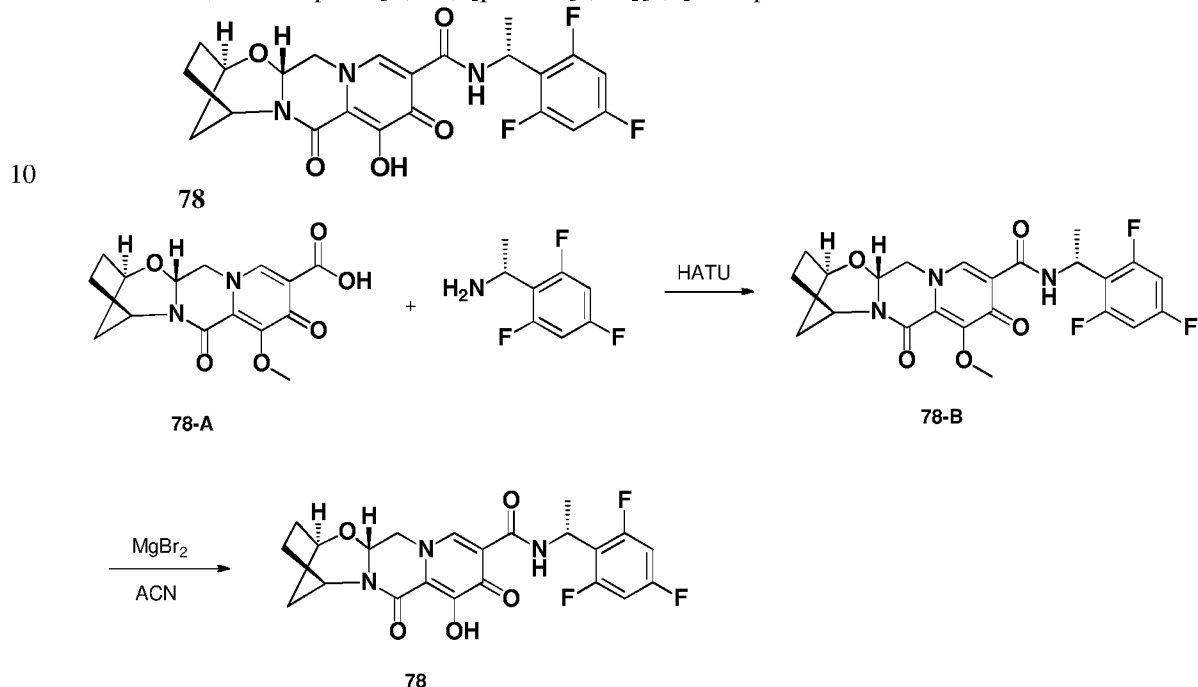
Un balon cu fund rotund de 50 mL a fost încărcat cu **77-B** (0,20 g, 0,37 mmol) în TFA (2 mL). Amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei timp de 30 de min. Soluția s-a concentrat și reziduul s-a purificat prin cromatografie rapidă utilizând EtOAc-MeOH 20% în

35

EtOAc ca eluenți pentru a se obține compusul **77**. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, Cloroform- d) δ 10,67 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 6,61 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 5,60 (dd, J = 8,1, 6,9 Hz, 1H), 4,85 (s, 1H), 3,82 (t, J = 12,2 Hz, 1H), 3,71 (dd, J = 12,4, 3,4 Hz, 1H), 2,75-2,55 (m, 3H), 1,97-1,57 (m, 9H). $^{19}\text{F-RMN}$ (376 MHz, Cloroform- d) δ -109,65 - - 111,29 (m), -111,76 - - 113,09 (m). **CLSM-IEP⁺** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ găsit: 448.

Exemplul 78**Obținerea Compusului 78**

(2R,13aR)-8-hidroxi-7,9-dioxo-N-((R)-1-(2,4,6-trifluorofenil)etil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-10-carboxamidă

**Etapa 1**

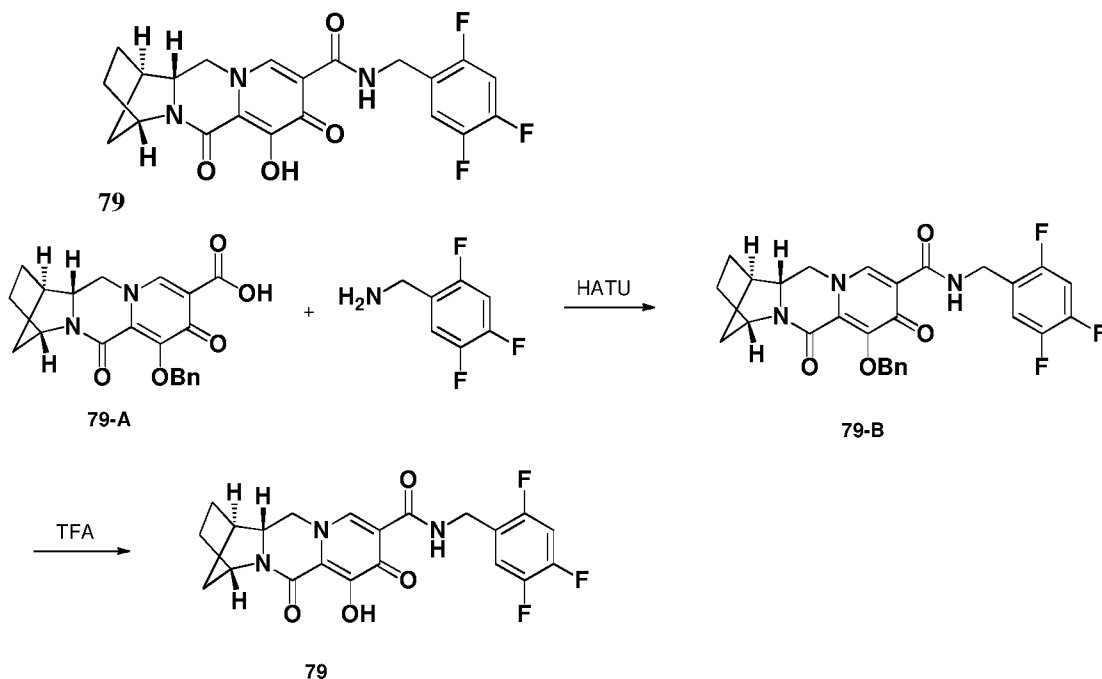
15 Un balon cu fund rotund de 50 mL a fost încărcat cu **78-A** (0,30 g, 0,94 mmol), (*R*)-1-(2,4,6-trifluorofenil)etanamină (0,39 g, 1,87 mmol), *N,N*-diizopropiletilamină (DIPEA) (0,61 g, 4,87 mmol) și HATU (0,71 g, 1,87 mmol) în DCM (10 mL). Amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei timp de 1 oră. Amestecul de reacție s-a concentrat, s-a redizolvat în EtOAc (50 mL), s-a spălat cu soluție saturată de NaHCO_3 (2x), soluție saturată de NH_4Cl și s-a uscat pe Na_2SO_4 . După concentrare, produsul brut s-a purificat prin cromatografie în coloană pe silicagel cu hexan-EtOAc pentru a se obține **78-B** sub formă de solid de culoare albă. **CLSM-IEP⁺** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$, găsit: 478.

Etapa 2

25 Un balon cu fund rotund de 50 mL a fost încărcat cu **78-B** (0,4 g, 0,84 mmol) și bromură de magneziu (0,4 g, 2,2 mmol) în acetonitril (5 mL). Amestecul de reacție s-a încălzit la 50°C. După 10 minute, amestecul de reacție s-a răcit la 0°C și s-a adăugat acid clorhidric 1 N (4 mL). Mai multă apă (~5 mL) s-a adăugat și solidul s-a filtrat și s-a spălat cu apă și s-a uscat pentru a se obține compusul **78**. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, Cloroform- d) δ 12,30 (s, 1H), 10,59 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 6,60 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 5,59 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 5,37 (dd, J = 9,4, 4,1 Hz, 1H), 5,31-5,09 (m, 1H), 4,64 (t, J = 3,0 Hz, 1H), 4,20 (dd, J = 12,9, 4,1 Hz, 2H), 3,96 (dd, J = 12,8, 9,4 Hz, 2H), 2,21-1,85 (m, 4H), 1,71-1,43 (m, 3H). $^{19}\text{F-RMN}$ (376 MHz, cloroform- d) δ -110,37 (tt, J = 8,7, 6,1 Hz), -112,19 (t, J = 7,2 Hz). **CLSM-IEP⁺** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ găsit: 464.

Exemplul 79**Obținerea Compusului 79**

35 (1R,4S,12aR)-7-hidroxi-6,8-dioxo-N-(2,4,5-trifluorobenzil)-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahidro-1,4-metanodipirido[1,2-a:1',2'-d]pirazin-9-carboxamidă

Etapa 1

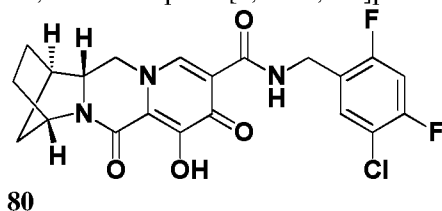
- 5 Un balon cu fund rotund de 50 mL a fost încărcat cu **79-A** (0,12 g, 0,32 mmol), (2,4,5-trifluorofenil)metanamină (0,10 g, 0,63 mmol), N,N-diizopropiletilamină (DIPEA) (0,20 g, 1,58 mmol) și HATU (0,24 g, 0,63 mmol) în DCM (10 mL). Amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei timp de 1 oră. Amestecul de reacție s-a concentrat, s-a redizolvat în EtOAc (50 mL), s-a spălat cu soluție saturată de NaHCO₃ (2x), soluție saturată de NH₄Cl și s-a uscat pe Na₂SO₄. După concentrare, produsul brut s-a purificat prin cromatografie în coloană pe silicagel cu hexan-EtOAc pentru a se obține **79-B** ca un solid alb. **CLSM-IEP⁺** (*m/z*): [M+H]⁺; găsit: 524.

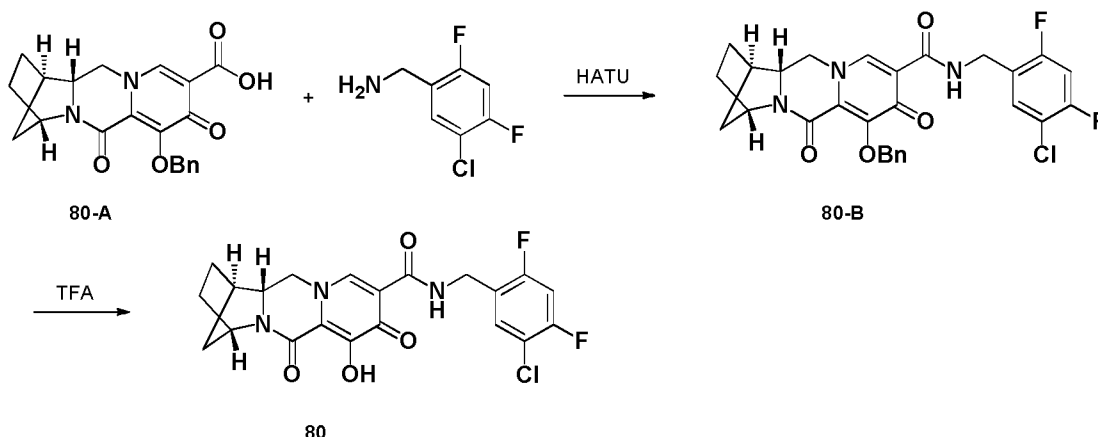
Etapa 2

- 15 Un balon cu fund rotund de 50 mL a fost încărcat cu **79-B** (0,15 g, 0,29 mmol) în TFA (2 mL). Amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei timp de 30 de min. Soluția s-a concentrat și reziduul s-a purificat prin cromatografie rapidă utilizând EtOAc-MeOH 20% în EtOAc ca eluenți pentru a obține Compusul **79**. **¹H-RMN** (400 MHz, Cloroform-d) δ 11,70 (s, 1H), 10,65-10,18 (m, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,26 (m, 1H), 6,90 (td, *J* = 9,7, 6,4 Hz, 1H), 4,89 (s, 1H), 4,60 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 4,09 (dd, *J* = 11,4, 2,6 Hz, 1H), 3,96-3,66 (m, 2H), 2,68 (s, 1H), 2,15-1,43 (m, 6H). **¹⁹F-RMN** (376 MHz, cloroform-d) δ 120,53 - - 120,85 (m), -134,68 - - 136,79 (m), -142,26 - - 144,11 (m). **CLSM-IEP⁺** (*m/z*): [M+H]⁺ găsit: 434.

Exemplul 80**Obținerea Compusului 80**

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



Etapă 1

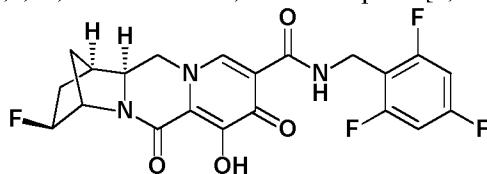
Un balon cu fund rotund de 50 mL a fost încărcat cu **80-A** (0,12 g, 0,32 mmol), (5-cloro-2,4-difluorofenil)metanamină (0,11 g, 0,63 mmol), N,N-diizopropiletilamină (DIPEA) (0,20 g, 1,58 mmol) și HATU (0,24 g, 0,63 mmol) în DCM (10 mL). Amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei timp de 1 oră. Amestecul de reacție s-a concentrat, s-a redizolvat în EtOAc (50 mL), s-a spălat cu soluție saturată de NaHCO₃ (2x), soluție saturată de NH₄Cl și s-a uscat pe Na₂SO₄. După concentrare, produsul brut s-a purificat prin cromatografie în coloană pe silicagel cu hexan-EtOAc pentru a se obține **80-B** sub formă de solid de culoare albă. CLSM-IEP⁺ (*m/z*): [M+H]⁺; găsit: 541.

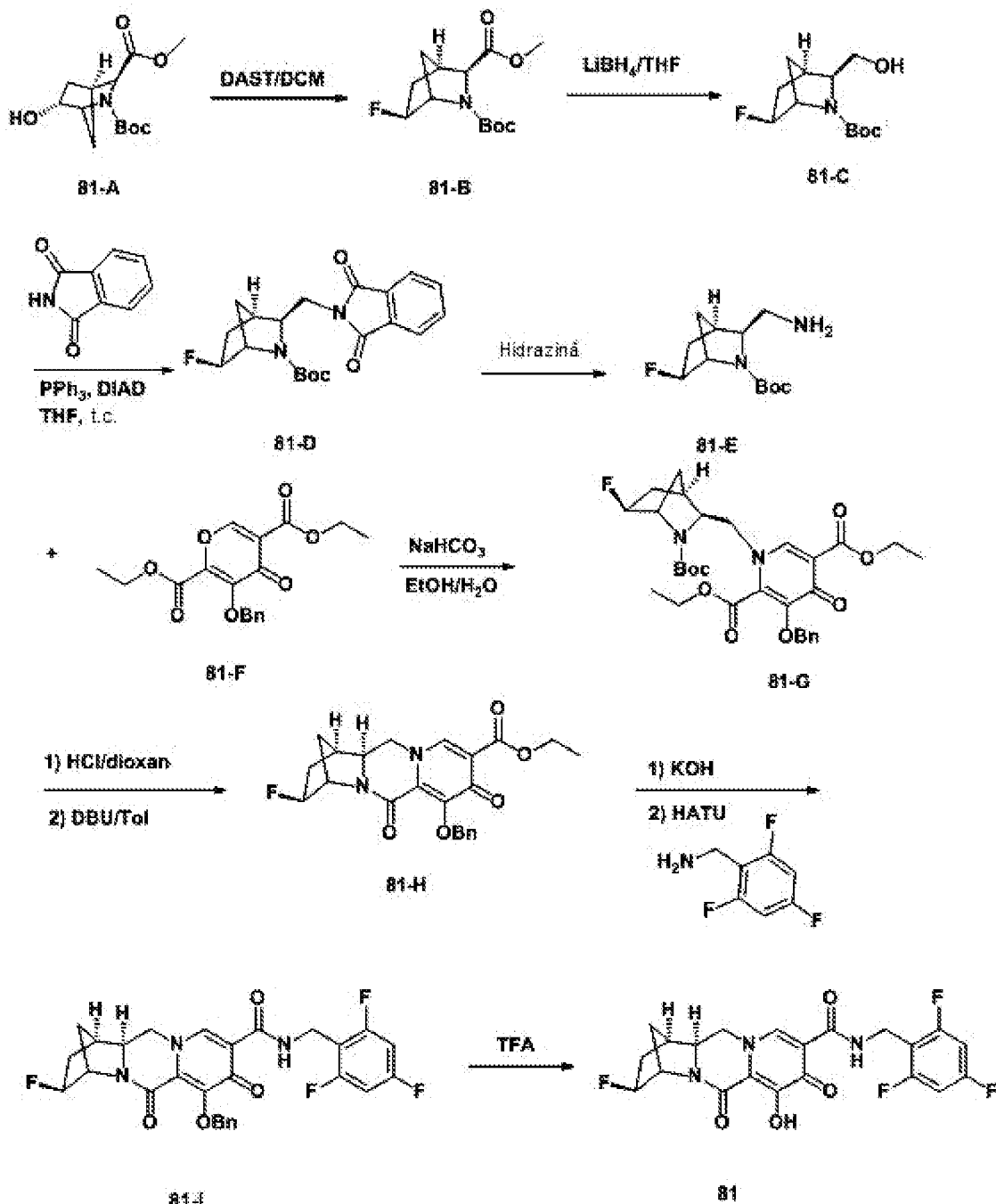
Etapă 2

Un balon cu fund rotund de 50 mL a fost încărcat cu **80-B** (0,14 g, 0,26 mmol) în TFA (2 mL). Amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei timp de 30 de minute. Soluția s-a concentrat și reziduul s-a purificat prin cromatografie rapidă utilizând EtOAc-MeOH 20% în EtOAc ca eluenți pentru a obține Compusul **80**. ¹H-RMN (400 MHz, Cloroform-d) δ 10,46 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,40 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,89 (t, *J* = 9,1 Hz, 1H), 4,90 (s, 1H), 4,78-4,48 (m, 2H), 4,08 (dd, *J* = 11,3, 2,5 Hz, 1H), 3,95-3,63 (m, 2H), 2,68 (s, 1H), 2,22-1,51 (m, 7H). ¹⁹F-RMN (376 MHz, Cloroform-d) δ -113,37 (q, *J* = 8,1 Hz), -116,37 (q, *J* = 8,0 Hz). CLSM-IEP⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ găsit: 451.

Exemplul 81**Obținerea Compusului 81**

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

**81**



Etapă 1

- Un balon cu fund rotund de 100 mL a fost încărcat cu **81-A** (1,0 g, 3,7 mmol) în DCM (10 mL). Amestecul de reacție s-a răcit la 0°C. Trifluorură de dietilaminosulf (DAST) (0,58 mL, 4,1 mmol) s-a adăugat încet. Apoi amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei timp de o oră. Amestecul s-a răcit din nou la 0°C. NaHCO₃ saturat (5 mL) s-a adăugat prin picurare pentru a stinge reacția. Apoi amestecul de reacție s-a diluat cu EtOAc (100 mL), s-a spălat cu soluție saturată de NaHCO₃, soluție de sare și s-a uscat pe Na₂SO₄. După concentrare, reziduul s-a purificat prin cromatografie rapidă utilizând hexan-EtOAc ca eluenți pentru a se obține **81-B**.
- CLSM-IEP⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ găsit: 274.

Etapă 2

- Un balon cu fund rotund de 100 mL a fost încărcat cu **81-B** (0,8 g, 3,0 mmol) în THF (10 mL). Amestecul de reacție s-a agitat la -78°C. LiBH₄ 2,0 M în THF (3,2 mL, 6,4 mmol) s-a adăugat încet. Apoi amestecul de reacție s-a încălzit și s-a agitat la temperatura camerei timp de 3 ore. După aceea amestecul de reacție s-a diluat cu EtOAc (100 mL) și s-a tratat lent cu apă (evoluția H₂). După ce cele două faze s-au separat, fracțiunea apoasă s-a extras cu EtOAc și cele

două fracțiuni organice s-au combinat, s-au spălat cu apă și s-au uscat pe Na_2SO_4 . După concentrare, reziduul s-a purificat prin cromatografie rapidă utilizând hexani-EtOAc ca eluenți pentru a se obține **81-C**. **CLSM-IEP⁺** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ găsit: 246.

Etapă 3

- 5 Un balon cu fund rotund de 100 mL a fost încărcat cu **81-C** (0,57 g, 2,3 mmol), trifenilfosfină (1,3 g, 5,1 mmol) și ftalimidă (0,55 g, 3,7 mmol) în THF (15 mL). Apoi amestecul de reacție s-a răcit la 0°C cu agitare. Azodicarboxilat de diizopropil (DIAD) (1,0 mL, 5,1 mmol) s-a adăugat încet la amestecul de reacție. Amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei peste noapte. După concentrare, reziduul s-a purificat prin cromatografie rapidă utilizând hexan-EtOAc ca eluenți pentru a se obține **81-D**. **CLSM-IEP⁺** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ găsit: 375.

Etapă 4

- 10 La o soluție de **81-D** (0,8 g, 2,1 mmol), EtOH (40 mL) s-a adăugat monohidrat de hidrazină (0,6 mL). Amestecul de reacție s-a încălzit la 70°C cu agitare timp de 3 ore. După filtrare pentru îndepărtarea solidului, filtratul s-a concentrat pentru a produce **81-E**. **CLSM-IEP⁺** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ găsit: 245.

Etapă 5

- 15 Un balon cu fund rotund de 100 mL a fost încărcat cu **81-E** (0,49 g, 2,0 mmol) și **81-F** (0,7 g, 2,0 mmol) în etanol (7 mL). Bicarbonat de sodiu (0,34 g, 4,0 mmol) în apă (7 mL) s-a adăugat la amestecul de reacție. Apoi amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei peste noapte. Amestecul s-a diluat cu EtOAc (50 mL) și s-a spălat cu apă (x 2). Frațiunile apoase s-au extras cu EtOAc (1 x), iar fracțiunile organice s-au combinat, s-au uscat (Na_2SO_4) și s-au concentrat. **81-G** Brut s-a utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară. **CLSM-IEP⁺** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ găsit: 573.

Etapă 6

- 25 Un balon cu fund rotund de 100 mL a fost încărcat cu **81-G** (1,1 g, 1,9 mmol) în HCl 4 N/dioxan (11 mL). Apoi amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei timp de 1 oră. După concentrare s-a obținut 1,0 g de intermediar. Intermediarul și DBU (1,3 g, 8,8 mmol) s-au dizolvat în toluen (10 mL). Amestecul de reacție s-a încălzit la 110°C cu agitare timp de 1 oră. După concentrare, reziduul s-a purificat prin cromatografie rapidă utilizând hexan-EtOAc ca eluenți pentru a se obține **81-H**. **CLSM-IEP⁺** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ găsit: 413.

Etapă 7

- 30 Un balon cu fund rotund de 100 mL a fost încărcat cu **81-H** (0,56 g, 1,4 mmol) în THF (5 mL) și metanol (5 mL). KOH 1N (4 mL) s-a adăugat la amestecul de reacție. Apoi amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei timp de 1 oră. Amestecul de reacție s-a acidulat prin adăugarea HCl 1N (4 mL). După concentrare, reziduul s-a coevaporat cu toluen (3 x). Jumătate din acidul brut, 2,4,6-trifluobenzilamină (0,2 g, 1,3 mmol), N,N-diizopropiletilamină (DIPEA) (0,41 g, 3,1 mmol) și HATU (0,48 g, 1,25 mmol) s-au dizolvat în DMF (10 mL). Amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei timp de 2 ore. Amestecul s-a diluat cu EtOAc (100 mL) și s-a spălat cu soluție saturată de NaHCO_3 (2x), soluție saturată de NH_4Cl (2x) și s-a uscat pe Na_2SO_4 . După concentrare, produsul brut s-a purificat prin cromatografie în coloană pe silicagel cu hexan-EtOAc pentru a se obține **81-I**. **CLSM-IEP⁺** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ găsit: 542.

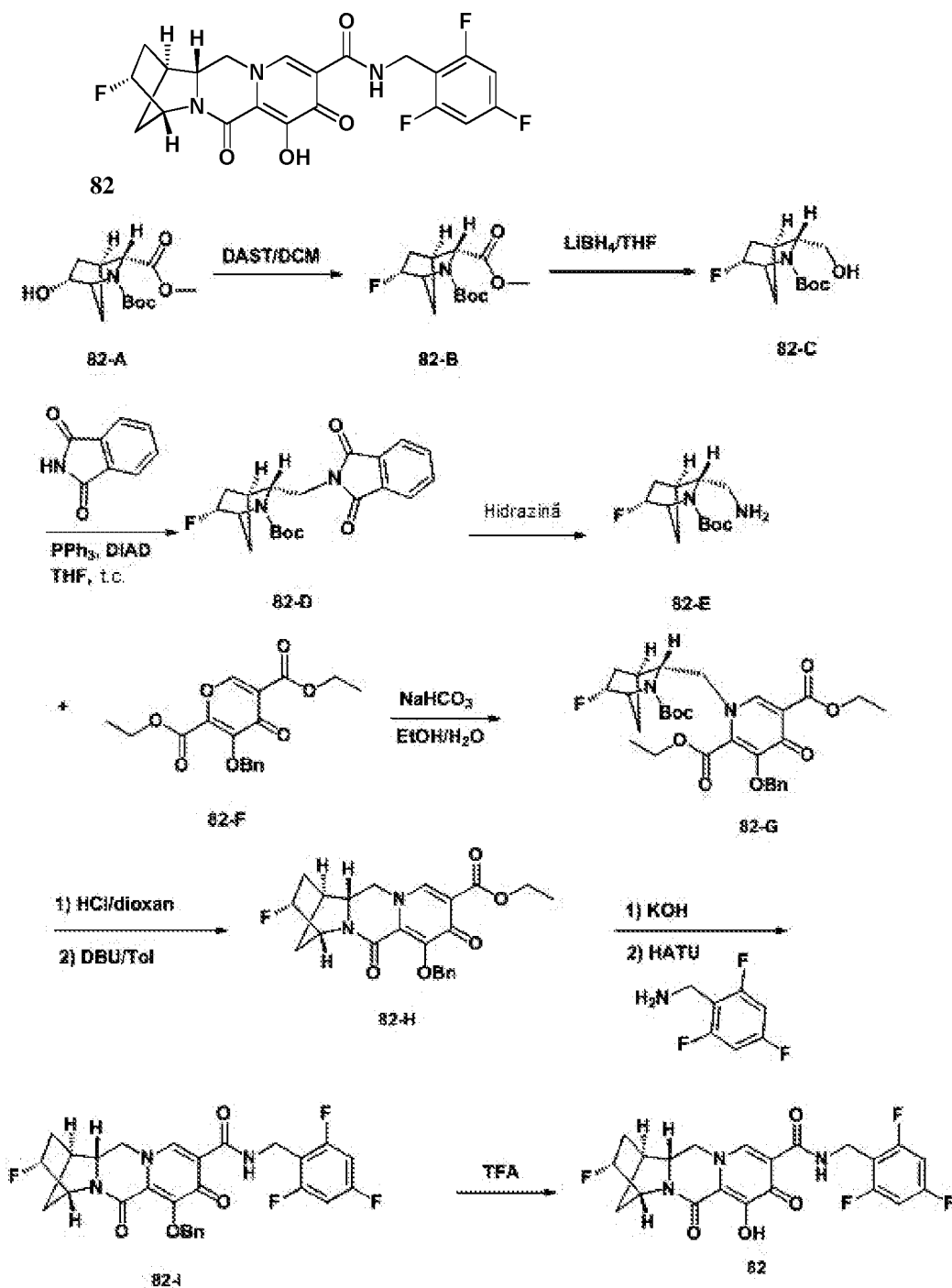
Etapă 8

- 45 Un balon cu fund rotund de 50 mL a fost încărcat cu **81-I** (0,31 g, 0,58 mmol) în TFA (3 mL). Amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei timp de 30 de minute. După concentrare, produsul brut s-a purificat prin cromatografie în coloană pe silicagel cu EtOAc-MeOH pentru a obține Compusul **81**. **¹H-RMN** (400 MHz, Cloroform-d) δ 10,29 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 6,65 (dd, $J = 8,7, 7,5$ Hz, 2H), 5,05-4,75 (m, 2H), 4,65 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 4,11 (d, $J = 12,2$ Hz, 1H), 3,83 (t, $J = 12,3$ Hz, 1H), 3,56 (dd, $J = 12,3, 3,3$ Hz, 1H), 2,77 (s, 1H), 2,25-1,97 (m, 2H), 1,95 (d, $J = 11,0$ Hz, 2H), 1,77 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H). **¹⁹F-RMN** (376 MHz, Cloroform-d) δ -108,98 (t, $J = 8,2$ Hz), -112,03 (t, $J = 7,2$ Hz), -168,00. **CLSM-IEP⁺** (m/z): găsit: 452.

Exemplul 82

Obținerea Compusului 82

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



Etapă 1

- 5 Un balon cu fund rotund de 100 mL a fost încărcat cu **82-A** (0,6 g, 2,1 mmol) în DCM (6 mL). Amestecul de reacție s-a răcit la 0°C . DAST (0,35 mL, 3,0 mmol) s-a adăugat încet. Apoi amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei timp de o oră. Amestecul s-a răcit din nou la 0°C . NaHCO_3 saturat (5 mL) s-a adăugat prin picurare pentru a stinge reacția. Apoi amestecul de reacție s-a diluat cu EtOAc (100 mL), s-a spălat cu soluție saturată de NaHCO_3 , soluție de sare și s-a uscat pe Na_2SO_4 . După concentrare, reziduul s-a purificat prin cromatografie rapidă utilizând hexan-EtOAc ca eluenți pentru a se obține **82-B**. CLSM-IEP⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ găsit: 274.
- 10

Etapă 2

- Un balon cu fund rotund de 100 mL a fost încărcat cu **82-B** (0,4 g, 1,5 mmol) în THF (10 mL). Amestecul de reacție s-a agitat la -78°C . LiBH_4 2,0 M în THF (1,6 mL, 3,2 mmol) s-a adăugat încet. Apoi amestecul de reacție s-a încălzit și s-a agitat la temperatura camerei timp de 3 ore. Apoi amestecul de reacție s-a diluat cu EtOAc (100 mL) și s-a adăugat lent apă (evoluția H_2).
- 15

După ce cele două faze s-au separat, fracțiunea apoasă s-a extras cu acetat de etil și cele două fracțiuni organice s-au combinat, s-au spălat cu apă și s-au uscat pe Na_2SO_4 . După concentrare, reziduul s-a purificat prin cromatografie rapidă utilizând hexan-EtOAc ca eluenți pentru a se obține **82-C**. **CLSM-IEP⁺** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ găsit: 246.

5 Etapă 3

Un balon cu fund rotund de 100 mL a fost încărcat cu **82-C** (0,25 g, 1,0 mmol), trifenilfosfină (0,59 g, 2,2 mmol) și ftalimidă (0,24 g, 1,6 mmol) în THF (10 mL). Apoi amestecul de reacție s-a răcit la 0°C cu agitare. DIAD (0,44 mL, 2,2 mmol) s-a adăugat încet la amestecul de reacție. Amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei peste noapte. După concentrare, reziduul s-a purificat prin cromatografie rapidă utilizând hexan-EtOAc ca eluenți pentru a se obține **82-D**. **CLSM-IEP⁺** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ găsit: 375.

10 Etapă 4

La o soluție de **82-D** (0,35 g, 0,9 mmol), EtOH (20 mL) s-a adăugat monohidrat de hidrazină (0,3 mL). Amestecul de reacție s-a încălzit la 70°C cu agitare timp de 3 ore. După filtrare pentru îndepărtarea solidului, filtratul s-a concentrat pentru a produce **82-E**. **CLSM-IEP⁺** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ găsit: 245.

15 Etapă 5

Un balon cu fund rotund de 100 mL a fost încărcat cu **82-E** (0,21 g, 0,87 mmol) și **82-F** (0,3 g, 0,87 mmol) în etanol (7 mL). Bicarbonat de sodiu (0,15 g, 1,7 mmol) în apă (7 mL) s-a adăugat la amestecul de reacție. Apoi amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei peste noapte. Amestecul s-a diluat cu EtOAc (50 mL) și s-a spălat cu apă (x 2). Fracțiunile apoase s-au extras cu EtOAc, iar fracțiile organice s-au combinat, s-au uscat (Na_2SO_4) și s-au concentrat. **82-G** brut s-a utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară. **CLSM-IEP⁺** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ găsit: 573.

20 Etapă 6

Un balon cu fund rotund de 100 mL a fost încărcat cu **82-G** (0,49 g, 0,86 mmol) în HCl 4 N/dioxan (5 mL). Apoi amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei timp de 1 oră. După concentrare s-a obținut 0,4 g de intermediar. Intermediarul și DBU (0,6 g, 4,0 mmol) s-au dizolvat în toluen (10 mL). Amestecul de reacție s-a încălzit la 110°C cu agitare timp de 1 oră. După concentrare, reziduul s-a purificat prin cromatografie rapidă utilizând hexan-EtOAc ca eluenți pentru a se obține **82-H**. **CLSM-IEP⁺** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ găsit: 413.

25 Etapă 7

Un balon cu fund rotund de 100 mL a fost încărcat cu **82-H** (0,2 g, 0,49 mmol) în THF (5 mL) și metanol (5 mL). KOH 1N (1,5 mL) s-a adăugat la amestecul de reacție. Apoi amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei timp de 1 oră. Amestecul de reacție s-a acidulat prin adăugarea HCl 1N (1,5 mL). După concentrare, reziduul s-a coevaporat cu toluen (3 x). Acidul brut, 2,4,6-trifluorobenzilamina (0,15 g, 0,95 mmol), N,N-diizopropiletilamina (DIPEA) (0,31 g, 2,4 mmol) și HATU (0,36 g, 0,95 mmol) s-au dizolvat în DCM (10 mL). Amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei timp de 2 ore. Amestecul s-a diluat cu EtOAc (100 mL) și s-a spălat cu soluție saturată de NaHCO_3 (2x), soluție saturată de NH_4Cl (2x) și s-a uscat pe Na_2SO_4 . După concentrare, produsul brut s-a purificat prin cromatografie în coloană pe silicagel cu hexan-EtOAc pentru a se obține **82-I**. **CLSM-IEP⁺** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ găsit: 542.

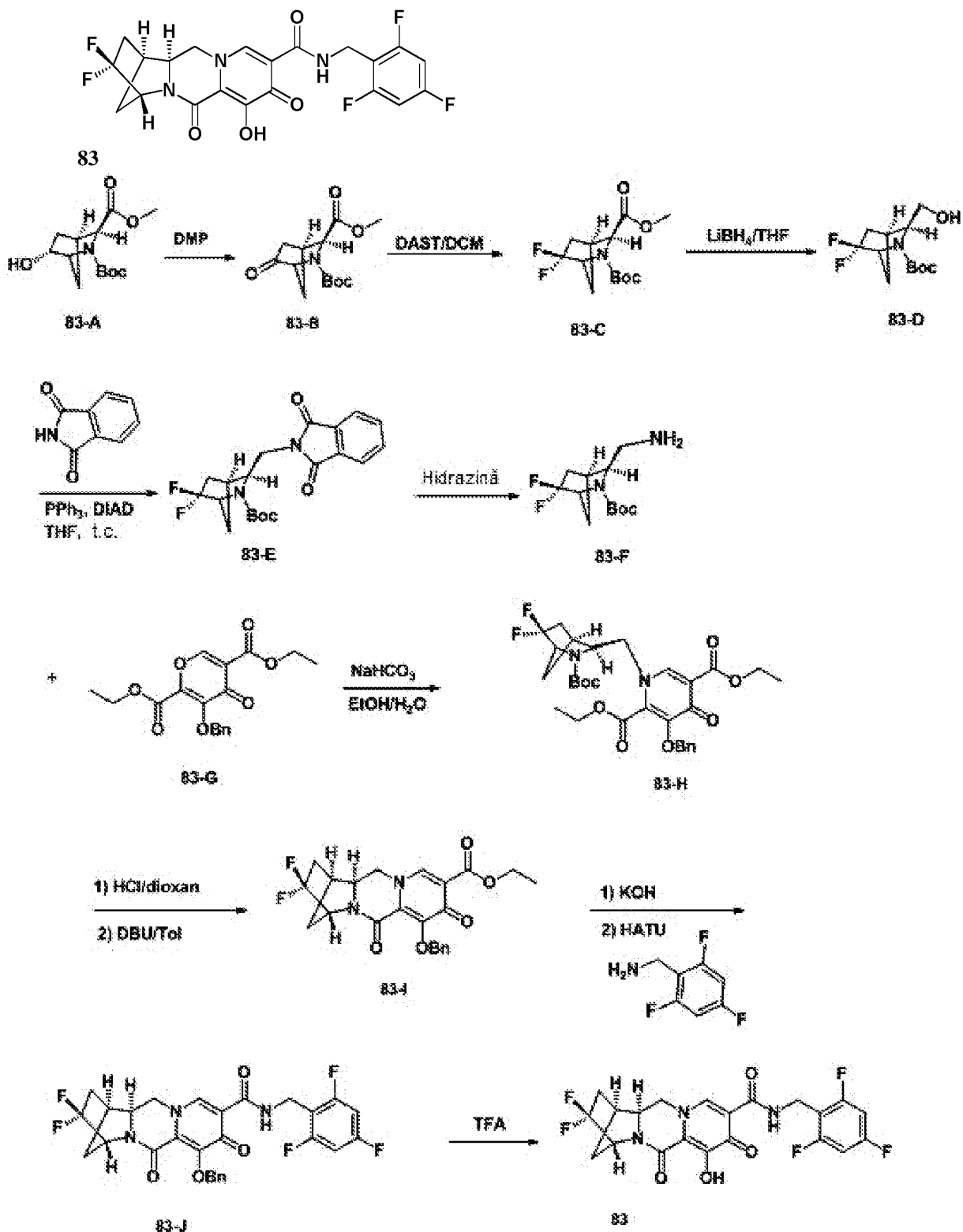
30 Etapă 8

Un balon cu fund rotund de 50 mL a fost încărcat cu **82-I** (0,22 g, 0,41 mmol) în TFA (3 mL). Amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei timp de 30 de minute. După concentrare, produsul brut s-a purificat prin cromatografie în coloană pe silicagel cu EtOAc-MeOH pentru a obține Compusul **82**. ¹H-RMN (400 MHz, Cloroform-d) δ 10,25 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 6,65 (s, 2H), 5,15-4,77 (m, 2H), 4,65 (s, 2H), 4,32-3,41 (m, 2H), 2,78 (s, 1H), 1,86 (dd, J = 144,8, 72,3 Hz, 6H). ¹⁹F-RMN (376 MHz, Cloroform-d) δ -108,98 (t, J = 8,2 Hz), -112,03 (t, J = 7,2 Hz), -168,00. **CLSM-IEP⁺** (m/z): găsit: 452.

35 **Exemplul 83**

Obținerea Compusului **83**

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

Etapă 1

- 5 Un balon cu fund rotund de 100 mL a fost încărcat cu **83-A** (1,0 g, 3,7 mmol) în DCM (20 mL). Amestecul de reacție s-a răcit la 0°C. Dess-Martin (1,8 g, 4,2 mmol) s-a adăugat încet. Apoi amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei timp de 3 ore. După concentrare, reziduul s-a purificat prin cromatografie rapidă utilizând hexan-EtOAc ca eluenți pentru a se obține **83-B**. CLSM-IEP⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ găsit: 270.

- 10 Etapă 2

Un balon cu fund rotund de 100 mL a fost încărcat cu **83-B** (0,85 g, 3,2 mmol) în DCM (15 mL). Amestecul de reacție s-a răcit la 0°C. DAST (1,5 mL, 11,3 mmol) s-a adăugat încet. Apoi amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei peste noapte. Amestecul s-a răcit din nou la 0°C. NaHCO₃ saturat (5 mL) s-a adăugat prin picurare pentru a stinge reacția. Apoi amestecul de reacție s-a diluat cu EtOAc (100 mL), s-a spălat cu soluție saturată de NaHCO₃, soluție de sare și s-a uscat pe Na₂SO₄. După concentrare, reziduul s-a purificat prin cromatografie rapidă utilizând hexan-EtOAc ca eluenți pentru a se obține **83-C**. CLSM-IEP⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ găsit: 292.

Etapă 3

Un balon cu fund rotund de 100 mL a fost încărcat cu **83-C** (0,44 g, 1,5 mmol) în THF (6 mL). Amestecul de reacție s-a agitat la -78°C. LiBH₄ 2,0 M în THF (1,6 mL, 3,2 mmol) s-a adăugat încet. Apoi amestecul de reacție s-a încălzit și s-a agitat la temperatura camerei timp de 3 ore. Apoi amestecul de reacție s-a diluat cu EtOAc (100 mL) și s-a adăugat lent apă (evoluția H₂). După ce cele două faze s-au separat, fracțiunea apoasă s-a extras cu EtOAc și cele două fracțiuni organice s-au combinat, s-au spălat cu apă și s-au uscat pe Na₂SO₄. După concentrare, reziduul s-a purificat prin cromatografie rapidă utilizând hexan-EtOAc ca eluenți pentru a se obține **83-D**. CLSM-IEP⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ găsit: 264.

Etapă 4

Un balon cu fund rotund de 100 mL a fost încărcat cu **83-D** (0,17 g, 0,65 mmol), trifenilfosfină (0,37 g, 1,4 mmol) și ftalimidă (0,15 g, 1,0 mmol) în THF (10 mL). Apoi amestecul de reacție s-a răcit la 0°C cu agitare. DIAD (0,28 mL, 1,4 mmol) s-a adăugat încet la amestecul de reacție. Amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei peste noapte. După concentrare, reziduul s-a purificat prin cromatografie rapidă utilizând hexan-EtOAc ca eluenți pentru a se obține **83-E**. CLSM-IEP⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ găsit: 393.

Etapă 5

La o soluție de **83-E** (0,25 g, 0,64 mmol), EtOH (20 mL) s-a adăugat monohidrat de hidrazină (0,3 mL). Amestecul de reacție s-a încălzit la 70°C cu agitare timp de 3 ore. După filtrare pentru îndepărtarea solidului, filtratul s-a concentrat pentru a produce **83-F**. CLSM-IEP⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ găsit: 263.

Etapă 6

Un balon cu fund rotund de 100 mL a fost încărcat cu **83-F** (0,18 g, 0,69 mmol) și **83-G** (0,324 g, 0,69 mmol) în etanol (7 mL). Bicarbonat de sodiu (0,12 g, 1,4 mmol) în apă (7 mL) s-a adăugat la amestecul de reacție. Apoi amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei peste noapte. Amestecul s-a diluat cu EtOAc (50 mL) și s-a spălat cu apă. Fracțiunile apoase s-au extras cu EtOAc, iar fracțiile organice s-au combinat, s-au uscat (Na₂SO₄) și s-au concentrat.

83-H brut s-a utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară. CLSM-IEP⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ găsit: 591.

Etapă 7

Un balon cu fund rotund de 100 mL a fost încărcat cu **83-H** (0,4 g, 0,68 mmol) în HCl 4 N/dioxan (3,8 mL). Apoi amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei timp de 1 oră. După concentrare s-a obținut 0,35 g de intermediar. Intermediarul și DBU (0,51 g, 3,3 mmol) s-au dizolvat în toluen (10 mL). Amestecul de reacție s-a încălzit la 110°C cu agitare timp de 1 oră. După concentrare, reziduul s-a purificat prin cromatografie rapidă utilizând hexan-EtOAc ca eluenți pentru a se obține **83-I**. CLSM-IEP⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ găsit: 431.

Etapă 8

Un balon cu fund rotund de 100 mL a fost încărcat cu **83-I** (0,2 g, 0,47 mmol) în THF (5 mL) și metanol (5 mL). KOH 1 N (1,4 mL) s-a adăugat la amestecul de reacție. Apoi amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei timp de 1 oră. Amestecul de reacție s-a acidulat prin adăugarea HCl 1 N (1,4 mL). După concentrare, reziduul s-a coevaporat cu toluen (3 x). Acidul brut, 2,4,6-trifluobenzilamina (0,14 g, 0,91 mmol), N,N-diizopropiletilamina (DIPEA) (0,29 g, 2,2 mmol) și HATU (0,35 g, 0,91 mmol) s-au dizolvat în DCM (10 mL). Amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei timp de 2 ore. Amestecul s-a diluat cu EtOAc (100 mL) și s-a spălat cu soluție saturată de NaHCO₃ (2x), soluție saturată de NH₄Cl (2x) și s-a uscat pe Na₂SO₄. După concentrare, produsul brut s-a purificat prin cromatografie în coloană pe silicagel cu hexan-EtOAc pentru a se obține **83-J**. CLSM-IEP⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ găsit: 560.

Etapă 9

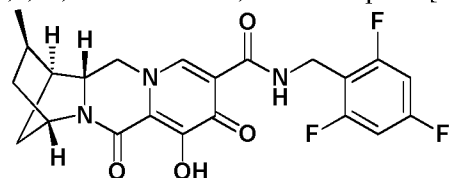
Un balon cu fund rotund de 50 mL a fost încărcat cu **83-J** (0,18 g, 0,32 mmol) în TFA (3 mL). Amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei timp de 30 de minute. După concentrare, produsul brut s-a purificat prin cromatografie în coloană pe silicagel cu EtOAc-MeOH pentru a obține Compusul **83** ca un solid alb. ¹H-RMN (400 MHz, Cloroform-d) δ 10,29

(d, $J = 6,1$ Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 6,65 (dd, $J = 8,7, 7,5$ Hz, 2H), 4,83 (s, 1H), 4,72-4,58 (m, 2H), 4,36-4,10 (m, 2H), 4,05 (t, $J = 11,5$ Hz, 1H), 2,97 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 2,49-2,08 (m, 3H), 2,12-1,94 (m, 2H). ^{19}F -RMN (376 MHz, Cloroform- d) δ -92,32 (ddd, $J = 225,6, 22,5, 9,1$ Hz), -107,64 - -109,54 (m), -112,05 (t, $J = 7,0$ Hz), -114,67 (d, $J = 226,7$ Hz). CLSM-IEP $^+$ (m/z): găsit: 470.

5

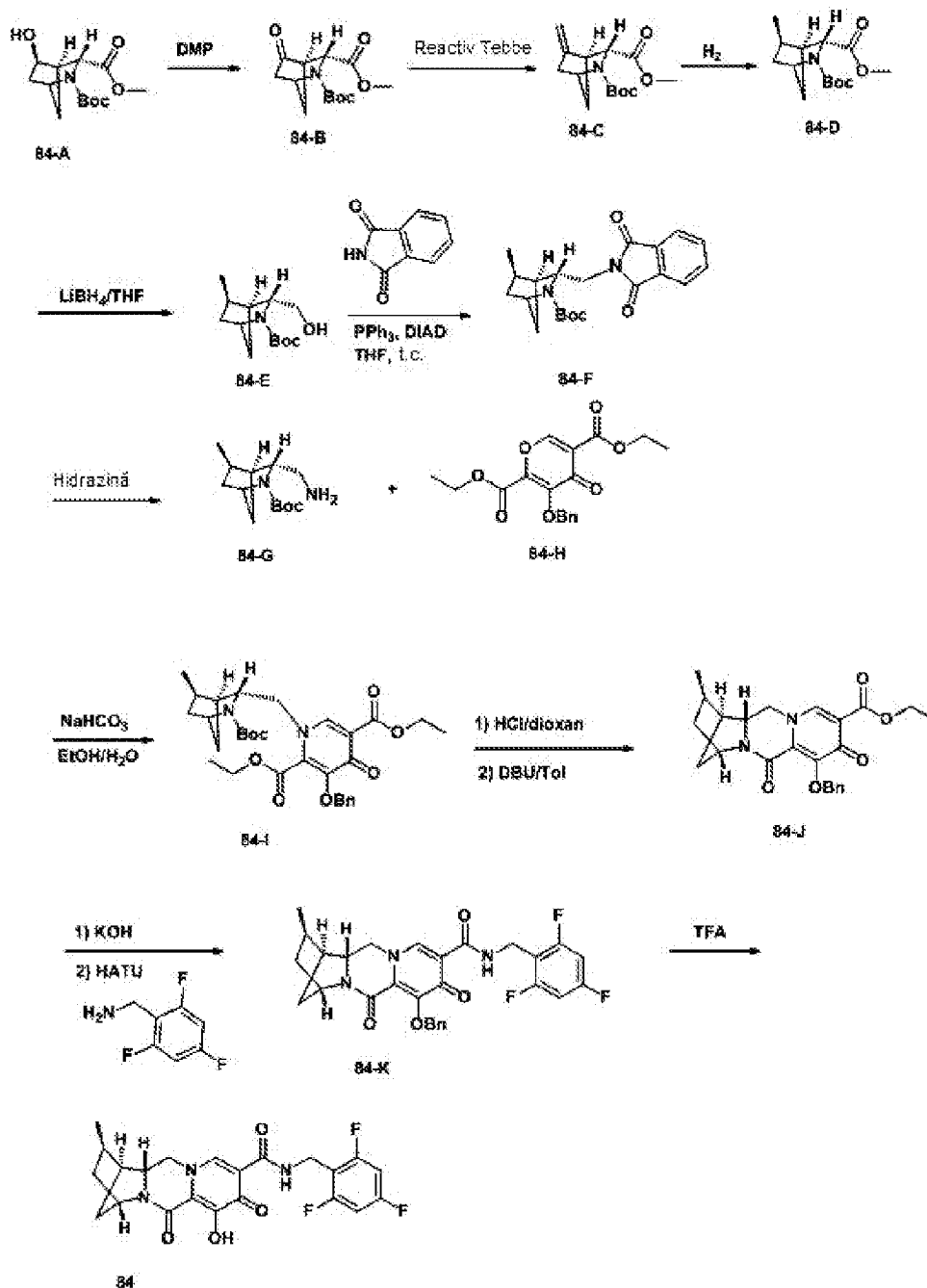
Exemplul 84**Obținerea Compusului 84**

(1S,2R,4S,12aR)-7-hidroxi-2-metil-6,8-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobenzil)-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahidro-1,4-metanodipirido[1,2-a:1',2'-d]pirazin-9-carboxamidă



10

84



Etapa 1

Un balon cu fund rotund de 100 mL a fost încărcat cu **84-A** (1,6 g, 5,9 mmol) în DCM (20 mL). Amestecul de reacție s-a răcit la 0°C. Dess-Martin (4,9 g, 11,7 mmol) s-a adăugat încet. Apoi amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei timp de 3 ore. După concentrare, reziduul s-a purificat prin cromatografie rapidă utilizând hexan-EtOAc ca eluenți pentru a se obține **84-B**. CLSM-IEP⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ găsit: 270.

Etapa 2

Un balon cu fund rotund de 100 mL a fost încărcat cu **84-B** (1,3 g, 4,8 mmol) în THF (30 mL). Amestecul de reacție s-a răcit la 0°C. Reactiv Tebbe (0,5 M în toluen, 19,4 mL, 9,7 mmol) s-a adăugat încet. Apoi amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei timp de 2 ore. Amestecul s-a răcit din nou la 0°C. NaHCO₃ saturat (5 mL) s-a adăugat prin picurare pentru a stinge reacția. Amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei timp de încă 15 minute și s-a filtrat prin celită. Reziduul de pe filtru s-a spălat cu DCM (2 x). Filtratele combinate s-au concentrat în vid și reziduul s-a purificat prin cromatografie rapidă utilizând hexan-EtOAc ca eluenți pentru a se obține **84-C**. CLSM-IEP⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ găsit: 268.

Etapa 3

La o soluție (purjată cu N₂) de **84-C** (0,9 g, 3,4 mmol) în EtOH (20 mL) s-a adăugat Pd/C (0,18 g). Amestecul s-a agitat în atmosferă de H₂ timp de 3 ore. Amestecul s-a filtrat prin celită și filtratul s-a concentrat pentru a se obține **84-D**. CLSM-IEP⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ găsit: 270.

Etapa 4

Un balon cu fund rotund de 100 mL a fost încărcat cu **84-D** (0,9 g, 3,3 mmol) în THF (6 mL). Amestecul de reacție s-a agitat la -78°C. LiBH₄ 2,0 M în THF (13,2 mL, 26,4 mmol) s-a adăugat încet. Apoi amestecul de reacție s-a încălzit și s-a agitat la temperatura camerei timp de 3 ore. După aceasta amestecul de reacție s-a diluat cu EtOAc (100 mL) și s-a adăugat lent apă (evoluția H₂). După ce cele două faze s-au separat, fracțiunea apoasă s-a extras cu EtOAc și cele două fracțiuni organice s-au combinat, s-au spălat cu apă și s-au uscat pe Na₂SO₄. După concentrare, reziduul s-a purificat prin cromatografie rapidă utilizând hexan-EtOAc ca eluenți pentru a se obține **84-E**. CLSM-IEP⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ găsit: 242.

Etapa 5

Un balon cu fund rotund de 100 mL a fost încărcat cu **84-E** (0,4 g, 1,66 mmol), trifenilfosfină (0,96 g, 3,6 mmol) și ftalimidă (0,39 g, 2,7 mmol) în THF (15 mL). Apoi amestecul de reacție s-a răcit la 0°C cu agitare. DIAD (0,7 mL, 3,6 mmol) s-a adăugat încet la amestecul de reacție. Amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei peste noapte. După concentrare, reziduul s-a purificat prin cromatografie rapidă utilizând hexan-EtOAc ca eluenți pentru a se obține **84-F**. CLSM-IEP⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ găsit: 371.

Etapa 6

La o soluție de **84-F** (0,55 g, 1,5 mmol), EtOH (20 mL) s-a adăugat monohidrat de hidrazină (0,3 mL). Amestecul de reacție s-a încălzit la 70°C cu agitare timp de 3 ore. După filtrare pentru îndepărtarea solidului, filtratul s-a concentrat pentru a produce **84-G**. CLSM-IEP⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ găsit: 241.

Etapa 7

Un balon cu fund rotund de 100 mL a fost încărcat cu **84-G** (0,35 g, 1,4 mmol) și **84-H** (0,5 g, 1,4 mmol) în etanol (10 mL). Bicarbonat de sodiu (0,24 g, 2,8 mmol) în apă (10 mL) s-a adăugat la amestecul de reacție. Apoi amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei peste noapte. Amestecul s-a diluat cu EtOAc (50 mL) și s-a spălat cu apă (x 2). Frațiunile apoase s-au extras cu EtOAc, iar fracțiile organice s-au combinat, s-au uscat (Na₂SO₄) și s-au concentrat. Compusul **84** brut s-a utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară. CLSM-IEP⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ găsit: 583.

Etapa 8

Un balon cu fund rotund de 100 mL a fost încărcat cu **84-I** (0,84 g, 1,4 mmol) în HCl 4 N/dioxan (8,2 mL). Apoi amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei timp de 1 oră. După concentrare s-a obținut 0,74 g de intermediar. Intermediarul și DBU (1,1 g, 7,2 mmol) s-au dizolvat în toluen (10 mL). Amestecul de reacție s-a încălzit la 110°C cu agitare timp de 1 oră. După concentrare, reziduul s-a purificat prin cromatografie rapidă utilizând hexan-EtOAc ca eluenți pentru a se obține **84-J**. CLSM-IEP⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ găsit: 409.

Etapa 9

Un balon cu fund rotund de 100 mL a fost încărcat cu **84-J** (0,4 g, 0,98 mmol) în THF (5 mL) și metanol (5 mL). KOH 1 N (3,0 mL) s-a adăugat la amestecul de reacție. Apoi amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei timp de 1 oră. Amestecul de reacție s-a acidulat prin

adăugare HCL 1 N (3,0 ml). După concentrare, reziduul s-a coevaporat cu toluen (3 x). Acidul brut, 2,4,6-trifluorobenzilaminA (0,32 g, 1,96 mmol), N,N-diizopropiletilaminA (DIPEA) (0,63 g, 4,9 mmol) și HATU (0,74 g, 1,9 mmol) s-au dizolvat în DCM (10 mL). Amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei timp de 2 ore. Amestecul s-a adiluat cu EtOAc (100 ml) și S-A spălat cu soluție saturată de NaHCO₃ (2x), soluție saturată de NH₄Cl (2x) și s-a uscat pe Na₂SO₄. După concentrare, produsul brut s-a purificat prin cromatografie în coloană pe silicagel cu hexan-EtOAc pentru a se obține **84-K**. CLSM-IEP⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ găsit: 538.

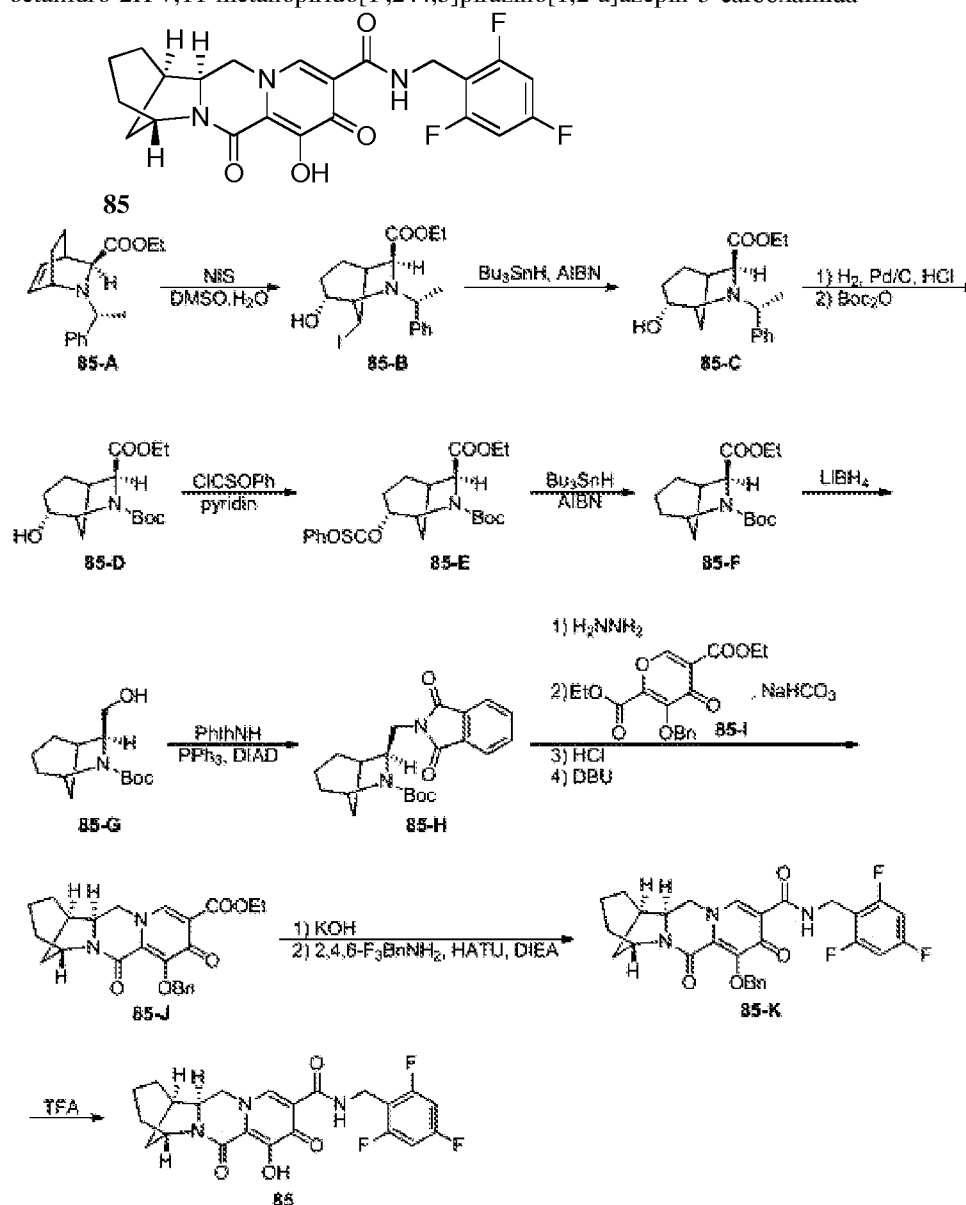
Etapă 10

Un balon cu fund rotund de 50 mL a fost încărcat cu **84-K** (0,5 g, 0,93 mmol) în TFA (6 mL). Amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei timp de 30 de minute. După concentrare, produsul brut s-a purificat prin cromatografie în coloană pe silicagel cu EtOAc-MeOH pentru a obține Compusul **84**. ¹H-RMN (400 MHz, Cloroform-d) δ 10,37 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 6,65 (t, *J* = 8,1 Hz, 2H), 4,80 (s, 1H), 4,77-4,52 (m, 3H), 4,08 (d, *J* = 13,1 Hz, 1H), 3,88 (d, *J* = 12,3 Hz, 1H), 2,47 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 2,35 (s, 1H), 2,16 (ddd, *J* = 14,3, 11,2, 3,6 Hz, 1H), 1,93-1,57 (m, 3H), 1,29-1,19 (m, 1H), 1,17 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H). ¹⁹F-RMN (376 MHz, Cloroform-d) δ -109,24, -111,98. CLSM-IEP⁺ (*m/z*): găsit: 448.

Exemplul 85

Obținerea Compusului 85

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



Etapă 1

O soluție de **85-A** (1100 mg, 3.855 mmol) în DMSO (6 mL) și apă (0,75 mL) s-a agitat la temperatura camerei cu adăugarea N-iodosuccinmidei (885 mg, 3,934 mmol). După 2 ore s-a adăugat suplimentar N-iodosuccinmidă (88 mg, 0,391 mmol) și amestecul rezultat s-a agitat la temperatura camerei timp de 1,5 ore. Amestecul de reacție cafeniu-inchis s-a diluat cu EtOAc și s-a spălat cu un amestec de 10% de soluție ap. de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ și soluție ap. de NaHCO_3 (amestec ~1:4) și apoi cu apă (cu puțină soluție de sare). După ce fracțiunile apoase s-au extras cu EtOAc, fracțiunile organice s-au combinat, s-au uscat (Na_2SO_4) și s-au concentrat. Reziduul s-a purificat prin cromatografie rapidă utilizând hexan-EtOAc ca eluenți pentru a obține **85-B**. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,51-7,44 (m, 2H), 7,33-7,17 (m, 3H), 4,22-4,05 (m, 2H), 4,02-3,86 (m, 2H), 3,77 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 3,54-3,44 (m, 1H), 3,27 (t, $J = 4,5$ Hz, 1H), 2,75-2,66 (m, 1H), 2,30 (dddd, $J = 14,8, 13,1, 7,2, 5,8$ Hz, 1H), 2,14 (dddd, $J = 14,8, 13,0, 6,1, 2,1$ Hz, 1H), 1,97 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 1,58-1,46 (m, 1H), 1,45-1,34 (m, 4H), 1,24 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H). **CLSM-IEP⁺** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculat pentru $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{INO}_3$: 430,1; găsit: 430,0.

15 Etapă 2

O soluție de **85-B** (993 mg, 2,313 mmol), AIBN (305 mg, 1.857 mmol) și hidrură de tributilstaniu (1,392 mg, 4,799 mmol) în toluen (15 mL) s-a agitat la 100°C. După 2 ore, amestecul de reacție s-a răcit la temperatura camerei, s-a diluat cu acetat de etil și s-a spălat cu apă și soluție de sare. După ce fracțiunile apoase s-au extras cu acetat de etil, fracțiunile organice s-au combinat, s-au uscat (Na_2SO_4) și s-au concentrat. Reziduul s-a purificat prin cromatografie rapidă utilizând hexan-EtOAc ca eluenți pentru a obține **85-C**. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,57-7,49 (m, 2H), 7,32-7,23 (m, 2H), 7,23-7,15 (m, 1H), 4,24-4,02 (m, 2H), 3,97 (q, $J = 6,7$ Hz, 1H), 3,83 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 3,48 (t, $J = 4,6$ Hz, 1H), 3,19-3,04 (m, 1H), 2,58 (p, $J = 4,0$ Hz, 1H), 2,30 (dddd, $J = 14,7, 13,1, 7,0, 4,5$ Hz, 1H), 1,98 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 1,64 (TDD, $J = 13,3, 6,2, 2,6$ Hz, 1H), 1,49-1,33 (m, 3H), 1,37 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H), 1,32-1,26 (m, 1H), 1,23 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). **CLSM-IEP⁺** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculat pentru $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{NO}_3$: 304,2; găsit: 304,1.

Etapă 3

Un amestec de **85-C** (725 mg, 2,39 mmol) și 20% de $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (351 mg) în EtOH (25 mL) și HCl 4 N în dioxan (0,9 mL) s-a agitat în atmosferă de H_2 . După 2 ore, amestecul de reacție s-a filtrat, iar filtratul s-a concentrat. **CLSM-IEP⁺** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculat pentru $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{NO}_3$: 200,13; găsit: 200,1. După ce reziduul s-a coevaporat cu toluen (x2), reziduul și Boc_2O (720 mg, 3,299 mmol) în THF (15 mL) s-a agitat la temperatura camerei cu adăugarea N,N-diizopropiletilaminei (DIPEA) (1,2 mL, 6,889 mmol). După 1 oră, amestecul de reacție s-a diluat cu apă și s-a extras cu EtOAc (x2). După ce extractele organice s-au spălat cu apă, extractele combinate s-au uscat (Na_2SO_4) și s-au concentrat. Reziduul s-a purificat prin Flash utilizând hexan-EtOAc ca eluenți pentru a se obține **85-D** care pare a fi un amestec de rotameri. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4,42-3,97 (m, 5H), 2,62 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 2,45-2,26 (m, 1H), 2,25-2,15 (m, 1H), 1,80 (td, $J = 13,7, 6,7$ Hz, 1H), 1,66 (dd, $J = 12,3, 6,6$ Hz, 2H), 1,55-1,70 (m, 2H), 1,47 (s, 2H), 1,42 (s, 7H), 1,28 (dt, $J = 9,5, 7,1$ Hz, 3H). **CLSM-IEP⁺** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculat pentru $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{NO}_5$: 300,2; găsit: 299,7.

Etapă 4

La o soluție de **85-D** (568 mg, 1,897 mmol) și piridină (0,25 mL, 3,091 mmol) în THF (5 mL) s-a adăugat clorotionoformiat de fenil (0,3 mL, 2,169 mmol) la 0°C, care rapid a produs materialul insolubil. După ~30 de minute la 0°C, piridină (0,3 mL, 3,709 mmol) și clorotionoformiat de fenil (0,3 mL, 2,169 mmol) s-au adăugat suplimentar. După 1,5 ore la 0°C și 1 oră la temperatura camerei, amestecul s-a concentrat, iar reziduul s-a dizolvat în EtOAc și apă. După separarea celor două straturi, fracția organică s-a spălat cu HCl ~0,1 N, soluție aposă saturată de NaHCO_3 și soluție de sare. După ce fracțiunile apoase s-au extras cu EtOAc, fracțiunile organice combinate s-au uscat (Na_2SO_4) și s-au concentrat. Reziduul s-a purificat prin cromatografie rapidă utilizând EtOAc/hexan ca eluenți pentru a se obține **85-E**. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,47-7,37 (m, 2H), 7,30 (t, $J = 6,9$ Hz, 1H), 7,11 (dd, $J = 8,0, 4,0$ Hz, 2H), 5,54 (dt, $J = 9,0, 4,9$ Hz, 1H), 4,50 (dt, $J = 9,8, 5,3$ Hz, 1H), 4,35 (dd, $J = 21,4, 5,0$ Hz, 1H), 4,30-4,14 (m, 2H), 2,71 (s, 1H), 2,54 (s, 1H), 2,14-2,00 (m, 1H), 1,82 (m, 3H), 1,54 (m, 1H), 1,48 (s, 4,5H), 1,45 (s, 4,5H), 1,30 (dt, $J = 9,4, 7,1$ Hz, 3H). **CLSM-IEP⁺** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculat pentru $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{NO}_6\text{S}$: 436,2; găsit: 435,8.

Etapă 5

Un amestec de **85-E** (602 mg, 1,382 mmol), AIBN (182 mg, 1,108 mmol) și hidrură de tributilstaniu (608 mg, 2,096 mmol) în toluen (8 mL) s-a agitat la 100°C. După 1 oră, amestecul de reacție s-a concentrat și reziduul s-a dizolvat în EtOAc înainte de spălare cu apă și soluție de sare.

După ce fracțiunile apoase s-au extras cu EtOAc, fracțiunile organice combinate s-au uscat (Na_2SO_4) și s-au concentrat. Reziduul s-a purificat prin cromatografie rapidă utilizând EtOAc/hexan ca eluenți pentru a se obține **85-F**, care pare a fi un amestec de rotameri. **¹H-RMN** (400 MHz, CDCl_3) δ 4,37-4,06 (m, 4H), 2,69-2,53 (m, 1H), 2,11 (m, 1H), 1,97 (m, 0,65H), 1,93-1,80 (m, 1,35 H), 1,54 (s, 5H), 1,46 (s, 3,15H), 1,42 (s, 5,85H), 1,27 (m, 3H). **CLSM-IEP⁺** (m/z): $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_8+\text{H}]^+$ calculat pentru $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{NO}_4$: 228,1; găsit: 227,9.

Etapă 6

85-F (420 mg) s-a repurificat și **85-F** purificat în THF (3 mL) s-a agitat la 0°C cu adăugarea LiBH_4 2,0 M în THF (1,5 mL). După 5 min, amestecul s-a agitat la temperatura camerei timp de 17 ore și LiBH_4 2,0 M în THF (1,5 mL) s-a adăugat suplimentar la temperatura camerei. După 23 de ore la temperatura camerei, LiBH_4 2,0 M în THF (3 mL) s-a adăugat suplimentar și amestecul rezultat s-a agitat timp de ~72 ore. După ce amestecul de reacție s-a agitat la 0°C cu adăugarea lentă a apei și apoi diluat cu apă, produsul s-a extras cu EtOAc (x 2). Extractele s-au spălat cu apă, s-au combinat, s-au uscat (Na_2SO_4) și s-au concentrat. Reziduul s-a purificat prin cromatografie rapidă utilizând hexan- EtOAc ca eluenți pentru a se obține **85-G**. **¹H-RMN** (400 MHz, CDCl_3) δ 4,12 (t, $J = 5,3$ Hz, 1H), 3,99 (dd, $J = 12,0, 7,9$ Hz, 1H), 3,85 (dd, $J = 8,0, 4,7$ Hz, 1H), 3,73 (dd, $J = 11,9, 1,4$ Hz, 1H), 2,28 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 1,90-1,73 (m, 2H), 1,68-1,45 (m, 6H), 1,47 (s, 9H), 1,43-1,33 (m, 1H). **CLSM-IEP⁺** (m/z): $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_8+\text{H}]^+$ calculat pentru $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{NO}_3$: 186,1; găsit: 186,0.

Etapă 7

O soluție de **85-G** (198 mg, 0,820 mmol), ftalimidă (200 mg, 1,359 mmol) și PPh_3 (488 mg, 1,861 mmol) în THF (10 mL) s-a agitat pe o baie de 0°C cu adăugarea DIAD (0,36 mL, 1,828 mmol). După 30 de minute la 0°C, amestecul s-a agitat la temperatura camerei timp de 17 ore. Amestecul de reacție s-a concentrat și reziduul s-a purificat prin cromatografie rapidă utilizând hexan-EtOAc ca eluenți pentru **85-H**, care pare a fi un amestec de rotameri. **¹H-RMN** (400 MHz, CDCl_3) δ 7,82 (dd, $J = 5,4, 3,1$ Hz, 2H), 7,69 (dd, $J = 5,4, 3,1$ Hz, 2H), 4,46 (s, 1H), 4,19 (m, 2H), 3,95 (s, 1H), 2,31-2,14 (m, 1H), 2,05 (d, $J = 16,5$ Hz, 1H), 1,84 (m, 2H), 1,79-1,70 (m, 1H), 1,66 (m, 1H), 1,61-1,30 (m, 12H). **CLSM-IEP⁺** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculat pentru $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_4$: 371,2; găsit: 370,8.

Etapă 8

La o soluție de **85-H** (270 mg, 0,729 mmol) în EtOH (12 mL) s-a adăugat hidrat de hidrazină (0,145 mL, 3,083 mmol) la temperatura camerei și soluția rezultată s-a agitat la 70°C. După 1,5 ore, amestecul s-a răcit la 0°C și s-a diluat cu eter (30 mL) înainte de agitare timp de 1 oră la 0°C. Amestecul s-a filtrat și filtratul s-a concentrat. Reziduul s-a dizolvat în CH_2Cl_2 și s-a filtrat pentru a îndepărta unele materiale insolubile. Filtratul rezultat s-a concentrat. Reziduul, combinat cu **85-I** (257 mg, 0,742 mmol), și NaHCO_3 (131 mg, 1,559 mmol) în apă (3 mL) și EtOH (3 mL) s-a agitat la temperatura camerei. După 1 oră, amestecul s-a diluat cu apă și s-a extras cu EtOAc (x2). După ce extractele s-au spălat cu apă, extractele organice s-au combinat, s-au uscat (Na_2SO_4) și s-au concentrat. La o soluție de reziduu în CH_2Cl_2 (2 mL) s-a adăugat HCl 4 N în dioxan (6 mL). După 1,5 ore la temperatura camerei, soluția s-a concentrat și s-a coevaporat cu toluen. Un amestec format din reziduu și DBU (0,6 mL, 4,012 mmol) în toluen (5 mL) s-a agitat pe o baie de 100°C. După 1 oră, DBU (0,3 mL, 2,006 mmol) s-a adăugat suplimentar și amestecul s-a agitat încă 1 oră la 100°C. După ce amestecul s-a concentrat, reziduul s-a purificat prin cromatografie rapidă utilizând AcOEt-20% MeOH/EtOAc ca eluenți pentru a se obține **85-J**. **¹H-RMN** (400 MHz, CDCl_3) δ 8,08 (s, 1H), 7,71-7,62 (m, 2H), 7,36-7,29 (m, 2H), 7,29-7,23 (m, 1H), 5,44 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 5,10 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 4,44-4,28 (m, 3H), 4,23 (t, $J = 13,0$ Hz, 1H), 3,99 (ddt, $J = 10,2, 6,3, 3,6$ Hz, 2H), 2,44-2,36 (m, 1H), 2,29 (dt, $J = 11,6, 5,3$ Hz, 1H), 1,84 (dt, $J = 10,8, 5,3$ Hz, 2H), 1,77-1,61 (m, 3H), 1,57 (d, $J = 11,7$ Hz, 1H), 1,48 (ddd, $J = 20,9, 12,3, 5,5$ Hz, 1H), 1,38 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H). **CLSM-IEP⁺** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculat pentru $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_5$: 423,2; găsit: 423,3.

Etapă 9

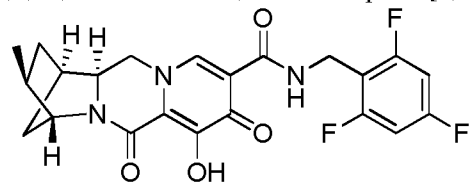
Un amestec de **85-J** (214 mg, 0,507 mmol) în THF (4 mL) și MeOH (4 mL) s-a agitat la temperatura camerei cu adăugarea KOH 1 N (1,1 mL). După 30 de minute, amestecul de reacție s-a concentrat până la ~1 mL, s-a acidulat cu HCl 1 N (~1,2 mL) și s-a diluat cu soluție de sare înainte de extracția cu CH_2Cl_2 (20 mL x 2). Extractele combinate s-au uscat (Na_2SO_4) și s-au concentrat pentru a se obține acidul brut. **CLSM-IEP⁺** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculat pentru $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_5$: 395,2; găsit: 395,3.

- Un amestec format din acidul brut (199 mg, 0,505 mmol), 2,4,6-trifluorobenzil amină (130 mg, 0,807 mmol) și HATU (304 mg, 0,800 mmol) în CH_2Cl_2 (6 mL) s-a agitat la temperatura camerei cu adăugarea N,N-diizopropiletilaminei (DIPEA) (0,62 mL, 3,559 mmol). După 30 de minute, amestecul de reacție s-a concentrat și reziduul s-a dizolvat în EtOAc, s-a spălat cu soluție apoasă saturată de NH_4Cl (x 2), soluție apoasă saturată de NaHCO_3 (x 2) și soluție de sare. După ce fracțiunile apoase s-au extras cu acetat de etil, două fracții organice s-au combinat, s-au uscat (Na_2SO_4) și s-au concentrat. Reziduul s-a purificat prin cromatografie utilizând EtOAc-20%MeOH/EA ca eluenți pentru a obține **85-K**. ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 10,40 (t, $J = 5,7$ Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,68-7,54 (m, 2H), 7,33 (ddd, $J = 7,7, 6,3, 1,5$ Hz, 2H), 7,30-7,26 (m, 1H), 6,74-6,60 (m, 2H), 5,37 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H), 5,17 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H), 4,76-4,57 (m, 2H), 4,46 (dd, $J = 6,0, 4,3$ Hz, 1H), 4,34 (t, $J = 12,4$ Hz, 1H), 4,07 (dd, $J = 12,4, 3,6$ Hz, 1H), 3,91 (dt, $J = 12,4, 3,9$ Hz, 1H), 2,52-2,44 (m, 1H), 2,32 (dd, $J = 11,8, 6,2$ Hz, 1H), 1,92 (dt, $J = 10,7, 5,4$ Hz, 1H), 1,83-1,70 (m, 3H), 1,67 (d, $J = 11,7$ Hz, 1H), 1,52 (dddt, $J = 25,5, 17,0, 11,8, 5,3$ Hz, 2H). ^{19}F -RMN (376 MHz, CDCl_3) δ -109,15 (dq, $J = 15,0, 7,5, 7,1$ Hz, 1F), -111,85 (t, $J = 6,8$ Hz, 2F). **CLSM-IEP⁺** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculat pentru $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4$: 538,2; găsit: 538,3.
- Etapă 10**

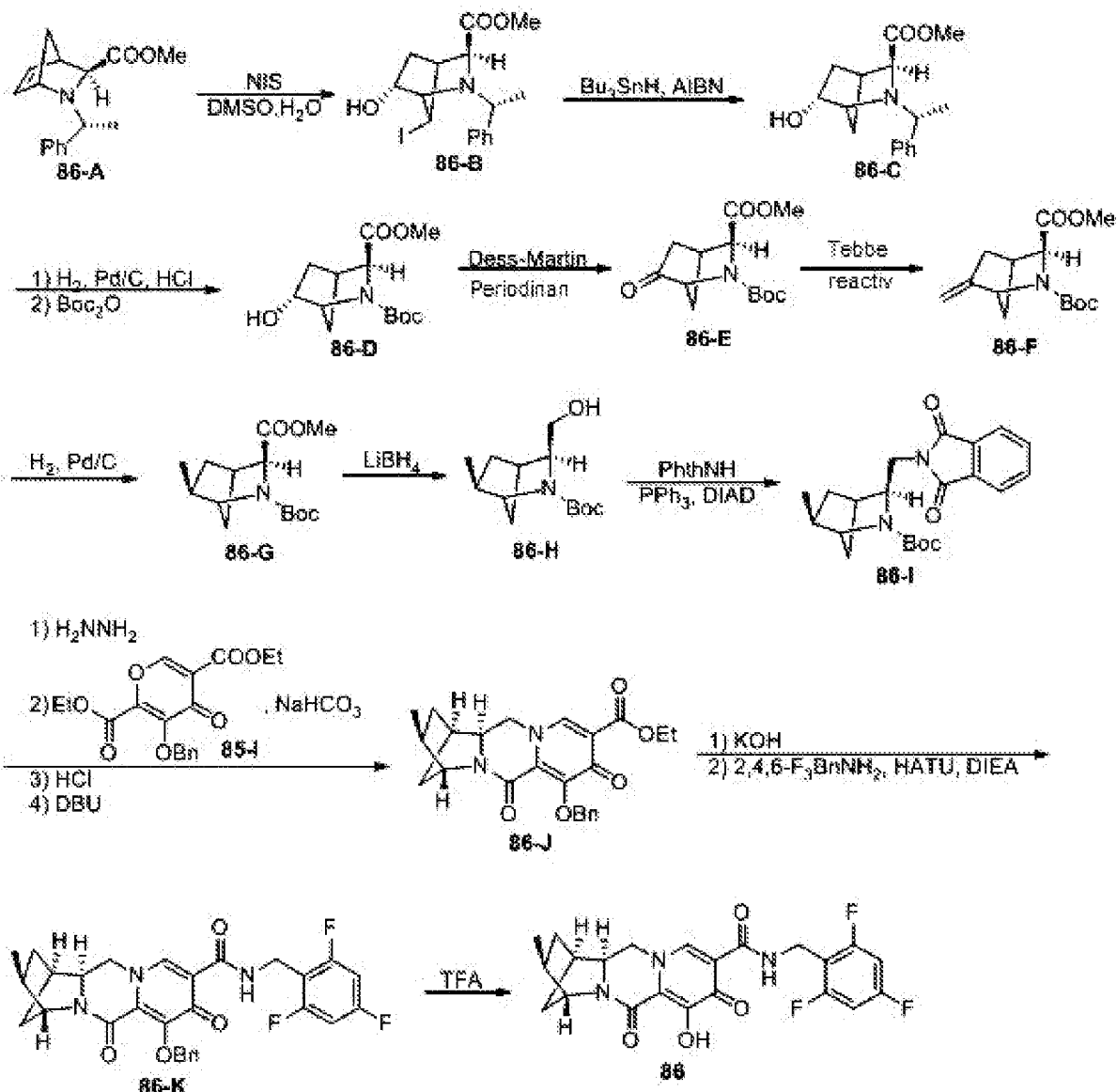
- 85-K** (187 mg, 0,348 mmol) s-a dizolvat în acid trifluoracetic (3 mL) la temperatura camerei și s-a agitat la temperatura camerei. După 1 oră, soluția s-a concentrat și reziduul s-a dizolvat în CH_2Cl_2 . După ce soluția s-a spălat cu HCl 0,1 N, fracțiunea apoasă s-a extras cu CH_2Cl_2 (x 2). Fracțiunile organice s-au combinat, s-au uscat (Na_2SO_4) și s-au concentrat. Reziduul s-a purificat prin cromatografie rapidă utilizând CH_2Cl_2 -20% MeOH în CH_2Cl_2 ca eluenți pentru a se obține 150 mg (96%) de compus **85**. Compusul **85** s-a purificat suplimentar prin recristalizare din metanol (10 mL) pentru a obține Compusul **85**. ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 12,09 (s, 1H), 10,39 (t, $J = 5,7$ Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 6,74-6,48 (m, 2H), 4,64 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H), 4,59 (dd, $J = 6,1, 4,4$ Hz, 1H), 4,36-4,18 (m, 2H), 4,12 (dt, $J = 12,4, 4,1$ Hz, 1H), 2,68-2,47 (m, 1H), 2,25-2,10 (m, 1H), 2,10-1,98 (m, 1H), 1,98-1,66 (m, 4H), 1,66-1,48 (m, 2H). ^{19}F -RMN (376 MHz, CDCl_3) δ -109,23 (ddd, $J = 15,1, 8,6, 6,0$ Hz, 1F), -112,02 (t, $J = 6,9$ Hz, 2F). **CLSM-IEP⁺** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculat pentru $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4$: 448,2; găsit: 448,3.

Exemplul 86

- Obținerea Compusului 86**
(1R,3S,4R,12aS)-7-hidroxi-3-metil-6,8-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobenzil)-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahidro-1,4-metanodipirido[1,2-a:1',2'-d]pirazin-9-carboxamidă



86

**Etapă 1**

- O soluție de **86-A** (10,160 g, 39,48 mmol) în DMSO (52 mL) și apă (6,5 mL) s-a agitat la temperatura camerei cu adăugarea N-iodosuccinimidei (8,888 g, 39,50 mmol). După 30 de minute, amestecul de reacție a fost diluat cu EtOAc și s-a spălat cu soluție apoasă saturată de NaHCO₃, 10% de soluție apoasă de Na₂S₂O₃ și soluție de sare. După ce fracțiunile apoase s-au extras cu EtOAc, fracțiunile organice s-au combinat, s-au uscat (Na₂SO₄) și s-au concentrat. Reziduul s-a purificat prin cromatografie rapidă utilizând hexan-EtOAc ca eluenți pentru a se obține **86-B** ca un solid alb. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,33-7,19 (m, 5H), 4,25-4,12 (m, 1H), 3,79 (q, *J* = 1,6 Hz, 1H), 3,72 (q, *J* = 6,5 Hz, 1H), 3,51 (s, 1H), 3,47 (s, 3H), 3,31 (dd, *J* = 3,9, 1,6 Hz, 1H), 2,76-2,69 (m, 1H), 2,13 (ddd, *J* = 14,3, 7,8, 1,7 Hz, 1H), 2,08-1,97 (m, 1H), 1,91 (dtd, *J* = 14,1, 4,0, 1,5 Hz, 1H), 1,42 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H). CLSM-IEP⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₁₆H₂₁INO₃: 402,1; găsit: 402,0.

Etapă 2

- O soluție de **86-B** (12,468 g, 31,07 mmol), azobisisobutironitril (AIBN) (4,082 g, 24,86 mmol) și hidru de tributilstanu (18,047 g, 62,22 mmol) în toluen (150 mL) s-a agitat la 100°C. După 30 de minute, amestecul de reacție s-a răcit la temperatura camerei, s-a diluat cu EtOAc și s-a spălat cu apă și soluție de sare. După ce fracțiunile apoase s-au extras cu EtOAc, fracțiunile organice s-au combinat, s-au uscat (Na₂SO₄) și s-au concentrat. Reziduul s-a purificat prin cromatografie rapidă de două ori utilizând hexan-EtOAc ca eluenți pentru a se obține **86-C**. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,39-7,31 (m, 2H), 7,31-7,24 (m, 2H), 7,24-7,17 (m, 1H), 4,11 (s, 1H), 3,72 (s, 1H), 3,49 (s, 3H), 3,33 (d, *J* = 3,4 Hz, 1H), 3,27 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 2,65-2,51 (m,

1H), 1,92 (ddd, $J = 13,6, 6,8, 2,4$ Hz, 1H), 1,69-1,50 (m, 2H), 1,47 (d, $J = 10,1$ Hz, 1H), 1,41 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 1,21-1,07 (m, 1H). **CLSM-IEP⁺** (m/z): $[M+H]^+$ calculat pentru $C_{16}H_{22}NO_3$: 276,2; găsit: 276,1.

Etapă 3

- 5 Un amestec format din **86-C** (4,187 g, 15,21 mmol) și 20% Pd(OH)₂/C (1,022 g) în EtOH (100 mL) și HCl 4 N în dioxan (5,7 mL) s-a agitat în atmosferă de H₂. După 1,5 ore, amestecul de reacție s-a filtrat, iar filtratul s-a concentrat. După ce reziduul s-a coevaporat cu toluen, reziduul s-a utilizat în etapa următoare. **CLSM-IEP⁺** (m/z): $[M+H]^+$ calculat pentru $C_8H_{14}NO_3$: 172,1; găsit: 172,1.

- 10 După ce reziduul s-a coevaporat cu toluen, reziduul și Boc₂O (5,712 g, 26,17 mmol) în THF (45 mL) s-a agitat la temperatura camerei cu adăugarea N-diizopropiletilaminei (DIPEA) (8 mL, 45,93 mmol). După 30 de minute, amestecul de reacție s-a diluat cu apă și s-a extras cu EtOAc (x2). După ce extractele organice s-au spălat cu apă, extractele combinate s-au uscat (Na₂SO₄) și s-au concentrat. Reziduul s-a purificat prin cromatografie rapidă utilizând hexan-EtOAc ca eluenți pentru a se obține **86-D**. Spectrul ¹H RMN sugerează un amestec de rotameri.
- 15 **¹H-RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ 4,20 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,19-4,10 (m, 2H), 4,08 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,74 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 1,97 (ddd, $J = 13,6, 6,9, 2,8$ Hz, 1H), 1,88-1,78 (m, 1H), 1,79-1,50 (m, 1H), 1,46 (s, 3H), 1,38 (s, 6H), 1,31 (d, $J = 13,3$ Hz, 1H). **CLSM-IEP⁺** (m/z): $[M+H]^+$ calculat pentru $C_{13}H_{22}NO_5$: 272,2; găsit: 271,6.

- 20 Etapă 4

- O soluție de **86-D** (1659 mg, 6,115 mmol) în CH₂Cl₂ (35 mL) s-a agitat pe o baie de 0°C cu adăugarea în porțiuni a Dess-Martin (5,183 g, 12,22 mmol). După 5 min, amestecul s-a agitat la temperatura camerei. După 2 ore, amestecul de reacție s-a răcit într-o baie de gheață, s-a stins cu apă și s-a filtrat. Filtratul s-a spălat cu soluție saturată de NaHCO₃, s-a uscat (Na₂SO₄) și s-a concentrat. Reziduul s-a purificat prin cromatografie rapidă utilizând hexan-EtOAc ca eluenți pentru a se obține **86-E**. Spectrul ¹H RMN sugerează doi rotameri.
- 25 **¹H-RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ 4,43 (d, $J = 3,8$ Hz, 0,5 H), 4,39 (s, 1H), 4,26 (s, 0,5H), 3,75 (s, 3H), 3,10 (s, 1H), 2,24 (d, $J = 4,5$ Hz, 0,5 H), 2,19 (d, $J = 4,4$ Hz, 0,5 H), 2,12 (d, $J = 4,4$ Hz, 0,5 H), 2,07 (d, $J = 4,2$ Hz, 0,5 H), 2,01 (dd, $J = 4,5, 2,2$ Hz, 0,5 H), 1,98 (dt, $J = 4,3, 1,9$ Hz, 0,5 H), 1,80 (s, 0,5H), 1,77 (s, 0,5H), 1,46 (s, 4,5H), 1,40 (d, $J = 2,8$ Hz, 4,5H). **CLSM-IEP⁺** (m/z): $[M-C_4H_8+H]^+$ calculat pentru $C_9H_{12}NO_5$: 214,1 ; găsit: 213,8.

Etapă 5

- O soluție de **86-E** (528 mg, 1,961 mmol) în THF (12 mL) s-a agitat la 0°C cu adăugarea prin picurare a soluției de reactiv Tebbe 0,5 M în toluen (7,9 mL, 3,95 mmol). După adăugare,
- 35 soluția cafenie s-a lăsat să se încălzească lent la temperatura camerei și s-a agitat la temperatura camerei timp de 2,5 ore. Amestecul de reacție s-a agitat pe o baie de 0°C, apoi reacția s-a stins cu grijă prin adăugarea soluției apoase saturate de NaHCO₃. După ce amestecul s-a diluat cu CH₂Cl₂ și s-a agitat la temperatura camerei timp de 15 minute, amestecul rezultat s-a filtrat printr-un strat de celită și reziduul de pe filtru s-a spălat cu CH₂Cl₂. După ce cele două fracțiuni din filtrat s-au separat, fracțiunea ap. s-a extras cu CH₂Cl₂, iar fracțiunile organice s-au combinat, s-au uscat (Na₂SO₄) și s-au concentrat. Reziduul s-a purificat prin cromatografie rapidă utilizând hexan-EtOAc ca eluenți pentru a se obține **86-F**. Spectrul ¹H RMN sugerează doi rotameri.
- 40 **¹H-RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ 5,13 (s, 0,6H), 5,04 (s, 0,4H), 4,82-4,71 (m, 1H), 4,55 (s, 0,6H), 4,43 (s, 0,4H), 4,29 (d, $J = 3,7$ Hz, 0,4 H), 4,24 (d, $J = 3,7$ Hz, 0,6 H), 3,71 (s, 3H), 2,84 (s, 1H), 2,14 (m, 2H), 1,75 (s, 0,6H), 1,74-1,70 (s, 0,4H), 1,55 (m, 1H), 1,45 (s, 3,6H), 1,37 (s, 5,4H). **CLSM-IEP⁺** (m/z): $[M+H]^+$ calculat pentru $C_{14}H_{22}NO_4$: 268,2; găsit: 267,6.

Etapă 6

- Un amestec de **86-F** (333 mg, 1,246 mmol) și 20% Pd(OH)₂/C (53 mg) în EtOH (5 mL) s-a agitat în atmosferă de H₂. După 30 de minute, amestecul s-a filtrat și filtratul s-a concentrat pentru a se obține **86-G**. Spectrul ¹H RMN sugerează doi rotameri.
- 50 **¹H-RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ 4,20 (m, 1H), 4,08 (m, 1H), 3,71 (doi s, 3H), 2,68 (m, 1H), 2,06 (m, 1H), 1,80-1,63 (m, 2H), 1,63-1,51 (m, 1H), 1,44 (s, 4H), 1,38 (s, 5H), 1,13 (m, 3H), 0,92 (m, 1H). **CLSM-IEP⁺** (m/z): $[M+H]^+$ calculat pentru $C_{14}H_{24}NO_4$: 270,2; găsit: 269,7.

Etapă 7

- 55 O soluție de **86-G** (336 mg, 1,482 mmol) în THF (5 mL) s-a agitat la 0°C cu adăugarea LiBH₄ 2,0 M în THF (1,5 mL). După 5 min, amestecul s-a agitat la temperatura camerei. După 2 ore, LiBH₄ 2,0 M în THF (1,5 mL) s-a adăugat suplimentar. După 21 de ore la temperatura camerei, LiBH₄ 2,0 M în THF (3 mL) s-a adăugat suplimentar. După 3 ore la temperatura camerei, soluția s-a încălzit la temperatura de 35°C timp de 18 ore. Amestecul de reacție s-a răcit la 0°C și

s-a stins cu grijă cu apă. După ce amestecul s-a extras cu EtOAc (x 2), cele două fracțiuni organice s-au spălat cu apă, s-au combinat, s-au uscat (Na_2SO_4) și s-au concentrat. Reziduul s-a purificat prin cromatografie rapidă utilizând hexan-EtOAc pentru a se obține **86-H**. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4,95-4,09 (br, 1H), 4,05 (s, 1H), 3,82 (dd, $J = 11,5, 7,7$ Hz, 1H), 3,76-3,69 (m, 1H), 3,66 (d, $J = 11,5$ Hz, 1H), 2,45 (d, $J = 4,1$ Hz, 1H), 2,03 (dqdd, $J = 11,4, 7,0, 4,5, 2,6$ Hz, 1H), 1,77-1,57 (m, 2H), 1,48 (dd, $J = 10,1, 1,8$ Hz, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,00 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 0,93 (ddd, $J = 13,2, 4,7, 2,6$ Hz, 1H). **CLSM-IEP⁺** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculat pentru $\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{NO}_3$: 242,2; găsit: 241,7.

Etapă 8

O soluție de **86-H** (218 mg, 0,903 mmol), ftalimidă (218 mg, 1,482 mmol) și PF_3 (535 mg, 2,040 mmol) în THF (10 mL) s-a agitat pe o baie 0°C cu adăugarea DIAD (0,40 mL, 2,032 mmol). După 10 minute la 0°C , amestecul s-a agitat la temperatura camerei timp de 19 ore. Amestecul de reacție s-a concentrat și reziduul s-a purificat prin cromatografie rapidă utilizând hexan-EtOAc ca eluenți pentru a se obține **86-I**. $^1\text{H-RMN}$ sugerează doi rotameri. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,82 (dt, $J = 7,3, 3,6$ Hz, 2H), 7,70 (d, $J = 5,3$ Hz, 2H), 4,53-4,26 (m, 1H), 4,26-3,89 (m, 2H), 3,89-3,65 (m, 1H), 2,28 (m, 1H), 2,04 (m, 1H), 1,82-1,65 (m, 2H), 1,66-1,43 (m, 7H), 1,38 (s, 4H), 1,19-1,01 (m, 3H). **CLSM-IEP⁺** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculat pentru $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_4$: 371,2; găsit: 370,8.

Etapă 9

La o soluție de **86-I** (319 mg, 0,861 mmol) în EtOH (12 mL) s-a adăugat hidrat de hidrazină (0,17 mL, 3,494 mmol) la temperatura camerei și soluția rezultată s-a agitat pe o baie de 70°C . După 1,5 ore, amestecul s-a răcit la 0°C și s-a diluat cu eter (25 mL) înainte de agitare timp de 1 oră la 0°C . Amestecul s-a filtrat și filtratul s-a concentrat. Reziduul s-a dizolvat în CH_2Cl_2 și s-a filtrat pentru a îndepărta unele materiale insolubile. Filtratul rezultat s-a concentrat pentru a se obține amină brută. **CLSM-IEP⁺** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculat pentru $\text{C}_{13}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_2$: 241,2; găsit: 240,9.

După ce amina brută s-a coevaporat cu toluen, un amestec de amină brută, **85-I** (300 mg, 0,866 mmol) și NaHCO_3 (150 mg, 1,845 mmol) în apă (3 mL) și EtOH (3 mL) s-a agitat la temperatura camerei. După 2 ore, amestecul s-a diluat cu apă și s-a extras cu EtOAc (x2). După ce extractele s-au spălat cu apă, extractele organice s-au combinat, s-au uscat (Na_2SO_4) și s-au concentrat. La o soluție de reziduu în CH_2Cl_2 (2 mL) s-a adăugat HCl 4 N în dioxan (6 mL). După 1,5 ore la temperatura camerei, soluția s-a concentrat și s-a coevaporat cu toluen. Un amestec format din reziduu și DBU (0,65 mL, 4,347 mmol) în toluen (6 mL) s-a agitat la 100°C . După 1 oră, DBU (0,65 mL, 4,347 mmol) s-a adăugat suplimentar și amestecul s-a agitat la 100°C . DBU (0,65 mL, 4,347 mmol) s-a adăugat suplimentar după 1 oră și amestecul s-a agitat încă 2,5 ore la 100°C . Amestecul s-a diluat cu CH_2Cl_2 și s-a spălat cu apă conținând 3 mL de HCl 1 N. Frațiunea organică s-a uscat (Na_2SO_4) și s-a concentrat. Reziduul s-a purificat prin cromatografie rapidă utilizând AcOEt-20% MeOH/EtOAc ca eluenți pentru a se obține **86-J**.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,09 (s, 1H), 7,70-7,62 (m, 2H), 7,37-7,27 (m, 3H), 5,48 (d, $J = 9,9$ Hz, 1H), 5,16 (d, $J = 9,9$ Hz, 1H), 4,53 (s, 1H), 4,38 (m, 2H), 4,11 (m, 1H), 3,97 (dd, $J = 12,2, 3,0$ Hz, 1H), 3,88 (dt, $J = 12,2, 3,0$ Hz, 1H), 2,63 (d, $J = 4,2$ Hz, 1H), 2,28 (qd, $J = 7,2, 3,1$ Hz, 1H), 2,00-1,88 (m, 1H), 1,80-1,56 (m, 2H), 1,39 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,07 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 1,04 (dd, $J = 5,0, 2,5$ Hz, 1H). **CLSM-IEP⁺** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculat pentru $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_5$: 423,2; găsit: 423,2.

Etapă 10

Un amestec format din **86-J** (83 mg, 0,196 mmol) în THF (2 mL) și EtOH (2 mL) s-a agitat la temperatura camerei cu adăugarea KOH 1 N (0,4 mL). După 30 de minute, amestecul de reacție s-a diluat cu apă și s-a spălat cu CH_2Cl_2 . După ce fracțiunea apoasă s-a acidulat cu HCl 1 N (0,45 mL), produsul s-a extras cu CH_2Cl_2 (x 2). Extractele combinate s-au uscat (Na_2SO_4) și s-au concentrat pentru a se obține acidul brut. **CLSM-IEP⁺** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculat pentru $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_5$: 395,2; găsit: 395,2.

Un amestec format din acidul brut (69 mg, 0,175 mmol), 2,4,6-trifluorobenzil amină (42 mg, 0,261 mmol) și HATU (106 mg, 0,279 mmol) în CH_2Cl_2 (3 mL) s-a agitat la temperatura camerei cu adăugarea N,N -diizopropiletilaminei (DIPEA) (0,25 mL, 1,435 mmol). După 30 de minute, amestecul de reacție s-a concentrat și reziduul s-a dizolvat în EtOAc, s-a spălat cu soluție apoasă saturată de NH_4Cl (x 2), soluție apoasă saturată de NaHCO_3 (x 2) și soluție de sare. După ce fracțiunile apoase s-au extras cu acetat de etil, cele două fracțiuni organice s-au combinat, s-au uscat (Na_2SO_4) și s-au concentrat. Reziduul s-a purificat prin cromatografie rapidă utilizând AcOEt-20% MeOH/EtOAc ca eluenți pentru a obține **86-K**. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 10,40 (t, $J = 5,7$ Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,66-7,51 (m, 2H), 7,36-7,29 (m, 2H), 7,29-7,23 (m, 1H), 6,71-6,61 (m, 2H), 5,36 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H), 5,18 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H), 4,73-4,58 (m, 2H), 4,53 (s, 1H),

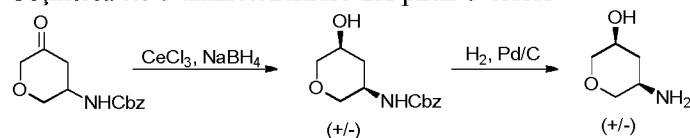
4,22-4,11 (m, 1H), 4,03 (dd, $J = 12,4, 3,1$ Hz, 1H), 3,81 (dt, $J = 12,3, 3,1$ Hz, 1H), 2,68-2,59 (m, 1H), 2,29 (dddd, $J = 11,4, 7,1, 4,7, 2,4$ Hz, 1H), 1,94 (ddd, $J = 13,5, 11,2, 4,6$ Hz, 1H), 1,88-1,67 (m, 2H), 1,06 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H), 1,03-1,09 (m, 1H). ^{19}F -RMN (376 MHz, CDCl_3) δ -109,14 (ddd, $J = 15,2, 8,7, 6,2$ Hz, 1F), -111,86 (t, $J = 7,0$ Hz, 2F). CLSM-IEP $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculat pentru $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4$: 538,2; găsit: 538,1.

Etapa 11

86-K (61 mg, 0,113 mmol) s-a dizolvat în acid trifluoracetic (2 mL) și s-a agitat la temperatura camerei. După 1 oră, soluția s-a concentrat și reziduul s-a dizolvat în CH_2Cl_2 . După ce soluția s-a spălat cu HCl 0,1 N, fracțiunea apoasă s-a extras cu CH_2Cl_2 (x 2). Fracțiunile organice s-au combinat, s-au uscat (Na_2SO_4) și s-au concentrat. Reziduul s-a purificat prin cromatografie rapidă utilizând CH_2Cl_2 -20% MeOH în CH_2Cl_2 ca eluenți pentru a obține Compusul **86**. ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 12,02 (s, 1H), 10,40 (t, $J = 5,7$ Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 6,63 (t, $J = 8,1$ Hz, 2H), 4,62 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H), 4,59 (s, 1H), 4,22 (dd, $J = 12,2, 3,5$ Hz, 1H), 4,13 (t, $J = 11,9$ Hz, 1H), 4,05 (dt, $J = 12,0, 3,1$ Hz, 1H), 2,77-2,70 (m, 1H), 2,31 m, 1H), 2,09-1,93 (m, 1H), 1,93-1,81 (m, 2H), 1,10 (ddd, $J = 13,9, 5,0, 2,1$ Hz, 1H), 1,02 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H). ^{19}F -RMN (376 MHz, CDCl_3) δ -109,22 (ddd, $J = 15,1, 8,7, 6,1$ Hz, 1F), -112,05 (t, $J = 6,9$ Hz, 2F). CLSM-IEP $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculat pentru $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4$: 448,2; găsit: 448,3.

Exemplul 87

Obținerea *cis*-5-aminotetrahidro-2H-piran-3-olului



Etapa 1

O soluție de benzil (5-oxotetrahidro-2H-piran-3-il)carbamat (740 mg, 3,0 mmol) și heptahidrat de clorură de ceriu(III) (1,12 g, 3,0 mmol) în 20 mL de metanol s-a răcit la 0°C și borohidru de sodiu (120 mg, 3,2 mmol) s-a adăugat apoi în porțiuni. Amestecul de reacție s-a lăsat să se agite la 0°C timp de 45 de minute și apoi s-a stins prin adăugarea lentă a 1 mL de acetonă, după care a urmat agitarea timp de 3 ore la temperatura camerei. Amestecul de reacție s-a repartizat între apă și diclormetan și faza apoasă s-a extras cu diclormetan urmat de 2-butanol. Fazele organice combinate s-au uscat pe sulfat de magneziu, s-au filtrat, s-au concentrat, iar reziduul s-a purificat prin cromatografie rapidă (0-100% EtOAc/hexan) pentru a obține *cis*-benzil ((3R,5S)-5-hidroxitetrahidro-2H-piran-3-il)carbamatul dorit. ^1H -RMN (400 MHz, Cloroform- d) δ 7,39-7,26 (m, 5H), 6,06 (br s, 1H), 5,07 (s, 2H), 3,86-3,70 (m, 2H), 3,69-3,47 (m, 4H), 2,00-1,89 (m, 1H), 1,76 (d, $J = 13,5$ Hz, 1H). *Trans*-izomerul nedorit a fost, de asemenea, izolat.

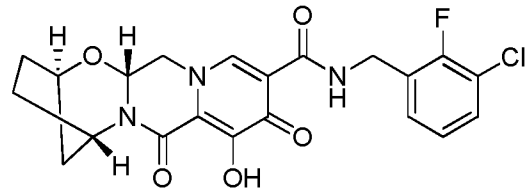
Etapa 2

La o soluție de *cis*-benzil ((3R,5S)-5-hidroxitetrahidro-2H-piran-3-il)carbamat (290 mg, 1,16 mmol) în 5 mL de 1:1 DCM: EtOH s-a adăugat 10% de masă de Pd/C (255 mg). Acest amestec s-a agitat în hidrogen comprimat într-un balon timp de 18 ore și paladiul s-a îndepărtat prin filtrare prin celită cu clătiri cu etanol. După concentrarea filtratului, *cis*-5-aminotetrahidro-2H-piran-3-olul s-a obținut și s-a utilizat brut.

Exemplul 88

Obținerea Compusului **88**

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

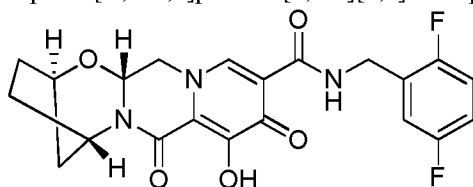


88

Compusul **88** a fost obținut într-o manieră similară cu Compusul **15** utilizând (3-cloro-2-fluorfenil)metanamină în loc de (4-fluorfenil)metanamină. ^1H RMN (400 MHz, Cloroform- d) δ 10,43 (br s, 1H), 8,34 (br s, 1H), 7,32-7,24 (m, 2H), 7,02 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 5,36 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,70 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H), 4,24 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 4,00 (dd, $J = 12,7, 9,5$ Hz, 1H), 2,18-1,96 (m, 4H), 1,96-1,83 (m, 1H), 1,60 (dt, $J = 12,4, 3,1$ Hz, 1H). CLSM-IEP $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculat pentru $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{ClFN}_3\text{O}_5$: 448,11; găsit: 448,2.

Exemplul 89**Obținerea Compusului 89**

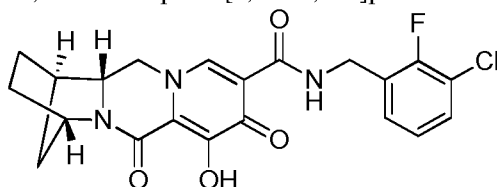
(2R,5S,13aR)-N-(2,5-difluorobenzil)-8-hidroxi-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-10-carboxamidă

**89**

Compusul **89** a fost obținut într-o manieră similară cu Compusul **15** utilizând (2,5-difluorofenil)metanamină în loc de (4-fluorofenil)metanamină. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, Cloroform-d) δ 10,32 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 8,31 (br s, 1H), 7,15-6,89 (m, 2H), 6,86 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 5,40 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 5,24 (s, 1H), 4,67-4,51 (m, 3H), 4,35-4,28 (m, 1H), 3,99-3,90 (m, 1H), 2,16-1,85 (m, 5H), 1,60-1,50 (m, 1H). **CLSM-IEP⁺** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculat pentru $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5$: 432,14; găsit: 432,2.

Exemplul 90**Obținerea Compusului 90**

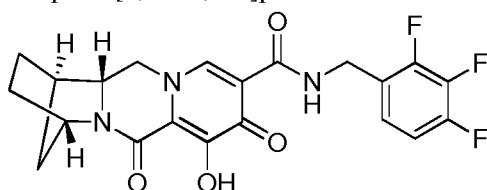
(1R,4S,12aR)-N-(3-chloro-2-fluorobenzil)-7-hidroxi-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahidro-1,4-metanodipirido[1,2-a:1',2'-d]pirazin-9-carboxamidă

**90**

Compusul **90** a fost obținut într-o manieră similară cu Compusul **41** utilizând (3-cloro-2-fluorofenil)metanamină în loc de (2,4,6-trifluorofenil)metanamină. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, Cloroform-d) δ 9,22 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 7,39-7,28 (m, 2H), 7,06 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,89 (s, 1H), 4,70-4,56 (m, 3H), 4,06-3,83 (m, 2H), 3,04-2,88 (m, 1H), 2,77 (s, 1H), 1,97-1,58 (m, 6H). **CLSM-IEP⁺** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculat pentru $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{ClF}_2\text{N}_3\text{O}_4$: 432,11; găsit: 432,2.

Exemplul 91**Obținerea Compusului 91**

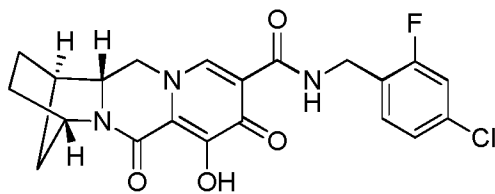
(1R,4S,12aR)-7-hidroxi-6,8-dioxo-N-(2,3,4-trifluorobenzil)-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahidro-1,4-metanodipirido[1,2-a:1',2'-d]pirazin-9-carboxamidă

**91**

Compusul **91** a fost obținut într-o manieră similară cu Compusul **41** utilizând (2,3,4-trifluorofenil)metanamină în loc de (2,4,6-trifluorofenil)metanamină. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, Cloroform-d) δ 10,25 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,10 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 6,90 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 4,89 (s, 1H), 4,63 (s, 2H), 4,22 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,93-3,73 (m, 2H), 2,71 (s, 1H), 1,97-1,57 (m, 6H). **CLSM-IEP⁺** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculat pentru $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4$: 434,13; găsit: 434,2.

Exemplul 92**Obținerea Compusului 92**

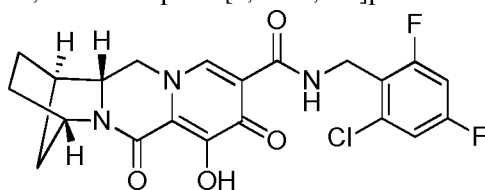
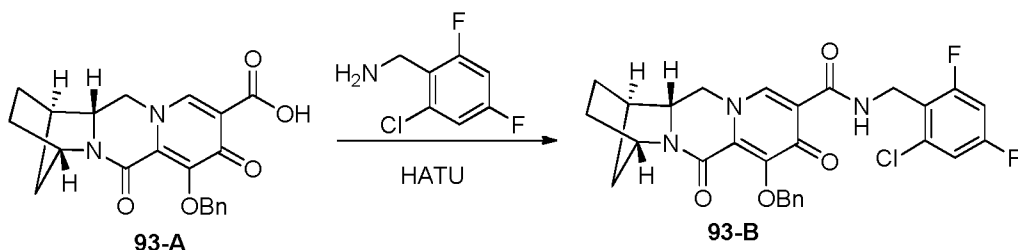
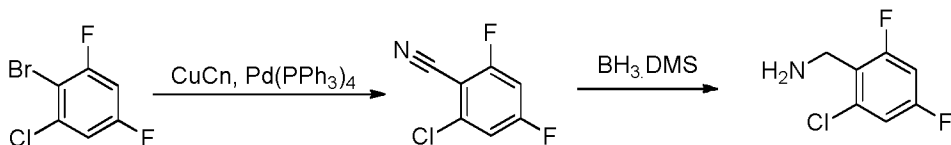
(1R,4S,12aR)-N-(4-chloro-2-fluorobenzil)-7-hidroxi-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahidro-1,4-metanodipirido[1,2-a:1',2'-d]pirazin-9-carboxamidă

**92**

Compusul **92** a fost obținut într-o manieră similară cu Compusul **41** utilizând (4-cloro-2-fluorfenil)metanamină în loc de (2,4,6-trifluorfenil)metanamină. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, Cloroform- d) δ 10,28 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,11-6,95 (m, 2H), 4,85 (s, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,22 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 3,81 (q, J = 13,9, 13,1 Hz, 2H), 2,68 (s, 1H), 1,99-1,50 (m, 6H). CLSM-IEP^+ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculat pentru $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{ClFN}_3\text{O}_4$: 432,11; găsit: 432,2.

Exemplul 93**Obținerea Compusului 93**

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

**93****93****Etapă 1**

O fiolă cu microtunde de 5 mL a fost încărcată cu 2-bromo-1-cloro-3,5-difluorobenzen (540 mg, 2,4 mmol), cianură de cupru (436 mg, 4,87 mmol), tetrakis(trifenilfosfin)paladiu (63 mg, 0,05 mmol), s-a sigilat și s-a evacuat/rambleiat cu azot. La aceasta s-au adăugat 5 mL de DMF degazat. Vasul sigilat s-a încălzit la 110°C timp de 18 ore, s-a diluat cu acetat de etil și s-a spălat succesiv de două ori cu 9:1 $\text{NH}_4\text{OH}:\text{NH}_4\text{Cl}$ (aq), de două ori cu 5% de LiCl (ap.) și soluție de sare. Faza organică s-a uscat apoi pe sulfat de magneziu, s-a filtrat și s-a concentrat. Reziduul brut s-a purificat prin cromatografie rapidă (100% hexan) pentru a obține 2-cloro-4,6-difluorobenzonitril. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, Cloroform- d) δ 7,13 (dt, J = 8,0, 1,9 Hz, 1H), 6,93 (td, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H).

Etapă 2

La o soluție de 2-cloro-4,6-difluorobenzonitril (210 mg, 1,2 mmol) în 2,4 mL de THF s-a adăugat o soluție 2M de boran-DMS în THF (0,6 mL). Acest amestec de reacție s-a lăsat să se

agite la temperatura de reflux timp de 18 ore rezultand într-o pierdere a solventului total. Reziduul s-a redizolvat în 3 mL de THF, s-a răcit la 0°C, o soluție 6M de HCl (ap.) s-a adăugat cu grijă, și amestecul a revenit la reflux timp de 30 de minute. Amestecul de reacție s-a răcit din nou la 0°C și s-a tratat cu NaOH 4M (ap-). Faza apoasă s-a extras cu DCM, fazele organice combinate s-au uscat pe sulfat de magneziu, s-au filtrat și s-au concentrat. Reziduul brut s-a purificat prin cromatografie rapidă (0-10% MeOH/DCM) pentru a se obține (2-cloro-4,6-difluorofenil)metanamină. ¹H-RMN (400 MHz, Cloroform-d) δ 6,95 (dt, *J* = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 6,76 (td, *J* = 9,4, 2,5 Hz, 1H), 3,94 (d, *J* = 1,9 Hz, 2H).

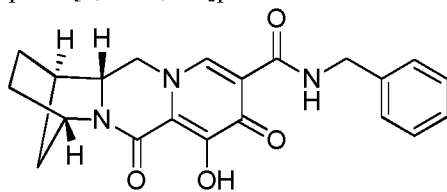
Etapele 3 și 4

O soluție de **93-A** (74 mg, 0,11 mmol), (2-cloro-4,6-difluorofenil)metanamină (48,5 mg, 0,27 mmol), HATU (100 mg, 0,26 mmol) și N,N-diizopropiletilamină (0,1 mL, 0,57 mmol) în 1 mL de diclormetan s-a agitat la temperatura camerei timp de o oră, moment în care dispariția completă a **93-A** și formarea **93-B** s-a observat prin CLSM. TFA (0,65 M) s-a adăugat și amestecul s-a agitat la temperatura camerei timp de o oră, moment în care s-a adăugat 1 mL de DMF. Amestecul de reacție s-a concentrat și apoi purificat prin CLPÎ preparativă (ACN/H₂O + 0,1% TFA) pentru a obține compusul **93**. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,41 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,41-7,26 (m, 2H), 4,72-4,57 (m, 3H), 4,43 (dd, *J* = 12,5, 3,6 Hz, 1H), 3,94 (t, *J* = 12,4 Hz, 2H), 3,77 (dd, *J* = 12,4, 3,6 Hz, 3H), 1,87-1,67 (m, 3H), 1,67-1,45 (m, 2H), 1,43 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H). CLSM-IEP⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₂₁H₁₈ClF₂N₃O₄: 450,10; găsit: 450,2.

Exemplul 94

Obținerea Compusului 94

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

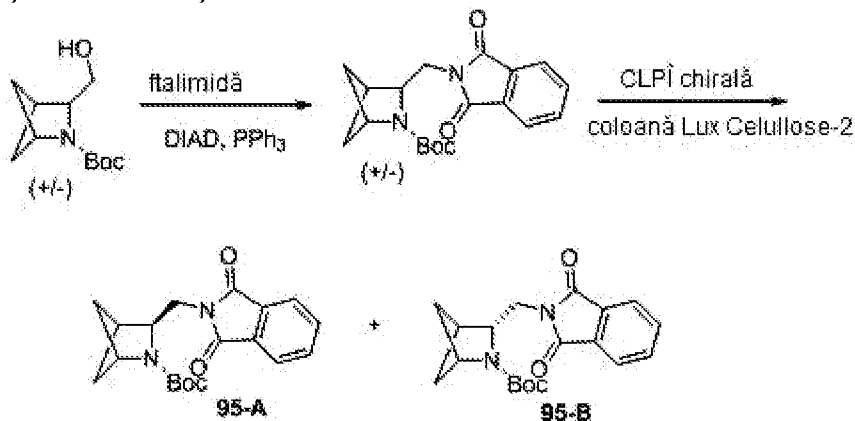


94

Compusul **94** a fost obținut într-o manieră similară cu Compusul **41** utilizand fenilmetanamină în loc de (2,4,6-trifluorofenil)metanamină. ¹H-RMN (400 MHz, Cloroform-d) δ 10,37 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,37-7,19 (m, 5H), 4,55 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 4,34 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 4,23 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 4,09 (d, *J* = 28,2 Hz, 1H), 3,78 (d, *J* = 10,9 Hz, 1H), 3,64 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H), 3,14-3,01 (m, 1H), 1,91-1,49 (m, 4H). CLSM-IEP⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₂₁H₂₁N₃O₄: 380,16; găsit: 380,2.

Exemplul 95

Obținerea terț-butil-3-((1,3-dioxoizindolin-2-il)metil)-2-azabicyclo[2.1.1]hexan-2-carboxilaților chirali **95-A** și **95-B**



Stereochimii absolute necunoscute

Etapele 1

La o soluție de 0°C de terț-butil 3-(hidroximetil)-2-azabicyclo[2.1.1]hexan-2-carboxilat racemic (285 mg, 1,34 mmol), trifenilfosfină (425 mg, 1,62 mmol) și italmidă (240 mg, 1,62 mmol) în 9 mL de tetrahidrofuran s-a adăugat în picături o soluție de azodicarboxilat de

diizopropil (0,35 mL, 1,8 mmol) în 1 mL de THF. Amestecul de reacție s-a încălzit la temperatura camerei, s-a agitat timp de 90 de minute, s-a concentrat pe silice și s-a purificat prin cromatografie rapidă (0-25% EtOAc/hexan) pentru a se obține terț-butil 3-((1,3-dioxoizindolin-2-il)metil)-2-azabicyclo[2.1.1]hexan-2-carboxilatul sub forma unui amestec racemic. **CLSM-IEP⁺** (*m/z*):

5 [M+H]⁺ calculat pentru C₁₉H₂₃N₂O₄: 343,2; găsit: 342,8.

Etapa 2

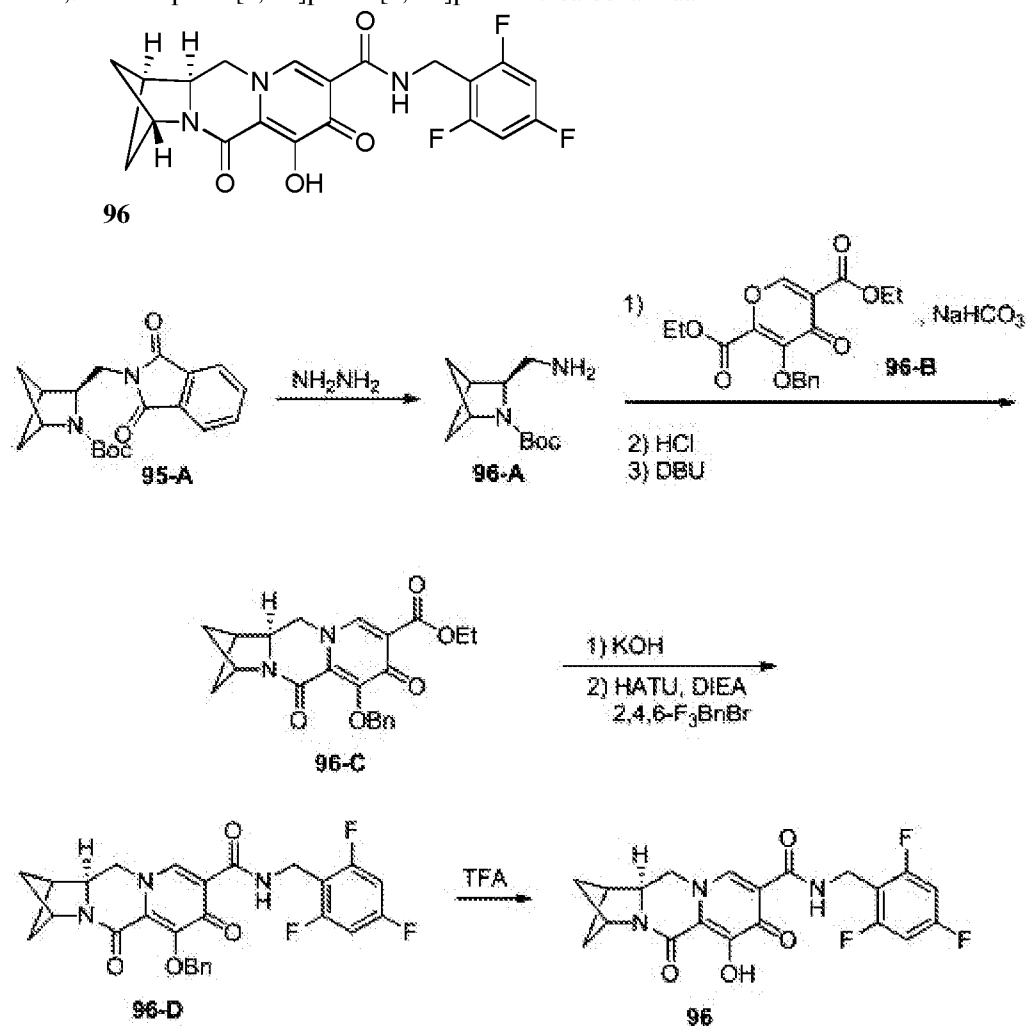
Terț-butil 3-((1,3-dioxoizindolin-2-il)metil)-2-azabicyclo[2.1.1]hexan-2-carboxilat racemic (655 mg, 1,91 mmol) s-a separat prin CLPÎ chirală pe o coloană Lux Celulose-2 utilizând un eluent acetonitril pentru a obține **95-A** chiral (varful primei eluții) și **95-B** (varful celei de-a

10 doua eluții) în formă enantio-îmbogățită. Pentru **95-A**: 144 mg, 98%ee (stereochemie absolută necunoscută). Pentru **95-B**: 242 mg, 49%ee (stereochemie absolută necunoscută).

Exemplul 96

Obținerea Compusului **96**

15 (1R,3R,11aS)-6-hidroxi-5,7-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobenzil)-2,3,5,7,11,11a-hexahidro-1H-1,3-metanopirido[1,2-a]pirrolo[1,2-d]pirazin-8-carboxamidă



(Stereochemii absolute necunoscute)

Etapa 1

20 La o soluție de intermediar **95-A** (141 mg, 0,41 mmol, 98%ee, stereochemie absolută necunoscută) în 9 mL de etanol s-a adăugat hidrat de hidrazină (0,5 mL, 10,3 mmol) și s-a agitat la 70°C timp de 18 ore pentru a obține **96-A** cu stereochemie absolută necunoscută. Solidele s-au îndepărtat prin filtrare și filtratul s-a concentrat și s-a utilizat brut.

Etapa 2

25 Un amestec de **96-A** brut (0,41 mmol presupus), **96-B** (430 mg, 1,25 mmol) și bicarbonat de sodiu (69 mg, 0,82 mmol) în 2 mL de apă și 2 mL de etanol s-a agitat la temperatura camerei

5 timp de 18 ore, după care amestecul de reacție s-a diluat cu apă și de trei ori s-a extras cu acetat de etil. Fazele organice combinate s-au uscat pe sulfat de magneziu, s-au filtrat, s-au concentrat. Reziduul brut (222 mg) s-a dizolvat în 1,5 mL de DCM și HCl 4 N în dioxan (4 mL) s-a adăugat și s-a agitat timp de 90 de minute la temperatura camerei. Amestecul s-a concentrat până la uscare și s-a coevaporat cu toluen. Reziduul brut și DBU (0,3 mL, 2,0 mmol) în 6 mL de metanol s-a agitat la 50°C timp de 90 de minute. Amestecul de reacție s-a concentrat apoi pe silicagel și s-a purificat prin cromatografie rapidă (0-10% MeOH/DCM) pentru a se obține **96-C**. CLSM-IEP⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₂₂H₂₂N₂O₅: 395,16; găsit: 395,2.

Etapă 3

- 10 Un amestec de **96-C** (112 mg, 0,28 mmol), hidroxid de potasiu apos 1M (1 mL), 4 mL de metanol și 4 mL de THF s-a agitat la temperatura camerei timp de 3 ore, moment în care amestecul s-a diluat cu diclormetan, s-a acidulat prin adăugarea acidului clorhidric apos 1M și faza organică s-a extras cu diclormetan. Straturile organice combinate s-au uscat, s-au filtrat și s-au concentrat din toluen. După uscarea în vid, reziduul s-a suspendat în 1,5 mL de DCM și s-au adăugat trifluorobenzilamină (62 mg, 0,38 mmol), HATU (220 mg, 0,58 mmol), și N,N-diizopropiletilamină (DIPEA) (0,15 mL, 0,86 mmol). Acest amestec de reacție s-a agitat la temperatura camerei timp de 2 ore pentru a se obține **96-D**, care s-a utilizat în continuare brut.

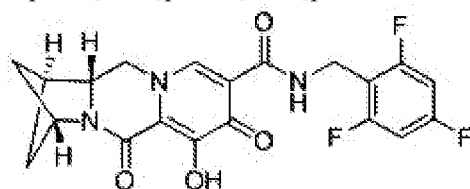
Etapă 4

- 20 Acid trifluoroacetic (1,7 mL, 22,2 mmol) s-a adăugat la soluția de reacție brută conținând **96-D** din etapa anterioară și amestecul de reacție s-a lăsat să se agite la temperatura camerei timp de 90 de minute. 1 mL de DMF s-a adăugat apoi, amestecul de reacție s-a concentrat până la ~1 mL, s-a filtrat și s-a purificat prin CLP preparativă (ACN/apă + 0,1% TFA) pentru a obține compusul **96** (stereochemie absolută necunoscută). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,45-10,35 (m, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,23-7,09 (m, 2H), 4,67 (dd, *J* = 12,6, 4,8 Hz, 2H), 4,53 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 25 4,20 (dd, *J* = 11,9, 3,8 Hz, 1H), 4,05-3,95 (m, 1H), 2,96-2,88 (m, 1H), 2,16 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 1,97 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 1,68-1,60 (m, 1H), 1,53-1,45 (m, 1H). CLSM-IEP⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₂₀H₁₆F₃N₃O₄: 420,12; găsit: 420,2.

Exemplul 97

Obținerea Compusului 97

- 30 (1*S*,3*S*,11*aR*)-6-hidroxi-5,7-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobenzil)-2,3,5,7,11,11*a*-hexahidro-1*H*-1,3-metanopirido[1,2-*a*]pirrolo[1,2-*d*]pirazin-8-carboxamidă



(Stereochemie absolută necunoscută)

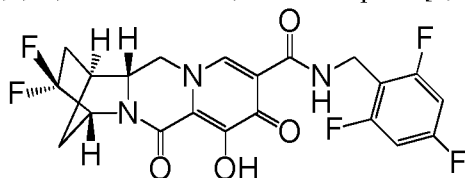
97

- 35 Compusul **97** (49%ee, stereochemie absolută necunoscută) a fost obținut într-o manieră similară cu compusul **96** utilizând intermediarul **95-B** (49%ee, stereochemie absolută necunoscută) în locul intermediarului enantiomeric opus **95-A**. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,39 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,25-7,13 (m, 2H), 4,73-4,66 (m, 2H), 4,54 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 4,20 (dd, *J* = 12,3, 3,9 Hz, 1H), 4,01 (t, *J* = 12,4 Hz, 1H), 2,93 (dd, *J* = 6,7, 3,4 Hz, 1H), 2,19-2,14 (m, 1H), 1,97 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 1,65 (dd, *J* = 10,4, 7,9 Hz, 1H), 1,49 (dd, *J* = 10,5, 7,7 Hz, 1H). CLSM-IEP⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₂₀H₁₆F₃N₃O₄: 420,12; găsit: 420,2.

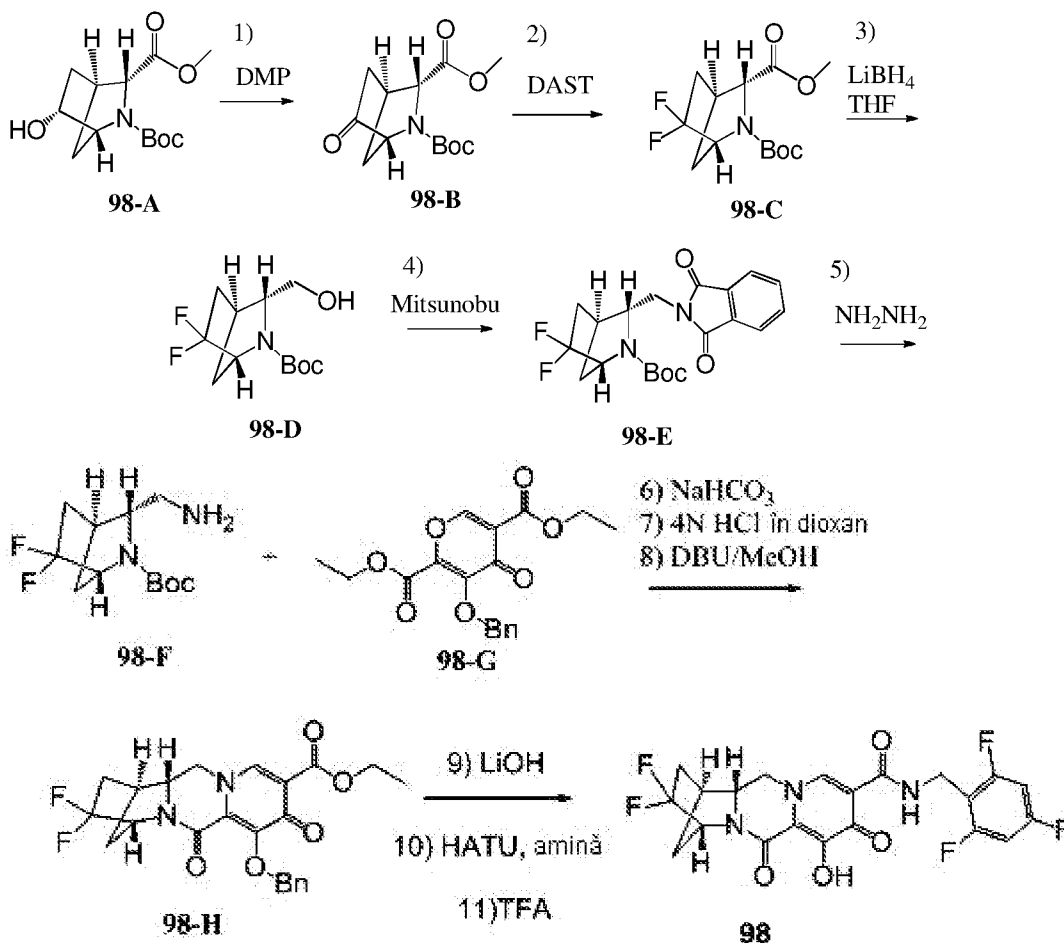
Exemplul 98

Obținerea Compusului 98

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



98

Etapă 1

- 98-A** (0,5 g, 1,87 mmol) s-a dizolvat în DCM (20 mL) și s-a răcit la 0°C în atmosferă de azot. Dess-Martin Periodinan (1,59 g, 3,74 mmol) s-a adăugat încet. Amestecul s-a agitat timp de 2 ore la temperatura camerei, s-a stins cu soluție saturată apoasă (7:1) de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3/\text{NaHCO}_3$ (160 mL) și s-a agitat puternic până când două straturi s-au separat. Produsul brut s-a extras de două ori cu DCM. Straturile organice combinate s-au uscat pe sulfat de sodiu și s-au concentrat. Produsul brut s-a purificat prin cromatografie rapidă pe silicagel cu 0-20% MeOH/DCM pentru a obține **98-B**. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, Cloroform- d) δ 4,34-4,05 (m, 1H), 3,97-3,75 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 2,89 (dd, $J = 4,4, 2,1$ Hz, 1H), 2,30-1,97 (m, 3H), 1,56 (d, $J = 11,3$ Hz, 1H), 1,35 (s, 9H). CLSM-IEP^+ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculat pentru $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_5$: 269,13; găsit: 270,78.

Etapă 2

- O soluție de **98-B** (504 mg, 1,87 mmol) în DCM (15 mL) s-a agitată la 0°C. DAST (1 mL) s-a adăugat în picături la amestecul de reacție. După agitare peste noapte la temperatura camerei, amestecul de reacție s-a răcit din nou la 0°C. NaHCO_3 saturat (10 mL) s-a adăugat lent. Amestecul s-a extras de două ori cu DCM și s-a uscat pe Na_2SO_4 . După concentrare, reziduul s-a purificat prin cromatografie rapidă 0-50% EtOAc/hexan pentru a se obține **98-C**. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, Cloroform- d) δ 4,45-4,18 (m, 1H), 3,85 (m, 1H), 3,72 (d, $J = 1,5$ Hz, 3H), 2,72 (ddd, $J = 5,1, 3,2, 1,6$ Hz, 1H), 2,27-1,52 (m, 4H), 1,41 (d, $J = 21,9$ Hz, 9H). $^{19}\text{F-RMN}$ (376 MHz, Cloroform- d) δ -91,72 - - 93,99 (m), -113,65 - - 115,98 (m). CLSM-IEP^+ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculat pentru $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{NO}_4$: 291,13; găsit: 291,55.

Etapă 3

- 98-C** (476 mg, 1,634 mmol) în THF (20 mL) s-a agitată la 0°C, LiBH_4 2,0 M în THF (2,4 mL, 4,8 mmol) s-a adăugat. Amestecul s-a încălzit la temperatura camerei și s-a agitat timp de 4 ore. Amestecul de reacție s-a stins cu gheață și s-a diluat cu EtOAc și soluție saturată de NH_4Cl (puțină evoluție H_2). După ce cele două faze s-au separat, fracțiunea organică s-a spălat cu soluție de sare, s-a uscat (Na_2SO_4) și s-a concentrat. Produsul brut **98-D** s-a utilizat ca atare în etapa următoare. CLSM-IEP^+ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculat pentru $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{NO}_3$: 263,13; găsit: 164,10.

- Etapă 4

98-D (1.634 mmol), ftalimidă (0,36 g, 2,45 mmol) și PPh_3 (0,855 g, 3,26 mmol) în THF (10 mL) s-a agitat pe o baie de 0°C cu adăugarea DIAD (0,642 mL, 3,26 mmol). După adăugare, amestecul s-a agitat la 0°C timp de 30 de minute și apoi la temperatura camerei timp de 16 ore. Amestecul s-a diluat cu EtOAc și NH_4Cl saturat. După agitare timp de 5 minute, un solid s-a filtrat și cele două faze s-au separat. Faza organică s-a spălat cu soluție de sare, s-a uscat (Na_2SO_4) și s-a concentrat. Produsul brut s-a purificat prin cromatografie rapidă cu 0-50% EA/Hex ca eluenți pentru a obține **98-E**. ^1H -RMN sugerează un amestec de doi rotameri. ^1H -RMN (400 MHz, Cloroform- d) δ 7,89-7,80 (m, 2H), 7,78-7,66 (m, 2H), 5,02 (ddt, $J = 16,6, 12,5, 6,3$ Hz, 1H), 4,24 (d, $J = 71,8$ Hz, 1H), 4,10-3,92 (m, 1H), 3,83-3,51 (m, 2H), 2,46 (s, 1H), 2,21-1,98 (m, 2H), 1,87-1,62 (m, 2H), 1,31 (d, $J = 8,5$ Hz, 9H); ^{19}F -RMN (376 MHz, Cloroform- d) δ -91,22--93,58 (m), -113,20 - -115,45 (m). CLSM-IEP $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculat pentru $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_4$: 392,15; găsit: 393,3.

Etapa 5

La o soluție de **98-E** (696 mg, 1,774 mmol) în EtOH (10 mL) s-a adăugat hidrat de hidrazină (1 mL) la temperatura camerei și soluția rezultată s-a agitat la temperatura camerei timp de 2 ore. Amestecul s-a diluat cu eter etilic (30 mL) și s-a agitat la 0°C timp de 60 de minute înainte de filtrare. Filtratul s-a concentrat și reziduul s-a dizolvat în CH_2Cl_2 și s-a filtrat. Filtratul s-a concentrat și s-a purificat prin cromatografie rapidă pe silicagel cu 0-20% MeOH (0,2% TEA)/DCM pentru a se obține **98-F**. ^1H -RMN (400 MHz, Cloroform- d) δ 4,91 (p, $J = 6,2$ Hz, 1H), 4,29-3,97 (m, 1H), 3,36-2,93 (m, 2H), 2,49 (qt, $J = 8,8, 5,2$ Hz, 2H), 2,08 (dddd, $J = 25,5, 14,0, 7,1, 4,9$ Hz, 1H), 1,89-1,49 (m, 4H), 1,41 și 1,21 (d, $J = 6,2$ Hz, 9H). ^{19}F -RMN (376 MHz, Cloroform- d) δ -91,63 - -93,16 (m), -113,11 - -115,08 (m). CLSM-IEP $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculat pentru $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2$: 262,15; găsit: 262,8.

Etapele 6, 7 și 8

Amestecul de **98-G** (375,8 mg, 1,55 mmol), **98-E** (370 mg, 1,41 mmol) și NaHCO_3 (261 mg, 3,10 mmol) în apă (5 mL) și EtOH (5 mL) s-a agitat la temperatura camerei timp de 2 ore. Amestecul s-a diluat cu soluție de sare și s-a extras cu EtOAc (x2). Extractele s-au combinat, s-au uscat (Na_2SO_4), s-au concentrat și s-au uscat în vacuum pentru a obține **A** brut. CLSM-IEP $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 591,59. La **A** brut (1,38 mmol) în CH_2Cl_2 (5 mL) s-a adăugat HCl 4 N în dioxan (5 mL). După 2 ore la temperatura camerei, amestecul s-a concentrat până la uscare. Amestecul s-a coevaporat cu toluen o dată și s-a uscat în vacuum pentru a obține **B.B** brut (1,38 mmol + 0,442 mmol) și DBU (3 mL, 11 mmol) în MeOH anhidru (15 mL) s-au agitat pe o baie de 50°C timp de 40 de min. Amestecul s-a concentrat. Reziduul s-a purificat prin cromatografie rapidă (coloană de 80 g) utilizând 0-20% de MeOH/DCM ca eluenți pentru a se obține **98-H**. CLSM-IEP $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculat pentru $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_5$: 444,15; găsit: 445,36 (90%), 431,18 (10%).

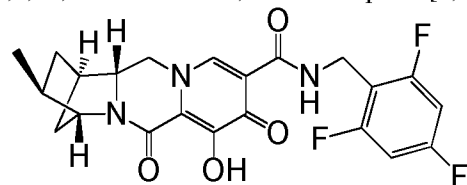
Etapele 9,10 și 11

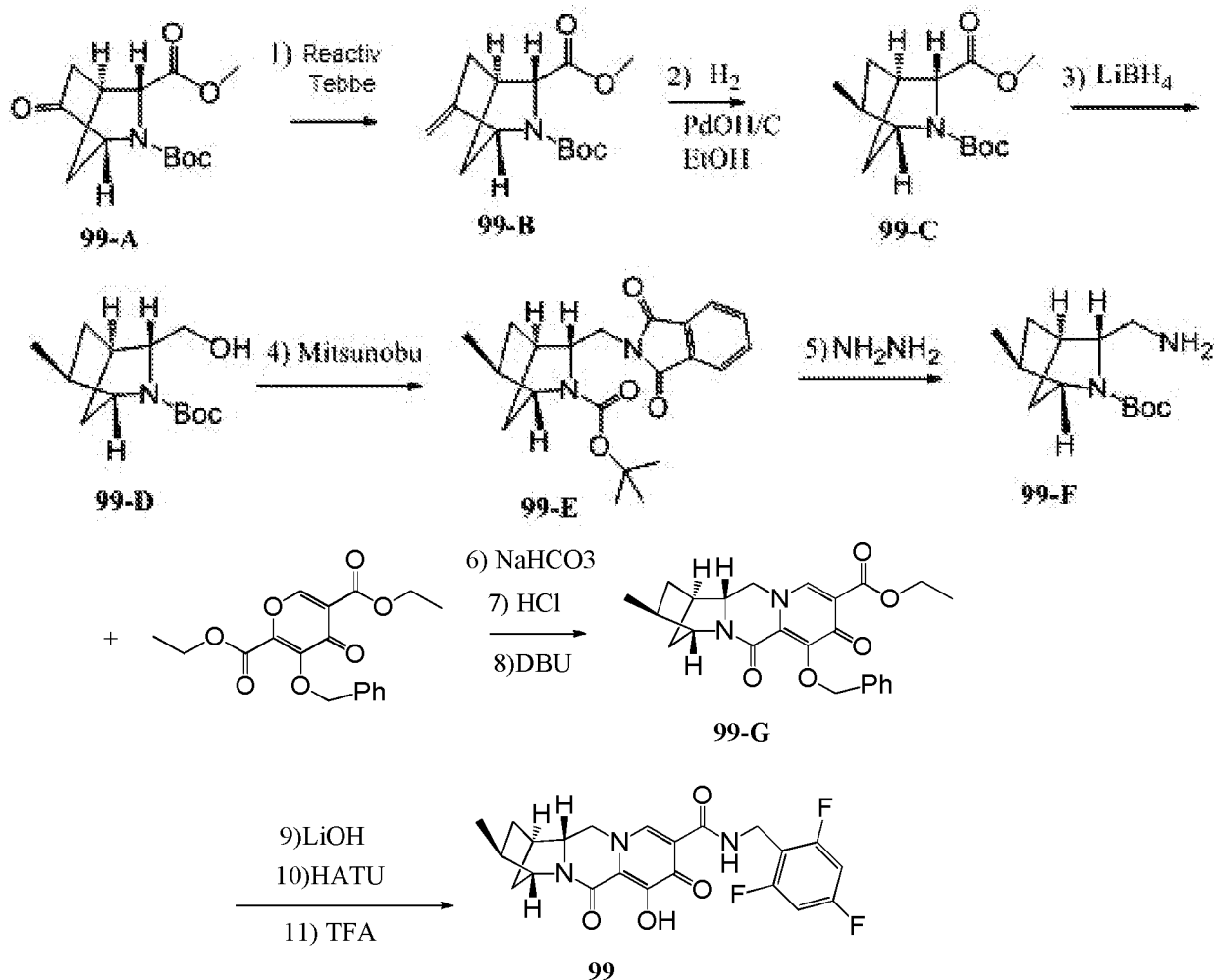
Etapele rămase s-au efectuat utilizând procedurile similare cu Exemplul **41** pentru a obține compusul dorit **98**. ^1H -RMN (400 MHz, Cloroform- d) δ 10,29 (d, $J = 6,1$ Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 6,65 (dd, $J = 8,7, 7,5$ Hz, 2H), 4,83 (s, 1H), 4,72-4,58 (m, 2H), 4,36-4,10 (m, 2H), 4,05 (t, $J = 11,5$ Hz, 1H), 2,97 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 2,49-2,08 (m, 3H), 2,12-1,94 (m, 1H). ^{19}F -RMN (376 MHz, Cloroform- d) δ -92,08 - -93,57 (m, 1F), -108,92 (ddd, $J = 15,1, 8,8, 6,3$ Hz, 1F), -109,30 - -110,65 (m, 1F), -112,16 (p, $J = 7,3$ Hz, 2F). CLSM-IEP $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculat pentru $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{F}_5\text{N}_3\text{O}_4$: 469,11; găsit: 470,23.

Exemplul 99

Obținerea Compusului **99**

(1R,3S,4R,12aR)-7-hidroxi-3-metil-6,8-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobenzil)-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahidro-1,4-metanodipirido[1,2-a:1',2'-d]pirazin-9-carboxamidă





Etapă 1

- La o soluție agitată de **99-A** (1 g, 3,71 mmol) în THF (20 mL) s-a adăugat în picături o soluție de reactiv Tebbe (0,5 M în toluen, 14,85 mL, 7,42 mmol) la temperatura de 0°C. După adăugare, soluția cafenie s-a lăsat să se încălzească lent la temperatura camerei și s-a agitat la temperatura camerei timp de 2 ore. Reacția s-a stins cu grijă prin adăugarea soluției saturate de $NaHCO_3$ la 0°C, și amestecul s-a agitat la temperatura camerei timp de 15 minute. Amestecul s-a filtrat prin celită, iar reziduul de pe filtru s-a spălat de două ori cu eter și DCM (1:1). După ce straturile s-au separat, substanțele organice s-au combinat și s-au concentrat in vid, iar reziduul s-a purificat prin cromatografie în coloană pe silicagel cu 0-50% EtOAc/hexan pentru a obține **99-B**. **1H -RMN** (400 MHz, Cloroform- d) δ 5,06 (dt, $J = 48,6, 2,6$ Hz, 1H), 4,73 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 4,42 (d, $J = 61,8$ Hz, 1H), 3,81 (d, $J = 48,2$ Hz, 1H), 3,73 (d, $J = 1,6$ Hz, 3H), 2,74 (dd, $J = 9,4, 4,4$ Hz, 1H), 2,38 (ddt, $J = 13,5, 4,5, 2,5$ Hz, 1H), 2,18-2,06 (m, 1H), 1,99 (dt, $J = 10,2, 2,4$ Hz, 1H), 1,58 (s, 1H), 1,42 (d, $J = 25,5$ Hz, 9H). **CLSM-IEP $^+$** (m/z): $[M+H]^+$ calculat pentru $C_{14}H_{21}NO_4$: 267,15; găsit: 267,65.

Etapă 2

- Un amestec format din **99-B** (675 mg, 2,506 mmol) și 20% de $Pd(OH)_2/C$ (500 mg) în EtOH (50 mL) s-a agitat în atmosferă de H_2 . Amestecul s-a filtrat prin Celită și filtratul s-a concentrat pentru a se obține **99-C**. **1H -RMN** (400 MHz, Cloroform- d) δ 4,23-3,99 (m, 1H), 3,77-3,64 (m, 4H), 2,55 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 2,14-1,86 (m, 3H), 1,42 (d, $J = 24,2$ Hz, 9H), 0,96 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 0,85 (ddd, $J = 12,5, 4,8, 2,4$ Hz, 1H). **CLSM-IEP $^+$** (m/z): $[M+H]^+$ calculat pentru $C_{14}H_{23}NO_4$: 269,16; găsit: 269,69.

Etapă 3

- 99-C** (670 mg, 2,488 mmol) în THF (20 mL) s-a agitat la 0°C cu adăugarea $LiBH_4$ 2,0 M în THF (3,7 mL, 7,46 mmol). Amestecul s-a încălzit la temperatura camerei și s-a agitat timp de 4 ore. Amestecul de reacție s-a stins cu gheață și s-a diluat cu EtOAc și soluție saturată de NH_4Cl (puțină evoluție H_2). După ce cele două faze s-au separat, fracțiunea organică s-a spălat cu soluție

de sare, s-a uscat (Na_2SO_4) și s-a concentrat. Alcoolul brut **99-D** s-a utilizat ca atare în etapa următoare. **CLSM-IEP⁺** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculat pentru $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{NO}_3$: 241,17; găsit: 241,76.

Etapele 4 și 5

- 5 Etapele 4 și 5 s-au efectuat utilizând proceduri similare cu cele din Exemplul **41** pentru a se obține **99-F**. **CLSM-IEP⁺** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculat pentru $\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$: 240,18; găsit: 241,2.

Etapele 6, 7 și 8

Etapele 6, 7 și 8 s-au efectuat utilizând proceduri similare cu cele descrise în Exemplul **41** pentru a obține **99-G**. **CLSM-IEP⁺** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculat pentru $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5$: 422,18; găsit: 423,21.

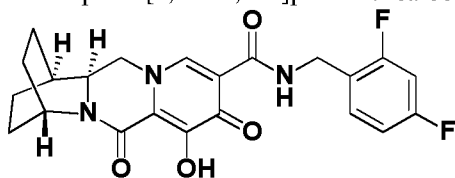
- 10 Etapele 9, 10 și 11

Etapele rămase s-au efectuat utilizând proceduri similare cu Exemplul **41** pentru a obține compusul **99**. **¹H-RMN** (400 MHz, Cloroform- d) δ 11,71 (s, 1H), 10,36 (t, $J = 5,7$ Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 6,63 (t, $J = 8,1$ Hz, 2H), 4,63 (t, $J = 5,4$ Hz, 3H), 4,12 (dd, $J = 12,3, 3,5$ Hz, 1H), 3,83 (t, $J = 12,3$ Hz, 1H), 3,67 (dd, $J = 12,3, 3,4$ Hz, 1H), 2,64-2,52 (m, 1H), 2,30 (DDQ, $J = 10,5, 7,2, 3,6$ Hz, 1H), 2,13 (td, $J = 12,1, 4,4$ Hz, 1H), 1,82-1,63 (m, 2H), 1,24 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 1,04 (d, $J = 6,9$ Hz, 4H), 0,90 la 0,79 (m, 1H). **¹⁹F- RMN** (376 MHz, Cloroform- d) δ -109,20 (ddd, $J = 15,0, 8,8, 6,2$ Hz), -112,03 (t, $J = 7,0$ Hz). **CLSM-IEP⁺** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculat pentru $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4$: 447,14; găsit: 448,32.

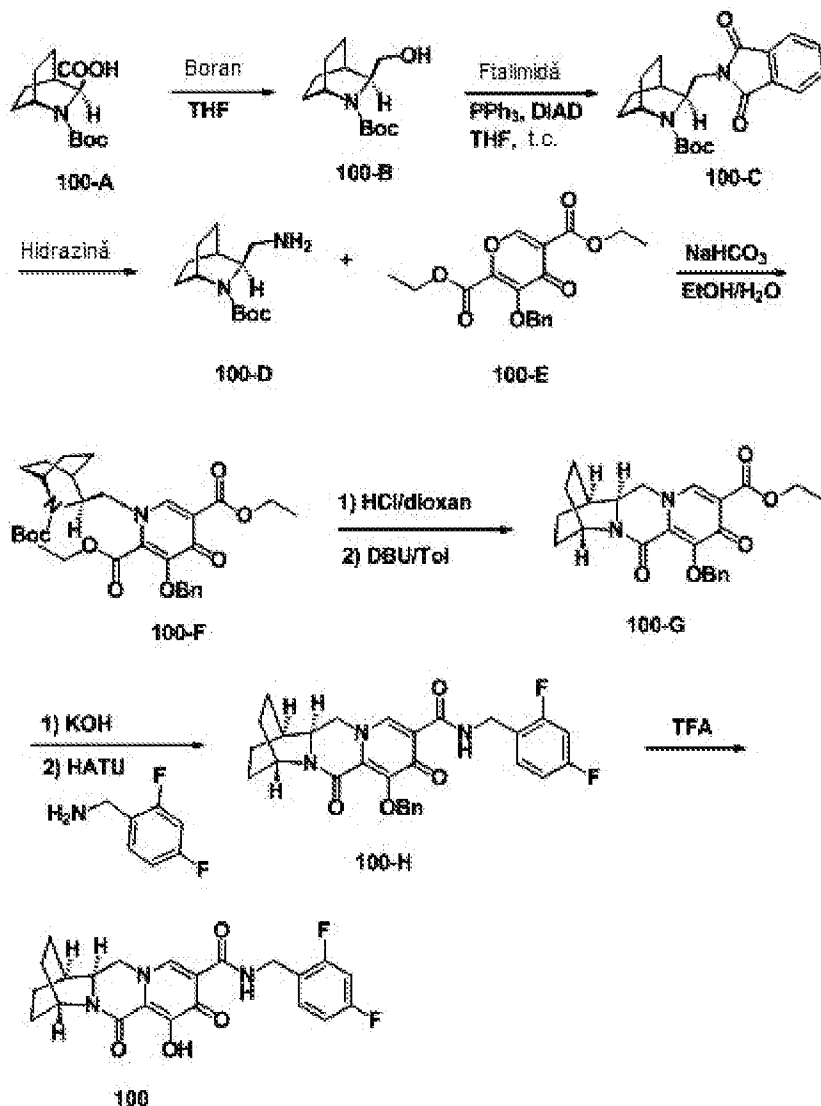
Exemplul 100

- 20 Obținerea Compusului **100**

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



100



Etapă 1

Un balon cu fund rotund de 100 mL a fost încărcat cu **100-A** (2,0 g, 7,8 mmol) în THF (20 mL). Amestecul de reacție s-a răcit la 0°C. Sulfură de borandimetil (2 N în THF, 17,6 mL)

- 5 s-a adăugat încet. Apoi amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei peste noapte. Amestecul de reacție s-a răcit din nou la 0°C. Metanol (8 mL) s-a adăugat prin picurare pentru a stinge reacția. După concentrare, reziduul s-a purificat prin CombiFlash (coloană de 40 g, cartuș s-a utilizat) utilizând hexan-EA ca eluenți pentru a se obține **100-B**. CLSM-IEP⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ găsit: 242.

10 Etapă 2

Un balon cu fund rotund de 100 mL a fost încărcat cu **100-B** (1,8 g, 7,4 mmol), trifenilfosfină (4,3 g, 16,2 mmol) și ftalimidă (1,8 g, 12,2 mmol) în THF (30 mL). Apoi amestecul de reacție s-a răcit la 0°C cu agitare. DIAD (3,2 mL, 16,2 mmol) s-a adăugat încet la amestecul de reacție. Amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei peste noapte. După concentrare, reziduul s-a purificat prin CombiFlash (coloană de 80 g, cartuș s-a utilizat) utilizând hexan-EA ca eluenți pentru a se obține **100-C**. CLSM-IEP⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ găsit: 371.

Etapă 3

La o soluție de **100-C** (2,5 g, 6,8 mmol) în EtOH (50 mL) s-a adăugat monohidrat de hidrazină (1,7 mL). Amestecul de reacție s-a încălzit la 70°C cu agitare timp de 3 ore. După filtrare pentru îndepărtarea solidului, filtratul s-a concentrat pentru a produce **100-D**.

20

CLSM-IEP⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ găsit: 241.

Etapă 4

Un balon cu fund rotund de 100 mL a fost încărcat cu **100-D** (1,6 g, 6,7 mmol) și **100-E** (2,3 g, 6,7 mmol) în etanol (30 mL). Bicarbonat de sodiu (1,2 g, 1,4 mmol) în apă (30 mL) s-a

adăugat la amestecul de reacție. Apoi amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei peste noapte. Amestecul s-a diluat cu EA (200 mL) și s-a spălat cu apă (x 2). Frațiunile apoase s-au extras cu EA (1 x), iar fracțiunile organice s-au combinat, s-au uscat (Na_2SO_4) și s-au concentrat. **100-F** brut s-a utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară. **CLSM- IEP⁺** (m/z):

5 $[\text{M}+\text{H}]^+$ găsit: 569.

Etapă 5

10 Un balon cu fund rotund de 100 mL a fost încărcat cu **100-F** (3,7 g, 6,5 mmol) în HCl 4 N/dioxan (38 mL). Apoi amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei timp de 1 oră. După concentrare s-a obținut 3,2 g de intermediar. Intermediarul și DBU (5,1 g, 33,8 mmol) s-au dizolvat în toluen (100 mL). Amestecul de reacție s-a încălzit la 1100°C cu agitare timp de 1 oră. După concentrare, reziduul s-a purificat prin CombiFlash (coloană de 80 g, cartuş s-a utilizat) utilizând hexan-EA ca eluenți pentru a se obține **100-G**. **CLSM-IEP⁺** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ găsit: 423.

Etapă 6

15 Un balon cu fund rotund de 100 mL a fost încărcat cu **100-G** (2,0 g, 4,7 mmol) în THF (20 mL) și metanol (20 mL). KOH 1 N (18,9 mL) s-a adăugat la amestecul de reacție. Apoi amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei timp de 1 oră. Amestecul de reacție s-a acidulat prin adăugarea HCl 1 N (18,9 mL). După concentrare, reziduul s-a coevaporat cu toluen (3 x). Acidul brut (0,28 g, 0,72 mmol), 2, 4-difluorbenzilamina (0,2 g, 1,44 mmol), N,N-diizopropiletilamina (DIPEA) (0,47 g, 3,6 mmol) și HATU (0,55 g, 1,44 mmol) s-au dizolvat în DCM (20 mL). Amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei timp de 2 ore. Amestecul s-a diluat cu EA (100 mL) și s-a spălat cu NaHCO_3 saturat (2x), NH_4Cl (2x) saturat și s-a uscat pe Na_2SO_4 . După concentrare, produsul brut s-a purificat prin cromatografie în coloană pe silicagel cu hexan-EtOAc pentru a se obține **100-H**. **CLSM-IEP⁺** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ găsit: 520.

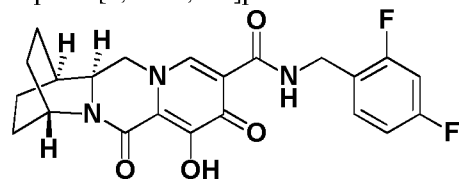
Etapă 7

25 Un balon cu fund rotund de 50 mL a fost încărcat cu **100-H** (0,36 g, 0,69 mmol) în TFA (5 mL). Amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei timp de 30 de minute. După concentrare, produsul brut s-a purificat prin cromatografie în coloană pe silicagel cu EtOAc-MeOH pentru a obține compusul **100**. **¹H-RMN** (400 MHz, Cloroform-d) δ 12,25 (m, 1H), 10,47 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,58-7,29 (m, 1H), 6,98-6,50 (m, 2H), 4,62 (dd, $J = 14,8, 4,9$ Hz, 3H), 4,22 (t, $J = 12,2$ Hz, 1H), 4,14-4,07 (m, 1H), 3,96 (dd, $J = 12,2, 3,1$ Hz, 1H), 2,26-1,44 (m, 9H). **¹⁹F-RMN** (376 MHz, Cloroform-d) δ -112,38 (t, $J = 7,7$ Hz), -114,78 (q, $J = 8,5$ Hz). **CLSM-IEP⁺** (m/z): găsit: 430.

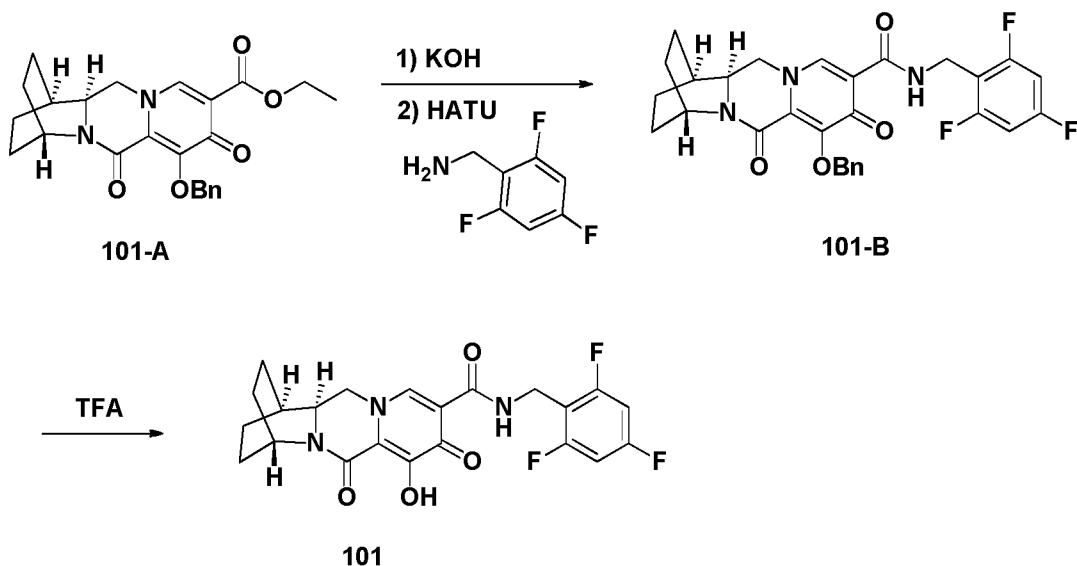
Exemplul 101

Obținerea Compusului **101**

35 (1R,4R,12aS)-7-hidroxi-6,8-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobenzil)-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahidro-1,4-etanodipirido[1,2-a:1',2'-d]pirazin-9-carboxamidă



101

Etapă 1

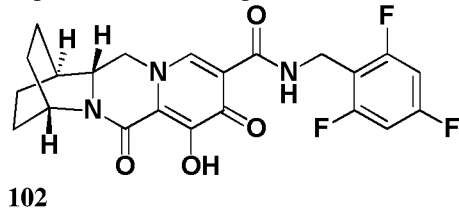
Un balon cu fund rotund de 100 mL a fost încărcat cu **101-A** (0,3 g, 0,72 mmol) în THF (2 mL) și MeOH (2 mL). KOH 1 N (2,1 mL) s-a adăugat la amestecul de reacție. Apoi amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei timp de 1 oră. Amestecul de reacție s-a acidulat prin adăugarea HCl 1 N (2,1 mL). După concentrare, rezidul s-a coevaporat cu toluen (3 x). Acidul brut (0,72 mmol), 2, 4, 6-trifluorobenzilamina (0,23 g, 1,44 mmol), N,N-diizopropiletilamina (DIPEA) (0,47 g, 3,6 mmol) și HATU (0,55 g, 1,44 mmol) s-au dizolvat în DCM (20 mL). Amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei timp de 2 ore. Amestecul s-a diluat cu EA (100 mL) și s-a spălat cu NaHCO₃ saturat (2x), NH₄Cl saturat (2x) și s-a uscat pe Na₂SO₄. După concentrare, produsul brut s-a purificat prin cromatografie în coloană pe silicagel cu hexan-EtOAc pentru a se obține **101-B**. CLSM-IEP⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ găsit: 538.

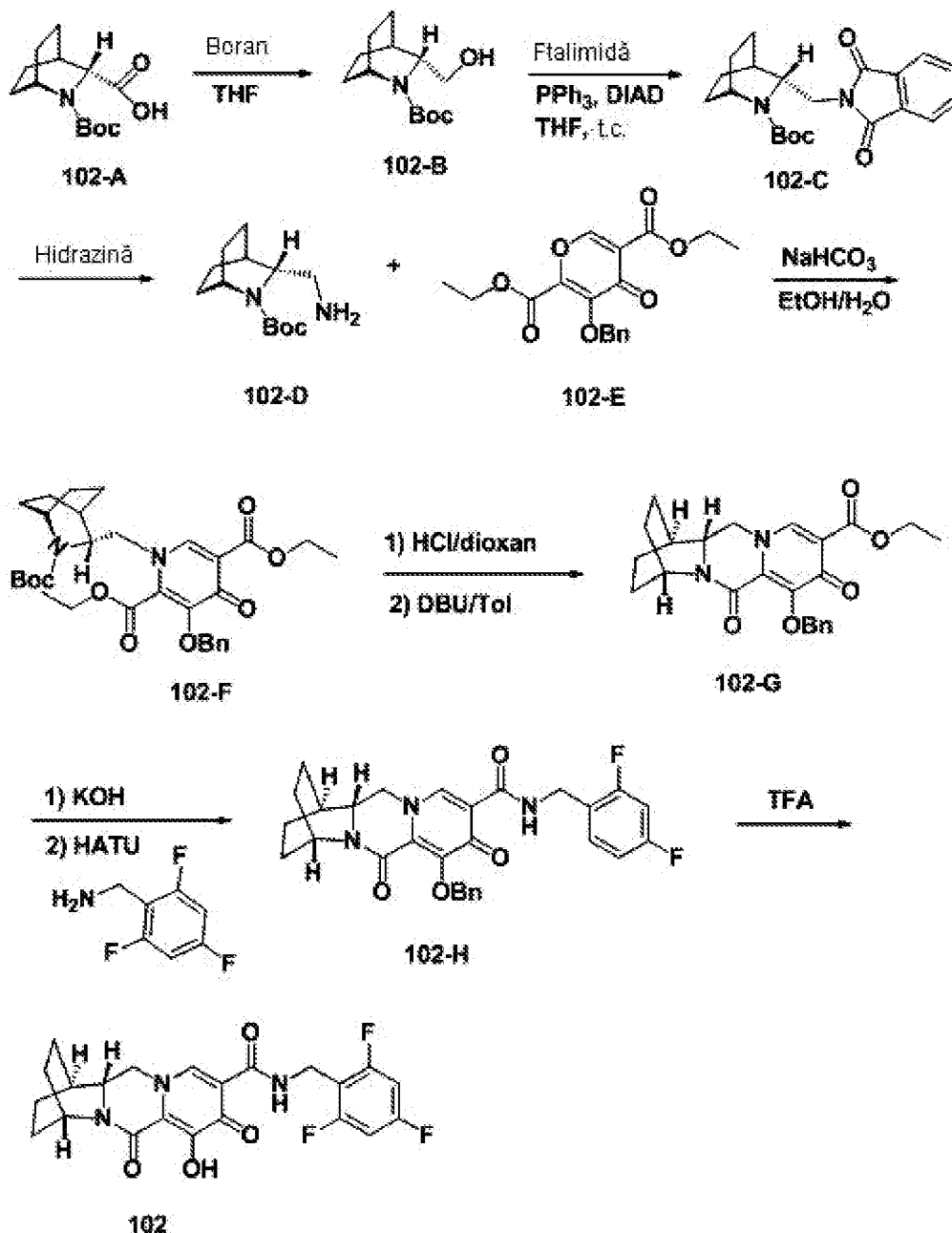
Etapă 2

Un balon cu fund rotund de 50 mL a fost încărcat cu **101-B** (0,36 g, 0,67 mmol) în TFA (5 mL). Amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei timp de 30 minute. După concentrare, produsul brut s-a purificat prin cromatografie în coloană pe silicagel cu EtOAc-MeOH pentru a obține compusul **101**. ¹H-RMN (400 MHz, Cloroform-d) δ 12,11 (s, 1H), 10,40 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 6,91-6,39 (m, 2H), 4,62 (ddd, *J* = 25,0, 6,5, 2,8 Hz, 3H), 4,21 (t, *J* = 12,2 Hz, 1H), 4,09 (dd, *J* = 12,5, 3,0 Hz, 1H), 3,93 (dd, *J* = 12,2, 3,1 Hz, 1H), 2,35-1,39 (m, 9H). ¹⁹F RMN (376 MHz, Cloroform-d) δ -112,38 (t, *J* = 7,7 Hz), -114,78 (q, *J* = 8,5 Hz). CLSM-IEP⁺ (*m/z*): găsit: 448.

Exemplul 102**Obținerea Compusului 102**

(1*S*,4*S*,12*aR*)-7-hidroxi-6,8-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobenzil)-1,2,3,4,6,8,12,12*a*-octahidro-1,4-etanodipirido[1,2-*a*:1',2'-*d*]pirazin-9-carboxamidă



Etapă 1

Un balon cu fund rotund de 100 mL a fost încărcat cu **102-A** (2,0 g, 7,8 mmol) în THF (20 mL). Amestecul de reacție s-a răcit la 0°C. Sulfură de borandimetil (2 N în THF, 17,6 mL) s-a adăugat încet. Apoi amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei peste noapte. Amestecul de reacție s-a răcit din nou la 0°C. Metanol (8 mL) s-a adăugat prin picurare pentru a stinge reacția. După concentrare, reziduul s-a purificat prin CombiFlash (coloană de 40 g, cartuș s-a utilizat) utilizând hexan-EA ca eluenți pentru a se obține **102-B**. CLSM-IEP⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ găsit: 242.

10 Etapă 2

Un balon cu fund rotund de 100 mL a fost încărcat cu **102-B** (1,8 g, 7,4 mmol), trifenilfosfină (4,3 g, 16,2 mmol) și ftalimidă (1,8 g, 12,2 mmol) în THF (30 mL). Apoi amestecul de reacție s-a răcit la 0°C cu agitare. DIAD (3,2 mL, 16,2 mmol) s-a adăugat încet la amestecul de reacție. Amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei peste noapte. După concentrare, reziduul s-a purificat prin CombiFlash (coloană de 80 g, cartuș s-a utilizat) utilizând hexan-EA ca eluenți pentru a se obține **102-C**. CLSM-IEP⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ găsit: 371.

Etapă 3

La o soluție de **102-C** (2,5 g, 6,8 mmol) în EtOH (50 mL) s-a adăugat monohidrat de hidrazină (1,7 mL). Amestecul de reacție s-a încălzit la 70°C cu agitare timp de 3 ore. După filtrare pentru îndepărtarea solidului, filtratul s-a concentrat pentru a produce **102-D**. **CLSM-IEP⁺** (*m/z*): [M+H]⁺ găsit: 241.

5 Etapă 4

Un balon cu fund rotund de 100 mL a fost încărcat cu **102-D** (1,6 g, 6,7 mmol) și **102-E** (2,3 g, 6,7 mmol) în etanol (30 mL). Bicarbonat de sodiu (1,2 g, 1,4 mmol) în apă (30 mL) s-a adăugat la amestecul de reacție. Apoi amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei peste noapte. Amestecul s-a diluat cu EA (200 mL) și s-a spălat cu apă (x 2). Frațiunile apoase s-au extras cu EA (1 x), iar fracțiunile organice s-au combinat, s-au uscat (Na₂SO₄) și s-au concentrat. **102-F** brut s-a utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară. **CLSM-IEP⁺** (*m/z*): [M+H]⁺ găsit: 569.

10 Etapă 5

Un balon cu fund rotund de 100 mL a fost încărcat cu **102-F** (3,7 g, 6,5 mmol) în HCl 4 N/dioxan (38 mL). Apoi amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei timp de 1 oră. După concentrare s-a obținut 3,2 g de intermediar. Intermediarul și DBU (5,1 g, 33,8 mmol) s-au dizolvat în toluen (100 mL). Amestecul de reacție s-a încălzit la 110°C cu agitare timp de 1 oră. După concentrare, reziduul s-a purificat prin CombiFlash (coloană de 80 g, cartuş s-a utilizat) utilizând hexan-EA ca eluenți pentru a se obține **102-G**. **CLSM-IEP⁺** (*m/z*): [M+H]⁺ găsit: 423.

20 Etapă 6

Un balon cu fund rotund de 100 mL a fost încărcat cu **102-G** (0,3 g, 0,72 mmol) în THF (2 mL) și MeOH (2 mL). KOH 1 N (2,1 mL) s-a adăugat la amestecul de reacție. Apoi amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei timp de 1 oră. Amestecul de reacție s-a acidulat prin adăugarea HCl 1 N (2,1 mL). După concentrare, reziduul s-a coevaporat cu toluen (3x). Acidul brut (0,72 mmol), 2, 4, 6-trifluorobenzilamina (0,23 g, 1,44 mmol), N,N-diizopropiletilamina (DIPEA) (0,47 g, 3,6 mmol) și HATU (0,55 g, 1,44 mmol) s-au dizolvat în DCM (20 mL). Amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei timp de 2 ore. Amestecul s-a diluat cu EA (100 mL) și s-a spălat cu NaHCO₃ saturat (2x), NH₄Cl saturat (2x) și s-a uscat pe Na₂SO₄. După concentrare, produsul brut s-a purificat prin cromatografie în coloană pe silicagel cu hexan-EtOAc pentru a se obține **102-H**. **CLSM-IEP⁺** (*m/z*): [M+H]⁺ găsit: 538.

30 Etapă 7

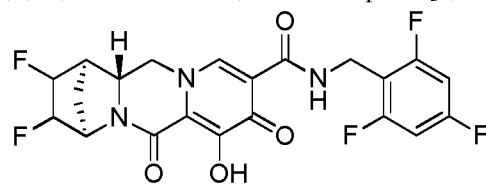
Un balon cu fund rotund de 50 mL a fost încărcat cu **102-H** (0,36 g, 0,67 mmol) în TFA (5 mL). Amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei timp de 30 de minute. După concentrare, produsul brut s-a purificat prin cromatografie în coloană pe silicagel cu EtOAc-MeOH pentru a obține compusul **102**. ¹H-RMN (400 MHz, Cloroform-d) δ 12,13 (s, 1H), 10,40 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 6,64 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 4,89-4,41 (m, 3H), 4,22 (t, J = 12,2 Hz, 1H), 4,09 (dd, J = 12,3, 3,1 Hz, 1H), 3,95 (dd, J = 12,1, 4,1 Hz, 1H), 2,45-1,60 (m, 9H). ¹⁹F-RMN (376 MHz, Cloroform-d) δ -109,26 (ddd, J = 15,1, 8,8, 6,3 Hz), -111,99 (t, J = 6,9 Hz). **CLSM-IEP⁺** (*m/z*): găsit: 448.

40

Exemplul 103

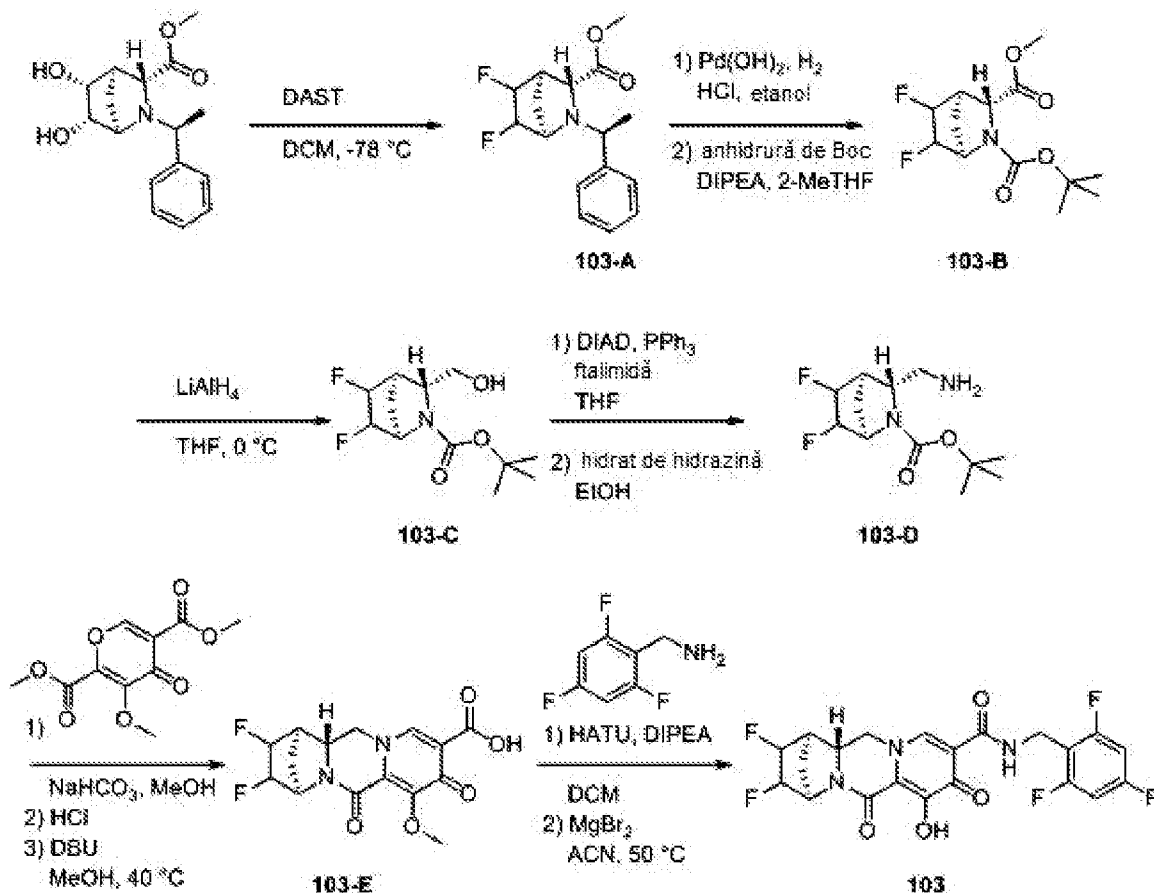
Obținerea Compusului **103**

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



45

103



Etapa 1

- O soluție de (1R,3R,4R,5R,6S)-metil 5,6-dihidroxi-2-((S)-1-feniletil)-2-azabiclo[2.2.1]heptan-3-carboxilat (2,0 g, 6,9 mmol) în DCM (27 mL) s-a răcit la -78°C într-o baie de gheață uscată/acetona. La această soluție s-a adăugat DAST (2,18 mL, 16,48 mmol) printr-o pipetă cu canulă din plastic. Soluția s-a agitat la -78°C timp de 30 de minute, după care s-a îndepărtat din baie, s-a lăsat să se încălzească lent la temperatura camerei și s-a agitat la temperatura camerei timp de o oră. Reacția s-a stins prin adăugarea lentă a amestecului de reacție la o soluție sub agitare de bicarbonat de sodiu saturat (150 mL) prin intermediul pipetei cu canulă din plastic. Straturile s-au separat și stratul apos s-a extras din nou cu diclorometan. Straturile organice combinate s-au uscat pe sulfat de magneziu, s-au filtrat și s-au concentrat in vid. Produsul brut s-a purificat prin cromatografie pe silicagel (7-28% acetat de etil/hexan) pentru a obține **103-A**. ¹H-RMN (400 MHz, Cloroform-d) δ 7,43-7,16 (m, 5H), 5,01-4,60 (m, 2H), 3,85 (q, J = 7,1, 6,6 Hz, 1H), 3,55 (s, 2H), 3,53-3,42 (m, 2H), 2,76 (dq, J = 5,1, 2,0 Hz, 1H), 2,19-2,07 (m, 1H), 2,03-1,88 (m, 1H), 1,39 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

Etapele 2 și 3

- La o soluție de **103-A** (0,96 g, 3,24 mmol) în etanol (36,01 mL) și HCl-etanol 1,25M (4,09 mL) s-a adăugat 20% de PdOH/C (1,14 g, 1,62 mmol), suspensia s-a agitat într-o atmosferă de hidrogen timp de 22 de ore. După filtrarea prin Celită, reziduul de pe filtru s-a spălat cu EtOH, filtratul s-a concentrat în vid până la uscare pentru a se obține produsul deprotejat brut, care s-a presupus a fi 3,24 mmol pentru etapa următoare. **CLSM-IEP⁺** (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₈H₁₂F₂NO₂: 192,08; găsit: 192,110.

- La reziduul brut (0,62 g, 3,24 mmol) și bicarbonat de di-terț-butil (1,06 g, 4,86 mmol) în 2-metiltetrahidrofuran (32,43 mL) s-a adăugat N,N-diizopropiletilamină (0,56 mL, 0 mol). După completare, amestecul de reacție s-a diluat cu apă, s-a extras cu EtOAc (2x) și fracțiunile organice s-au spălat cu apă, s-au combinat, s-au uscat (Na₂SO₄) și s-au concentrat. Reziduul s-a purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (0-55% EtOAc/Hexani) pentru a se obține **103-B**. ¹H-RMN (400 MHz, Cloroform-d) δ 5,12-5,01 (m, 1H), 4,92 (s, 1H), 4,49 (s, 1H), 4,14 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,91 (s, 1H), 2,24-1,98 (m, 2H), 1,47 (s, 5H), 1,38 (s, 5H). **CLSM-IEP⁺** (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₁₃H₂₀F₂NO₄: 292,13; găsit: 291,75.

Etapă 4

O soluție de **103-B** (0,68 g, 2,33 mmol) în THF (15 mL) s-a agitat într-o baie de gheață cu adăugarea LiBH_4 1,0 M în THF (4,65 mL) și amestecul rezultat s-a agitat la 0°C timp de 30 de minute, moment în care reacția s-a dovedit a fi completă prin CSS. Amestecul de reacție s-a tratat cu grijă cu apă (0,3 mL), apoi cu NaOH (~15%, 3,5M, 0,3 mL), apoi în final cu apă suplimentară (0,9 mL). Amestecul s-a agitat la temperatura camerei timp de 15 minute, iar precipitatul format s-a filtrat, s-a spălat cu eter dietilic și supernatantul s-a concentrat pentru a produce **103-C**. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, Cloroform-d) δ 4,83 (s, 1H), 4,56 (d, $J = 10,5$ Hz, 1H), 4,37 (s, 1H), 3,78-3,47 (m, 3H), 2,76 (s, 1H), 2,36-2,18 (m, 1H), 2,17-1,98 (m, 1H), 1,55 (s, 1H), 1,48 (s, 9H).

Etapele 5 și 6

Un amestec format din **103-C** (0,59 g, 2,25 mmol), ftalimidă (0,53 g, 3,6 mmol) și trifenilfosfină (1,3 g, 4,95 mmol) în THF (11 mL) s-a răcit într-o baie de gheață. Azodicarboxilat de diizopropil (0,97 mL, 4,95 mmol) s-a adăugat. Amestecul s-a încălzit apoi până la temperatura camerei și s-a agitat timp de 14 ore și apoi s-a concentrat in vid. Reziduul s-a dizolvat în eter, s-a agitat timp de 1 oră, apoi solidele s-au filtrat și filtratul s-a concentrat. Reziduul s-a purificat prin cromatografie în coloană pe silice (10-31-91% EtOAc/hexan) pentru a produce compusul amino protejat (presupus 2,25 mmol de produs). **CLSM-IEP⁺** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculat pentru $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_4$: 393,15; găsit: 392,77.

O soluție de compus amino protejat (0,88 g, 2,25 mmol) și hidrat de hidrazină (0,46 mL, 9,52 mmol) în etanol (22 mL) s-a agitat la 60°C timp de 2 ore. Amestecul de reacție s-a răcit într-o baie de gheață, eter (10 mL) s-a adăugat și amestecul s-a agitat timp de 30 de min. Solidul format s-a îndepărtat prin filtrare și filtratul s-a concentrat în vid până la uscare pentru a se obține **103-D**. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, Cloroform-d) δ 5,17-4,61 (m, 2H), 4,37 (s, 1H), 3,80 (s, 1H), 3,11-2,77 (m, 1H), 2,01 (s, 2H), 1,87 (s, 1H), 1,83 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,30 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 1,27 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H). **CLSM-IEP⁺** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculat pentru $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2$: 263,15; găsit: 262,86.

Etapele 7, 8 și 9

Compusul **103** a fost obținut într-o manieră similară cu compusul **60** utilizând **103-D** în loc de **41-E** și utilizând (2,4,6-trifluorofenil)metanamină în loc de (2,3-diclorofenil)metanamină. Un singur diastereomer a rezultat. Stereochimia atomilor de fluor este necunoscută. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, Cloroform-d) δ 8,08 (s, 1H), 6,46-6,27 (m, 2H), 4,95 (d, $J = 53,5$ Hz, 1H), 4,65 (d, $J = 54,9$ Hz, 1H), 4,45 (s, 1H), 4,33 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,84 (t, $J = 3,6$ Hz, 2H), 2,75 (s, 1H), 2,28 (p, $J = 1,9$ Hz, 2H), 2,20 (s, 1H), 1,91 (dd, $J = 33,3, 15,2$ Hz, 1H), 0,95 (s, 1H). **CLSM-IEP⁺** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculat pentru $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{F}_5\text{N}_3\text{O}_4$: 470,11; găsit: 470,13.

ANALIZA ANTIVIRALĂExemplul 104Analizele antivirale în celule MT4

Pentru analiza antivirală utilizând celule MT4, 0,4 μL de concentrație de test 189X a compusului diluat în serie de 3 ori în DMSO s-au adăugat la 40 μL de mediu de creștere celulară (RPMI 1640, 10% FBS, 1% penicilină/streptomicină, 1% L-glutamină, 1% HEPES) în fiecare godeu al plășetelor analitice cu 384 de godeuri (10 concentrații) în patru exemplare.

1 mL de alicote de celule MT4 2×10^6 sunt pre-infectate timp de 1 și 3 ore, respectiv, la temperatura de 37°C cu 25 μL (MT4) sau de oricare mediu de creștere celulară (infestat simulat) sau o diluție proaspătă 1:250 de o soluție-mamă ABI concentrată de HIV-IIIb (0,004 m.o.i. pentru celule MT4). Celulele infectate și neinfectate sunt diluate în mediu de creștere celulară celulară și 35 μL de 2000 (pentru MT4) de celule se adaugă în fiecare godeu al plășetelor analitice.

Plășetele analitice s-au incubat apoi într-un incubator la temperatura de 37°C. După 5 zile de incubare, 25 μL de reactiv CellTiter-Glo™ concentrat 2X (catalog # G7573, Promega Biosciences, Inc., Madison, WI) s-a adăugat la fiecare godeu al plășetei analitice. Liza celulară s-a realizat prin incubarea la temperatura camerei timp de 2-3 minute, iar apoi chemiluminiscența s-a citit cu ajutorul cititorului Envision (PerkinElmer).

Compușii prezentei invenții demonstrează activitate antivirală în această analiză astfel cum este prezentat în Tabelul 1 de mai jos. Prin urmare, compușii invenției pot fi utili pentru tratarea proliferării virusului HIV, tratarea SIDA sau întârzierea debutului simptomelor SIDA sau ARC.

Tabelul 1

Numărul compusului	nM in MT-4	
	EC ₅₀	CC ₅₀
1	2,6	5819
2	2,2	3111
3	2,0	38446
4	14,8	45769
5	8,1	10452
6	5,3	53192
7	3,5	15610
8	2,5	13948
9	5,1	13451
10	6,1	3670
11	4,9	10274
12	5,9	3337
13	46,0	12666
14	65,5	4939
15	2,2	16268
16	1,5	13633
17	5,9	6613
18	4,1	10263
19	2,8	38690
20	3,3	27990
21	38,3	13010
22	64,3	4433
23	2,3	13444
24	6,1	12074
25	26,2	5233
26	10,3	8836
27	4,4	8751
28	15,6	18687
29	13,9	9446
30	4,0	6828
31	9,0	4525
32	14,0	4684
33	43,5	3971
34	422,1	3585
35	157,0	15546
36	7,6	11424
37	10,2	19486
38	1,7	10223
39	3,6	12174
40	2,4	9560
41	2,1	15675
42	2,5	3544
43	6,9	10321
44	2,3	9869
45	2,4	15765
46	2,6	19295
47	1,9	11301
48	2,7	13967
49	33,3	52219
50/51 (amestec racemic)	1,9	37173
52	15,0	12943

MD 4754 B1 2021.05.31

106

Numărul compusului	nM in MT-4	
	EC ₅₀	CC ₅₀
53	14,3	3347
54	15,6	3236
55	1,5	11100
56	3,1	17238
57	2,3	11751
58	1,5	7694
59	3,1	22200
60	2,1	3308
61	1,8	25881
62	9,2	3492
63	2,5	3164
64	3,5	3332
65	2,4	2508
66	9,4	11848
67	10,7	2981
68	2,7	4175
69	1,9	4767
70	5,1	8413
71	2,6	4660
72	4,3	6255
73	1,8	9194
74	29,3	4340
75	2,8	5292
76	17,8	34581
77	5,6	10145
78	5,6	3198
79	3,4	12092
80	4,6	5045
81	1,9	12298
82	2,9	30434
83	1,9	27501
84	2,9	9727
85	2,0	10378
86	2,3	22405
88	2,9	3230
89	8,4	4629
90	5,7	8086
91	5,0	7183
92	18,6	4553
93	2,2	6158
94	11,5	51173
96	2,6	26586
97	2,1	17341
98	2,4	17947
99	2,0	8475
100	2,2	11580
101	2,1	11585
102	2,3	12042
103	10,3	35127

Exemplul 105**Analiza activării PXR-ului uman**

- 5 Analiza Genei Reporter a Luciferazei. O linie de celule tumorale transformate stabil (DPX2) s-a placat pe planșete de microtitrare cu 96 de godeuri. Celulele DPX2 adăpostesc gena PXR-ului uman (NR1Y2) și o genă reporter a luciferazei legată de doi promotori identificați în
- 10 gena CYP3A4 umană, și anume XREM și PXRE. Celulele s-au tratat cu șase concentrații ale fiecărui compus (0,15 ~ 50 μM) și incubate timp de 24 de ore. Numărul de celule viabile s-a determinat și activitatea genei reporter s-a analizat. Grupul de control pozitiv: Rifampicină la 6 concentrații (0,1 ~ 20 μM). % E_{max} față de inducerea multiplă maximă cu 10 sau 20 μM de RIF a fost calculată pentru test-compuși conform următoarei ecuații care se ajustează pentru fondul DMSO: % E_{max} = (inducție multiplă – 1)/(inducția multiplă maximă prin RIF – 1) x 100%.

Tabelul 2

Numărul compusului	% E _{max} la 15 μM
2	4,5
3	7,5
4	3
5	32
6	0
7	6
8	7
9	7
10	19
15	20
16	17
17	7
18	4
19	2
20	2
23	45
28	6
29	3
32	14
33	17
36	3
37	2
38	7
39	6
40	0
41	11,5
42	21
43	18
44	4
45	19
46	34
47	11
48	5
54	2
55	24
56	3
57	3
58	1
59	4
60	3
61	1
63	13
64	8

Numărul compusului	% E _{max} la 15 μ M
66	0
67	0
68	6
69	5
70	10
71	3
72	4
73	7
75	0
77	11
79	0
80	2
81	1
82	1
83	1
84	21
85	77
86	30
88	27
89	5
90	11
91	3
92	3
93	9
96	11
97	9
98	0
99	17
100	45
102	123
103	0

Exemplul 106**Analiza inhibării OCT2**

5 Inhibarea dependentă de doză a captării OCT2 mediate a unui substrat model ^{14}C -tetraetilamoniu (TEA) de către test-compuşii a fost studiată în celule MDCKII OCT2- transfectate de tip sălbatic la 7 concentrații de la 0,014 μM până la 10 μM .

10 Celulele MDCKII s-au menținut în mediu esențial minim (MEM) cu 1% de Pen/Strep, 10% de ser bovin fetal și 0,25 mg/mL de higromicină B într-un incubator la temperatura de 37°C, 90% umiditate și 5% de CO_2 . Cu 24 de ore înainte de analiză, medii conținând butirat de sodiu 5 mM s-au adăugat la celulele MDCKII din flacoane, iar celulele s-au crescut până la 80-90% confluență. În ziua analizei, celulele s-au tripsinizat și resuspendat în tampon Krebs-Henseleit (KHB), pH 7,4 la 5×10^6 milioane de celule/mL. Celulele s-au preincubat timp de 15 minute în planșeta analitică înainte de adăugarea test-compusului sau substratului.

15 Test-compuşii s-au diluat în serie în DMSO și apoi s-au introdus (2 μL) în 0,4 mL de tampon KHB conținând celule OCT2-transfectate sau de tip sălbatic și s-au incubat timp de 10 minute. Analiza a fost inițiată cu adăugarea a 0,1 mL de 100 μM ^{14}C -TEA în tampon KHB (20 μM concentrație finală după amestecare). Concentrația TEA se bazează pe K_m . După 10 minute de incubare, amestecul pentru analiză s-a stins prin adăugarea a 0,5 mL de tampon 1X PBS rece ca gheața. Probele s-au centrifugat apoi la 1000 rpm timp de 5 minute și supernatanții s-au îndepărtat.

20 Etapele de spălare s-au repetat de patru ori cu PBS rece ca gheața. În final, peletele de celule s-au lizat cu NaOH 0,2 N și s-au lăsat să stea la temperatura camerei timp de cel puțin 30 de minute pentru a asigura liza completă. Probele s-au numărat apoi pe un contor de scintilație lichidă și indicii dpm s-au utilizat pentru a efectua următoarele calcule. Inhibarea% s-a calculat după cum urmează: % inhibare = $[1 - \{[\text{OCT2}]_i - [\text{WT}]_{ni}\} / \{[\text{OCT2}]_{ni} [\text{WT}]_{ni}\}] * 100$, unde $[\text{OCT2}]_i$ reprezintă

25 numărul dpm în prezența test-compusului pentru oricare din celulele OCT2, $[\text{OCT2}]_{ni}$ reprezintă

numărul dpm în absența test-compusului pentru celulele OCT2 și $[WT]_{mi}$ reprezintă numărul dpm în absența test-compusului pentru celulele de tip sălbatic, respectiv.

Tabelul 3

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

- 5 Datele din Tabelele 1, 2 și 3 reprezintă o medie după scurgerea unui timp îndelungat a fiecărei analize pentru fiecare compus. Pentru anumiți compuși, multiple analize au fost efectuate pe durata de funcționare a proiectului. Astfel, datele raportate în Tabelele 1, 2 și 3 includ datele raportate în documentele de prioritate, precum și datele din analizele efectuate în perioada de intervenție.

10 Exemplul 107

Analiza farmacocinetică după administrarea orală sau intravenoasă la Câini Beagle

Analiza farmacocinetică a fost efectuată pe diverși test-compuși după administrarea intravenoasă sau orală la câini beagle.

- 15 Pentru analiza farmacocinetică a compușilor administrați intravenos, test-compușii au fost formulați în 5% Etanol, 55% PEG 300 și 40% apă la 0,1 mg/mL pentru infuzie IV. Pentru analiza farmacocinetică a compușilor administrați oral, test-compușii au fost formulați sub formă de suspensie apoasă în 0,1% Tween 20, 0,5% HPMC LV100 în apă distilată la 1 mg/kg.

- 20 Fiecare grup de dozare a constat din 3 câini masculi de rasă beagle neutilizați anterior în experimente. La dozare, animalele au cântărit între 10 până la 13 kg. Animalele au fost ținute înfometate peste noapte înainte de administrarea dozei și până la 4 ore după administrare. Pentru studiile de administrare intravenoasă, test-articolul s-a administrat la animale prin infuzie intravenoasă timp de 30 de min. Viteza infuziei a fost ajustată în funcție de greutatea corporală a fiecărui animal pentru a livra o doză de 0,5 mg/kg. Pentru studiile de administrare orală, test-articolul s-a administrat în funcție de greutatea corporală a fiecărui animal pentru a livra o doză de 1 mg/kg.

- 25 Pentru analiza farmacocinetică a compușilor administrați intravenos, probele de sânge venos seriale (aproximativ 1 mL fiecare) s-au luat de la fiecare animal la 0, 0,250, 0,483, 0,583, 0,750, 1,00, 1,50, 2,00, 4,00, 8,00, 12,0 și 24,0 de ore după administrare. Probele de sânge s-au colectat în tuburi Vacutainer™ conținând EDTA-K2 ca anti-coagulant și s-au plasat imediat pe gheață umedă în așteptarea centrifugării pentru plasmă. O metodă CL/SM/SM s-a utilizat pentru a măsura concentrația test-compusului în plasmă. O alicvotă de 100 μ L de fiecare probă de plasmă s-a adăugat la o plnșetă curată cu 96 godeuri și s-a adăugat 400 μ L de acetonitril rece/soluție-standard internă (ACN)/(ISTD). După precipitarea proteinelor, o alicvotă de 110 μ L de

- supernatant s-a transferat într-o planșetă curată cu 96 de godeuri și s-a diluat cu 300 μL de apă. O alicvotă de 25 μL din soluția de mai sus s-a injectat într-un sistem TSQ Quantum Ultra CL/SM/SM utilizând o coloană CLPÎ Hypersil Gold C₁₈ (50 x 3,0 mm, 5 μm ; Thermo-Hypersil Part # 25105-053030). O pompă binară cu seria Agilent 1200 (P/N G1312A Bin Pump) s-a utilizat pentru eluare și separare și un instrument pentru luarea probelor automat HTS Pal (LEAP Technologies, Carrboro, NC) s-a utilizat pentru injectarea probei. Un spectrometru de masă cuadripolar triplu TSQ Quantum Ultra s-a utilizat în modul de monitorizare a reacției selective (Thermo Finnigan, San Jose, CA). Cromatografia lichidă a fost efectuată utilizând două faze mobile: fază mobilă A a conținut 1% de acetonitril în soluție apoasă de formiat de amoniu 2,5 mM cu pH de 3,0 și faza mobilă B a conținut 90% de acetonitril în formiat de amoniu 10 mM cu pH de 4,6. Analiza farmacocinetică necompartimentală a fost efectuată pe baza datelor concentrație plasmatică-timp. Datele rezultate sunt prezentate în primele trei coloane din Tabelul 4. În Tabelul 4, CL se referă la clearance, care caracterizează viteza cu care medicamentul este eliminat din plasmă. Cu cât mai redus este clearance-ul unui medicament, cu atât mai lungă este perioada de semieliminare din organism. V_{ss} se referă la volumul stabil de distribuție și indică cât de bine un medicament este distribuit în țesuturi. Cu cât mai mare este V_{ss}, cu atât mai lungă este perioada de semieliminare din organism. MRT se referă la timpul mediu de aflare, care este o măsură a timpului mediu în care moleculele există în organism.
- Pentru analiza farmacocinetică a compușilor administrați oral, probe de sânge venos seriale (aproximativ 0,3 mL fiecare) s-au luat de la fiecare animal la intervale de timp de 0, 0,25, 0,50, 1,0, 2,0, 4,0, 6,0, 8,0, 12,0 și 24,0 de ore după administrare. Probele de sânge s-au colectat, s-au preparat și s-au analizat într-un mod similar cu studiile de administrare intravenoasă descrise mai sus. Analiza farmacocinetică necompartimentală a fost efectuată pe baza datelor concentrație plasmatică-timp. Datele rezultate sunt prezentate în ultimele trei coloane din Tabelul 4. În Tabelul 4, F (%) se referă la o biodisponibilitatea orală. C_{max} se referă la concentrația plasmatică maximă a compusului după administrare. ASC se referă la aria de sub curbă și este o măsură a expunerii plasmatice totale a compusului indicat.

Tabelul 4

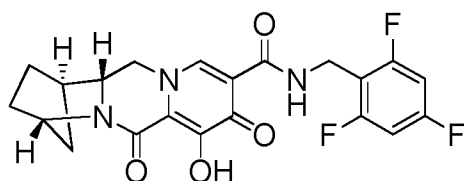
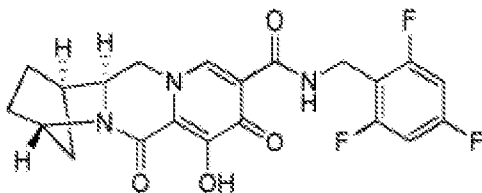
Compusul #	CL (L/oră/kg)	V _{ss} (L/kg)	MRT (oră)	F(%) suspensiei apoase	C _{max} (μM) a suspensiei apoase	ASC ($\mu\text{M}\cdot\text{oră}$) a suspensiei apoase
98	0,047	0,16	3,3	n/a	n/a	n/a
83	0,161	0,38	2,4	n/a	n/a	n/a
55	0,058	0,24	4,2	n/a	n/a	n/a
77	0,300	0,64	2,2	n/a	n/a	n/a
41	0,015	0,11	7,5	10,7	2,4	16,3
42	0,020	0,15	7,1	28,0	4,5	28,6
47	0,014	0,10	7,4	12,6	2,8	20,4
8	0,498	0,87	1,8	n/a	n/a	n/a
7	0,510	1,20	2,3	n/a	n/a	n/a
3	0,047	0,23	4,9	18,7	1,2	9,2
2	0,030	0,20	6,5	40,7	7,8	66,1

(56) Referințe bibliografice citate în descriere:

1. WO 2006/116764 A1 2006.11.02
2. EP 2412709 A1 2012.02.01

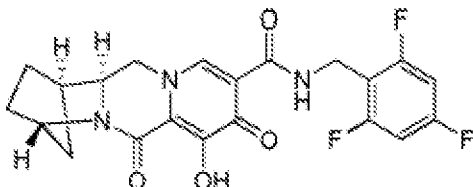
(57) Revendicări:

1. Compus având una din următoarele structuri:



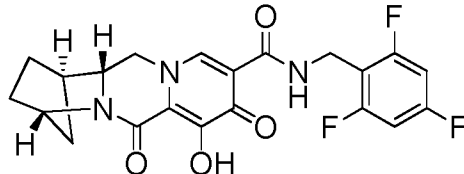
sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

2. Compus, conform revendicării 1, având următoarea structură:



sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

3. Compus, conform revendicării 1, având următoarea structură:



sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

4. Compoziție farmaceutică care cuprinde un compus conform oricărei din revendicările 1-3, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, și un purtător acceptabil farmaceutic, diluant sau excipient.

5. Compoziție farmaceutică, conform revendicării 4, care cuprinde unul sau mai mulți agenți terapeutici suplimentari.

6. Compoziție farmaceutică, conform revendicării 4, care cuprinde:

- (a) un agent terapeutic suplimentar;
- (b) doi agenți terapeutici suplimentari;
- (c) trei agenți terapeutici suplimentari; sau
- (d) patru agenți terapeutici suplimentari.

7. Compoziție farmaceutică, conform revendicării 5 sau revendicării 6, în care unul sau mai mulți agenți terapeutici suplimentari sunt agenți anti-HIV.

8. Compoziție farmaceutică, conform oricărei din revendicările 5-7, în care agentul terapeutic suplimentar sau agenții sunt selectați din grupul constând din inhibitori ai proteazei HIV, inhibitori non-nucleozidici ai revers-transcriptazei HIV, inhibitori nucleozidici ai revers-transcriptazei HIV, inhibitori nucleotidici ai revers-transcriptazei HIV, și combinații ale acestora.

9. Compus sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, conform oricărei din revendicările 1-3 sau o compoziție farmaceutică conform oricărei din revendicările 4-8, pentru utilizare într-o metodă de tratament a unei infecții HIV la un om care are sau cu riscul de a avea infecția.

10. Compus, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau o compoziție farmaceutică, pentru utilizare, conform revendicării 9, în care numita metodă cuprinde administrarea pe cale injectabilă a compusului, sării acceptabile farmaceutic a acestuia, sau compoziției farmaceutice, la un om care are sau cu riscul de a avea infecția.

RAPORT DE DOCUMENTARE

I. Datele de identificare a cererii

(21) Nr. depozit: a 2017 0067 (32) Data de prioritate recunoscută:
2012.12.21; 2013.03.15; 2013.07.12

(22) Data depozit: 2013.12.19 Raport de documentare internațională: ☒ da
(85) Data deschiderii fazei naționale: 2015.07.13
(86) Cerere internațională: PCT/US2013/076367, 2013.12.19
(87) Publicarea cererii internaționale: WO 2014/100323 A1, 2014.06.26
(71) Solicitant: **GILEAD SCIENCES, INC., US**
(54) **Titlul: Compuși policiclici de carbamoilpiridonă și utilizarea lor farmaceutică**

II. Clasificarea obiectului invenției:

(51) **Int.Cl:** *C07D 471/04* (2006.01) *C07D 498/14* (2006.01)
C07D 471/14 (2006.01) *A61K 31/498* (2006.01)
C07D 471/22 (2006.01) *A61K 31/529* (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01) *A61P 31/18* (2006.01)

III. Colecții și Baze de date de brevete cercetate (denumirea, termeni caracteristici, ecuații de căutare reprezentative)

MD - Intern « Documentare Invenții » (inclusiv cereri nepublicate; trunchiere automată stanga/dreapta):

C07D 487/04 C07D 471/04 C07D 471/14 C07D 471/22 C07D 498/14 A61K 31/529 A61K 31/498 A61P 31/18
Policiclic, carbamoilpiridonă, HIV

"Worldwide" - Espacenet, PatSearch:

C07D 487/04 C07D 471/04 C07D 471/14 C07D 471/22 C07D 498/14 A61K 31/529 A61K 31/498 A61P 31/18

Polycyclic carbamoylpyridone compounds, 2,4,6-trifluorobenzyl, methanodipyrido, pyrazine-9-carboxamide, HIV infections

EA, CIS (Eapatis):

C07D 487/04 C07D 471/04 C07D 471/14 C07D 471/22 C07D 498/14 A61K 31/529 A61K 31/498 A61P 31/18

Полициклические соединения карбамоилпиридона, метанодипиридо пиазин-9-карбоксамид, ВИЧ инфекция

IV. Baze de date și colecții de literatură nonbrevet cercetate

--	--

V. Documente considerate a fi relevante

Categoria*	Date de identificare ale documentelor citate si, unde este cazul, indicarea pasajelor pertinente	Numărul revendicării vizate
A, D	WO 2006/116764 A1 2006.11.02	1-11
A, D, C	EP 2412709 A1 2012.02.01	1-11

*** categoriile speciale ale documentelor citate:**

A – document care definește stadiul anterior general	T – document publicat după data depozitului sau a priorității invocate, care nu aparține stadiului pertinent al tehnicii, dar care este citat pentru a pune în evidență principiul sau teoria pe care se bazează invenția
X – document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată nouă sau implicând activitate inventivă când documentul este luat în considerație de unul singur	E – document anterior dar publicat la data depozit național reglementar sau după aceasta dată
Y – document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată ca implicând activitate inventivă când documentul este asociat cu unul sau mai multe documente de aceeași categorie	D – document menționat în descrierea cererii de brevet
O - document referitor la o divulgare orală, un act de folosire, la o expoziție sau la orice alte mijloace de divulgare	C – document considerat ca cea mai apropiată soluție
	& – document, care face parte din aceeași familie de brevete
P - document publicat înainte de data de depozit, dar după data priorității invocate	L – document citat cu alte scopuri

Data finalizării documentării 2020.09.02

Examinator LEVIȚCHI Svetlana

