

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 968 058**

51 Int. Cl.:

C07D 471/18 (2006.01)

A61P 31/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.01.2022** **PCT/US2022/012773**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.07.2022** **WO22159387**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.01.2022** **E 22704452 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.11.2023** **EP 4196479**

54 Título: **Compuestos de piridotriazina sustituidos y usos de los mismos**

30 Prioridad:

19.01.2021 US 202163139237 P

19.05.2021 US 202163190461 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
07.05.2024

73 Titular/es:

GILEAD SCIENCES, INC. (100.0%)

333 Lakeside Drive

Foster City, California 94404, US

72 Inventor/es:

CHU, HANG;

GONZALEZ BUENROSTRO, ANA Z.;

GUO, HONGYAN;

HAN, XIAOCHUN;

HURTLEY, ANNA E.;

JIANG, LAN;

LI, JIAYAO;

LIN, DAVID W.;

MITCHELL, MICHAEL L.;

NADUTHAMBI, DEVAN;

SCHWARZWALDER, GREGG M.;

SZEWCZYK, SUZANNE M.;

VON BARGEN, MATTHEW J.;

WU, QIAOYIN;

YANG, HONG y

ZHANG, JENNIFER R.

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 968 058 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos de piridotriazina sustituidos y usos de los mismos

CAMPO

[0001] Esta divulgación se refiere en general a ciertos compuestos de 2,3-dihidro-1H-pirido[2,1-f][1,2,4]triazina, composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos, y dichos compuestos y composiciones farmacéuticas para su uso en terapia.

FONDO

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

[0003] Un objetivo de la terapia antirretroviral es lograr la supresión viral en el paciente infectado por el HIV. Las directrices de tratamiento actuales publicadas por el Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos establecen que el logro de la supresión vírica requiere el uso de terapias combinadas, es decir, varios fármacos de al menos dos o más clases de fármacos (Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents Living with HIV. Departamento de Salud y Servicios Humanos. Disponible en <https://files.aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/AdultandAdolescentGL.pdf>. Consultado el 20 de febrero de 2020). Además, las decisiones relativas al tratamiento de los pacientes infectados por el HIV se complican cuando el paciente requiere tratamiento para otras afecciones médicas. Dado que el tratamiento estándar requiere el uso de múltiples fármacos diferentes para suprimir el HIV, así como para tratar otras afecciones que pueda padecer el paciente, el potencial de interacción entre fármacos es un criterio para la selección de un régimen farmacológico. Por ello, se necesitan terapias antirretrovirales con un menor potencial de interacciones farmacológicas.

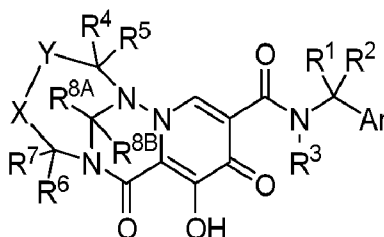
[0004] Además, se sabe que el virus HIV muta en los sujetos infectados (Tang, et al. Drugs (2012) 72 (9) e1-e25). Debido a la propensión del virus HIV a mutar, es necesario que los medicamentos contra el HIV sean eficaces contra una serie de variantes conocidas del HIV (Hurt, et al. HIV/AIDS CID (2014)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

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

El documento WO2019160783 se refiere a compuestos heterocíclicos tricíclicos y a sales o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos. También se relaciona con composiciones que comprenden al menos un Compuesto Heterociclo Tricíclico, y métodos de uso de los Compuestos Heterociclo Tricíclicos para tratar o prevenir la infección por HIV en un sujeto.

RESUMEN

[0006] En algunas realizaciones, se divulgan en el presente documento compuestos de Fórmula I:



Formula I,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que

Ar es arilo C₆-C₁₀ o heteroarilo de seis a diez miembros que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados entre N, O y S; donde el arilo C₆-C₁₀ o heteroarilo de seis a diez miembros está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que

consiste en halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ y alquilo C₁-C₆;

R¹ es H, alquilo C₁-C₃ o fenilo;

R² es H o alquilo C₁-C₃;

R³ es H o alquilo C₁-C₃;

R⁴ y R⁵ son cada uno independientemente H, halógeno, ciano, alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀ o heteroarilo de seis a diez miembros que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados entre N, O y S; donde el alquilo C₁-C₆, el alquilo C₁-C₆, el arilo C₆-C₁₀ o el heteroarilo de seis a diez miembros está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente entre halógeno, alquilo C₁-C₃ o haloalquilo C₁-C₃; o

R⁴ y R⁵ se unen para formar un anillo carbocíclico de 3-6 miembros o un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que comprende un heteroátomo seleccionado entre N, O y S;

R⁶ es H, halógeno, alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ o haloalquilo C₁-C₆;

R⁷ es H, halógeno, alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ o haloalquilo C₁-C₆;

R^{8A} y R^{8B} son independientemente H, alquilo C₁-C₃ o bencilo; y

-X-Y- es -(CR^{13A}R^{13B})_p-CR⁹=CR¹⁰-; donde

R⁹ es H, halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ o alquilo C₁-C₆;

R¹⁰ es H, halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ o alquilo C₁-C₆; y

R^{13A} y R^{13B} son cada uno independientemente H, halógeno, alquilo C₁-C₆,

alquilo C₁-C₆; o haloalquilo C₁-C₆; y

p es 0 ó 1;

[0007] En algunas realizaciones, la divulgación proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

[0008] En algunas realizaciones, la divulgación proporciona un compuesto de Fórmula I, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica del mismo, para su uso en una terapia médica.

[0009] En algunas realizaciones, la divulgación proporciona un compuesto de Fórmula I, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica del mismo, para su uso en el tratamiento de una infección por HIV.

[0010] En algunas realizaciones, la divulgación proporciona un compuesto de Fórmula I, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica del mismo, para su uso en el tratamiento de una infección por HIV en un ser humano que tiene o está en riesgo de tener la infección.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

[0011] En la siguiente descripción, se exponen ciertos detalles específicos con el fin de proporcionar una comprensión completa de las diversas realizaciones divulgadas en el presente documento. Sin embargo, un experto en la materia entenderá que las realizaciones aquí descritas pueden llevarse a la práctica sin estos detalles. La descripción a continuación de varias realizaciones se hace con el entendimiento de que la presente divulgación debe considerarse como una ejemplificación de la materia reivindicada, y no pretende limitar las reivindicaciones anexas a las realizaciones específicas ilustradas. Los títulos utilizados en la presente divulgación se proporcionan únicamente por comodidad y no deben interpretarse como una limitación de las reivindicaciones. Las realizaciones ilustradas bajo cualquier epígrafe pueden combinarse con realizaciones ilustradas bajo cualquier otro epígrafe.

I. Definiciones

[0012] A menos que el contexto requiera lo contrario, a lo largo de la presente divulgación y reivindicaciones, la palabra "comprende" y sus variaciones, tales como "comprende" y "que comprende" deben interpretarse en un sentido abierto e inclusivo, es decir, como "que incluye, pero no se limita a".

[0013] La referencia a lo largo de esta especificación a "una realización" significa que un rasgo, estructura o característica particular descrita en relación con la realización está incluida en al menos una realización divulgada en el presente documento. Por lo tanto, la frase "en una realización" que aparece en varios lugares de esta especificación no se refiere necesariamente a la misma realización. Además, los rasgos, estructuras o características particulares pueden combinarse de cualquier manera adecuada en una o más realizaciones.

[0014] "Amino" se refiere al radical -NH₂.

[0015] "Hidroxil" o "hidroxilo" se refiere al radical -OH.

[0016] "Oxo" se refiere al sustituyente =O.

[0017] Un prefijo como "C_{u-v}" or (C_u-C_v) indica que el siguiente grupo tiene de u a v átomos de carbono. Por ejemplo, "alquiloC₁₋₆" o "alquiloC_{1-C6}" indica que el grupo alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

[0018] "Alquilo" se refiere a un radical hidrocarbonado de cadena recta o ramificada compuesto de átomos de carbono e hidrógeno, que es saturado, que tiene de uno a doce átomos de carbono (alquiloC₁₋₁₂), en ciertas realizaciones de uno a ocho átomos de carbono (alquiloC₁₋₈) o de uno a seis átomos de carbono (alquiloC₁₋₆), o de uno a cuatro átomos de carbono (alquiloC₁₋₄), y que está unido al resto de la molécula por un enlace simple, por ej, metilo, etilo, n-propilo, 1-metiletilo (iso-propilo), n-butilo, 1-metilpropilo (sec-butilo), 2-metilpropilo (iso-butilo), 1,1- dimetiletilo (t-butilo), n-pentilo, hexilo, 3-metilhexilo, 2-metilhexilo, y similares.

[0019] "Alquileno" se refiere a un radical hidrocarburo saturado, ramificado o de cadena recta o cíclica que tiene dos centros radicales monovalentes derivados por la eliminación de dos átomos de hidrógeno del mismo o de dos átomos de carbono diferentes de un alcano madre. Por ejemplo, un grupo alquileno puede tener de 1 a 20 átomos de carbono, de 1 a 10 átomos de carbono o de 1 a 6 átomos de carbono. Los radicales alquileno típicos incluyen, pero no se limitan a, metileno (-CH₂-), 1,1 etilo (-CH(CH₃)-), 1,2-etilo (-CH₂CH₂-), 1,1-propilo (-CH(CH₂CH₃)-), 1,2-propilo (-CH₂CH(CH₃)-), 1,3-propilo (-CH₂CH₂CH₂-), 1,4-butilo (-CH₂CH₂CH₂CH₂-), y similares.

[0020] "Ariilo" o "anillo aromático" se refiere a un grupo carbocíclico aromático con un solo anillo (p. ej., monocíclico) o múltiples anillos (p. ej., bicíclico o tricíclico), incluidos los sistemas fusionados. Como se utiliza aquí, el ariilo tiene de 6 a 20 átomos de carbono en anillo (es decir, ariilo C₆₋₂₀), de 6 a 12 átomos de carbono en anillo (es decir, ariilo C₆₋₁₂), o de 6 a 10 átomos de carbono en anillo (es decir, ariilo C₆₋₁₀). Ejemplos de grupos ariilo incluyen, pero no se limitan a, fenilo, naftilo, fluorenilo y antrilo. El ariilo, sin embargo, no engloba ni se solapa en modo alguno con el heteroarilo definido a continuación.

[0021] "Ciano" o "carbonitrilo" se refiere al grupo -CN.

[0022] "Cicloalquilo" o "anillo carbocíclico" se refiere a un grupo alquilo cíclico saturado o parcialmente saturado con un anillo único o múltiples anillos, incluidos los sistemas de anillos fusionados, en puente y espiro. El término "cicloalquilo" incluye los grupos cicloalquenilo (es decir, el grupo cíclico que tiene al menos un doble enlace). Como se usa aquí, el cicloalquilo tiene de 3 a 20 átomos de carbono en anillo (es decir, cicloalquilo C₃₋₂₀), de 3 a 12 átomos de carbono en anillo (es decir, cicloalquilo C₃₋₁₂), de 3 a 10 átomos de carbono en anillo (es decir, cicloalquilo C₃₋₁₀), de 3 a 8 átomos de carbono en anillo (es decir, cicloalquilo C₃₋₈), o de 3 a 6 átomos de carbono en anillo (es decir, cicloalquilo C₃₋₆). Algunos ejemplos de grupos cicloalquilo son el ciclopropilo, el ciclobutilo, el ciclopentilo y el ciclohexilo. "Halocicloalquilo" se refiere a un cicloalquilo sustituido con uno o más halógenos.

[0023] "Halo" o "halógeno" se refiere a bromo, cloro, fluoro o yodo.

[0024] "Haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente, que está sustituido por uno o más halo-radicales, como se ha definido anteriormente, por ejemplo, trifluorometilo, difluorometilo, triclorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,2-difluoroetilo, 3-bromo-2-fluoropropilo, 1,2-dibromoetilo, y similares.

[0025] "Heteroarilo" o "anillo heteroaromático" se refiere a un grupo aromático que tiene un anillo único, múltiples anillos o múltiples anillos fusionados, con uno o más heteroátomos de anillo seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Como se usa aquí, heteroarilo incluye de 5 a 20 átomos de anillo (anillo heteroaromático de 5 a 20 miembros), de 5 a 12 átomos de anillo (anillo heteroaromático de 5 a 12 miembros), de 5 a 10 átomos de anillo (anillo heteroaromático de 5 a 10 miembros) o de 5 a 6 átomos de anillo (anillo heteroaromático de 5 a 6 miembros); y de 1 a 5 heteroátomos de anillo, de 1 a 4 heteroátomos de anillo, de 1 a 3 heteroátomos de anillo, de 1 a 2 heteroátomos de anillo, o 1 heteroátomo de anillo seleccionado independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Algunos ejemplos de grupos heteroarilo son pirimidinilo, purinilo, piridilo, piridazinilo, benzotiazolilo y pirazolilo. El heteroarilo no engloba ni se solapa con el ariilo definido anteriormente.

[0026] "Heterociclilo" o "anillo heterocíclico" se refiere a un radical o anillo no aromático que tiene de tres a quince átomos en los que de uno a seis átomos son heteroátomos seleccionados del grupo formado por nitrógeno, oxígeno y azufre y unidos al resto de la molécula por un enlace simple. En ciertas realizaciones, el "heterociclilo" tiene de tres a diez átomos, en los que de uno a cuatro átomos son heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, o de tres a siete átomos, en los que de uno a dos átomos son heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. Los átomos de nitrógeno, carbono o azufre del heterociclilo pueden estar opcionalmente oxidados; el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado. Tal como se utiliza en el presente documento, "heterociclilo" o "anillo heterocíclico" se refiere a anillos que están saturados a menos que se indique lo contrario, por ejemplo, en algunas realizaciones "heterociclilo" o "anillo heterocíclico" se refiere a anillos que están saturados o parcialmente saturados cuando se especifique. Ejemplos de tales heterociclicos incluyen, pero no se limitan a, dioxolanilo, imidazolidinilo, isotiazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, oxazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, tiazolidinilo, tetrahidrofuranilo, tritranilo,

tetrahidropiraniilo, tiomorfolinilo, tiamorfolinilo, 1-oxo-tiomorfolinilo y 1,1-dioxo-tiomorfolinilo.

[0027] Las realizaciones divulgadas en el presente documento también abarcan todos los compuestos farmacéuticamente aceptables de Fórmula I etiquetados isotópicamente por tener uno o más átomos reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número de masa diferente. Ejemplos de isótopos que pueden incorporarse a los compuestos divulgados incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor, cloro y yodo, como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I , y ^{125}I , respectivamente. En ciertas realizaciones, estos compuestos radiomarcados son útiles para ayudar a determinar o medir la eficacia de los compuestos, caracterizando, por ejemplo, el lugar o el modo de acción, o la afinidad de unión al lugar de acción farmacológicamente importante. Ciertos compuestos de Fórmula I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, IV, IVa o IVb marcados isotópicamente, por ejemplo, los que incorporan un isótopo radiactivo, son útiles en estudios de distribución tisular de fármacos y/o sustratos. Los isótopos radiactivos tritio, es decir, ^3H , y carbono-14, es decir, ^{14}C , son particularmente útiles para este propósito en vista de su facilidad de incorporación y medios de detección.

[0028] En ciertas realizaciones, la sustitución con isótopos más pesados como el deuterio, es decir, ^2H , puede ofrecer ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica. Por ejemplo, puede aumentar la semivida in vivo o reducirse la dosis necesaria. Por ello, en algunas circunstancias puede ser preferible utilizar isótopos más pesados.

[0029] La sustitución con isótopos emisores de positrones, como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N , puede ser útil en estudios de Topografía por Emisión de Positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor de sustrato. Los compuestos isotópicamente marcados de Fórmula I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, IV, IVa o IVb pueden prepararse mediante técnicas conocidas por los expertos en la materia o mediante procesos análogos a los descritos en los Ejemplos que se exponen a continuación, utilizando un reactivo isotópicamente marcado apropiado en lugar del reactivo no marcado empleado anteriormente.

[0030] Los métodos, composiciones, kits y artículos de fabricación proporcionados en el presente documento utilizan o incluyen compuestos (p. ej., un compuesto de Fórmula I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, IV, IVa o IVb) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que de 1 a n átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono pueden sustituirse por un átomo de deuterio o D, en el que n es el número de átomos de hidrógeno en la molécula. Como se sabe en la técnica, el átomo de deuterio es un isótopo no radiactivo del átomo de hidrógeno. Dichos compuestos aumentan la resistencia al metabolismo, por lo que son útiles para aumentar la semivida de los compuestos o de sus sales farmacéuticamente aceptables, cuando se administran a un mamífero. Véase, por ejemplo, Foster, "Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism", Trends Pharmacol. Sci., 5(12):524-527 (1984). Tales compuestos pueden sintetizarse por medios conocidos en el arte, por ejemplo empleando materiales de partida en los que uno o más átomos de hidrógeno han sido sustituidos por deuterio.

[0031] "Mamífero" incluye a los seres humanos y a los animales domésticos, como los animales de laboratorio y los animales de compañía (p. ej., gatos, perros, cerdos, vacas, ovejas, cabras, caballos, conejos), y a los animales no domésticos, como los animales salvajes y similares.

[0032] "Opcional" u "opcionalmente" significa que el suceso o las circunstancias descritos posteriormente pueden ocurrir o no, y que la descripción incluye casos en los que dicho suceso o circunstancia ocurre y casos en los que no. Por ejemplo, "heterociclilo opcionalmente sustituido" significa que el radical heterociclilo puede o no estar sustituido y que la descripción incluye tanto radicales heterociclilo sustituidos como radicales heterociclilo sin sustitución.

[0033] "Excipiente farmacéuticamente aceptable" incluye sin limitación cualquier adyuvante, portador, excipiente, deslizante, agente edulcorante, diluyente, conservante, tinte/colorante, potenciador del sabor, tensioactivo, agente humectante, agente dispersante, agente de suspensión, estabilizante, agente isotónico, disolvente, emulsionante, u otra sustancia farmacológicamente inactiva que se formule en combinación con un ingrediente farmacológicamente activo de una composición farmacéutica y sea compatible con los demás ingredientes de la formulación y adecuada para su uso en seres humanos o animales domésticos sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares indebidas.

[0034] Ejemplos de "sales farmacéuticamente aceptables" de los compuestos aquí divulgados incluyen sales derivadas de una base apropiada, tal como un metal alcalino (p. ej., sodio), un metal alcalinotérreo (p. ej., magnesio), amonio y NX_4^+ (donde X es alquilo C_{1-4}). Las sales farmacéuticamente aceptables de un átomo de nitrógeno o un grupo amino incluyen, por ejemplo, sales de ácidos carboxílicos orgánicos tales como acético, trifluoroacético, adípico, ascórbico, aspártico, butírico, canfórico, cinámico, cítrico, diglucónico, glutámico, glicólico, glicerofosfórico, fórmico, hexanoico, benzoico, láctico, fumárico, tartárico, maleico, hidroximaleico, malónico, málico, mandélico, isetiónico, lactobiónico, nicotínico, oxálico, pamóico, pectínico, fenilacético, 3-fenilpropiónico, piválico, propiónico, pirúvico, salicílico, esteárico, sulfanílico, tartárico, undecanoico y succínico; ácidos orgánicos sulfónicos, como los ácidos metanosulfónico, etanosulfónico, canfor sulfónico, mesitilenosulfónico, bencenosulfónico, p-toluenosulfónico, naftalenosulfónico y 2-naftalenosulfónico; y ácidos inorgánicos, como los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, nítrico y sulfámico. Las sales farmacéuticamente aceptables de un compuesto de un grupo hidroxilo incluyen el anión de dicho compuesto en combinación con un catión adecuado como Na^+ y NX_4^+ (donde X se selecciona independientemente entre H o un grupo alquilo C_{1-4}).

[0035] Para uso terapéutico, las sales de los ingredientes activos de los compuestos aquí divulgados serán típicamente farmacéuticamente aceptables, es decir, serán sales derivadas de un ácido o base fisiológicamente aceptable. Sin embargo, las sales de ácidos o bases que no son farmacéuticamente aceptables también pueden encontrar uso, por ejemplo, en la preparación o purificación de un compuesto de Fórmula I u otro compuesto de las realizaciones aquí divulgadas. Todas las sales, derivadas o no de un ácido o una base fisiológicamente aceptables, están dentro del ámbito de las realizaciones aquí descritas.

[0036] Las sales metálicas se preparan típicamente haciendo reaccionar el hidróxido metálico con un compuesto según las realizaciones aquí descritas. Ejemplos de sales metálicas que se preparan de este modo son las sales que contienen Li^+ , Na^+ , y K^+ . Una sal metálica menos soluble puede precipitarse a partir de la solución de una sal más soluble mediante la adición del compuesto metálico adecuado.

[0037] Además, pueden formarse sales a partir de la adición ácida de ciertos ácidos orgánicos e inorgánicos, por ejemplo, HCl , HBr , H_2SO_4 , H_3PO_4 o ácidos sulfónicos orgánicos, a centros básicos, típicamente aminas. Por último, debe entenderse que las composiciones del presente documento comprenden compuestos divulgados en el presente documento en su forma no ionizada, así como en su forma zwitteriónica.

[0038] Una "composición farmacéutica" se refiere a una formulación de un compuesto de las formas de realización aquí divulgadas y un medio generalmente aceptado en la técnica para la administración del compuesto biológicamente activo a mamíferos, por ejemplo, seres humanos. Dicho medio incluye todos los excipientes farmacéuticamente aceptables.

[0039] "Cantidad efectiva" o "cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a una cantidad de un compuesto según las realizaciones aquí divulgadas, que cuando se administra a un paciente que lo necesita, es suficiente para efectuar el tratamiento de los estados de enfermedad, condiciones o trastornos aquí divulgados. Tal cantidad sería suficiente para provocar la respuesta biológica o médica de un sistema tisular, o paciente que busca un investigador o clínico. La cantidad de un compuesto según las realizaciones aquí divulgadas que constituye una cantidad terapéuticamente eficaz variará en función de factores tales como el compuesto y su actividad biológica, la composición utilizada para la administración, el momento de la administración, la vía de administración, la tasa de excreción del compuesto, la duración del tratamiento, el tipo de enfermedad o trastorno a tratar y su gravedad, los fármacos utilizados en combinación, o coincidentemente, con los compuestos de las realizaciones aquí divulgadas, y la edad, el peso corporal, el estado general de salud, el sexo y la dieta del paciente. Dicha cantidad terapéuticamente eficaz puede ser determinada por un experto en la materia teniendo en cuenta sus propios conocimientos, el estado de la técnica y la presente divulgación.

[0040] Los términos "tratar" y "tratamiento" utilizados en el presente documento se refieren a la administración de un compuesto o composición de acuerdo con las presentes realizaciones aquí descritas para aliviar o eliminar uno o más síntomas de la infección por HIV y/o reducir la carga viral en un paciente. En ciertas realizaciones, los términos "tratar" y "tratamiento" también abarcan la administración de un compuesto o composición según las presentes realizaciones aquí divulgadas tras la exposición del individuo al virus pero antes de la aparición de los síntomas de la enfermedad, y/o antes de la detección del virus en la sangre, para prevenir la aparición de los síntomas de la enfermedad y/o para evitar que el virus alcance niveles detectables en la sangre, y la administración de un compuesto o composición según las presentes realizaciones aquí divulgadas para prevenir la transmisión perinatal del HIV de la madre al bebé, mediante la administración a la madre antes de dar a luz y al niño durante los primeros días de vida. Los términos "tratar" y "tratamiento" también abarcan la administración de un compuesto o composición según las presentes realizaciones aquí divulgadas antes de la exposición del individuo al virus (también denominada profilaxis previa a la exposición o PrEP), para evitar que la infección por HIV se arraigue si el individuo se expone al virus y/o evitar que el virus establezca una infección permanente y/o evitar la aparición de los síntomas de la enfermedad y/o evitar que el virus alcance niveles detectables en la sangre. Los términos "tratar" y "tratamiento" también abarcan la administración de un compuesto o composición según las presentes realizaciones aquí divulgadas tanto antes como después de la exposición del individuo al virus.

[0041] Tal como se utilizan aquí, los términos "prevenir" y "prevención" se refieren a la administración de un compuesto, composición o sal farmacéutica según la presente divulgación antes o después de la exposición del ser humano al virus pero antes de la aparición de los síntomas de la enfermedad, y/o antes de la detección del virus en la sangre. Los términos también se refieren a la prevención de la aparición de los síntomas de la enfermedad y/o a evitar que el virus alcance niveles detectables en la sangre. Los términos incluyen tanto la profilaxis previa a la exposición (PPRE), como la profilaxis posterior a la exposición (PPE) y la profilaxis a demanda. Los términos también se refieren a la prevención de la transmisión perinatal del HIV de madre a hijo, mediante la administración a la madre antes del parto y al niño en los primeros días de vida. Los términos también hacen referencia a la prevención de la transmisión del HIV a través de transfusiones sanguíneas.

[0042] El término "agente antivírico", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un agente (compuesto o biológico) que es eficaz para inhibir la formación y/o replicación de un virus en un ser humano, incluidos, entre otros, los agentes que interfieren con los mecanismos del huésped o virales necesarios para la formación y/o replicación de un virus en un ser humano.

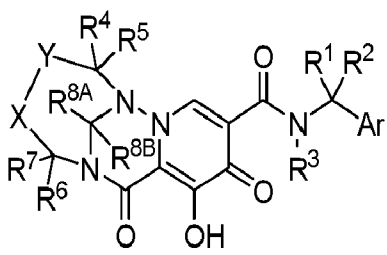
[0043] El término "inhibidor de la replicación del HIV", tal como se utiliza aquí, se refiere a un agente capaz de reducir o eliminar la capacidad del HIV para replicarse en una célula huésped, ya sea in vitro, ex vivo o in vivo.

[0044] Los compuestos de las realizaciones aquí divulgadas, o sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden contener uno o más centros asimétricos y, por lo tanto, pueden dar lugar a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas que pueden definirse, en términos de estereoquímica absoluta, como (R)- o (S)- o, como (D)- o (L)- para aminoácidos. La presente divulgación pretende incluir todos los isómeros posibles, así como sus formas racémicas, escalémicas y ópticamente puras. Los isómeros ópticamente activos (+) y (-), (R)- y (S)-, o (D)- y (L)- pueden prepararse utilizando sintrones quirales o reactivos quirales, o resolverse utilizando métodos como la cromatografía y la cristalización fraccionada. Las técnicas para la preparación/aislamiento de enantiómeros individuales incluyen la síntesis quiral a partir de un precursor ópticamente puro adecuado o la resolución del racemato (o el racemato de una sal o derivado) utilizando, por ejemplo, cromatografía líquida de alta presión (HPLC) quiral. Cuando los compuestos aquí descritos contienen dobles enlaces olefinicos u otros centros de asimetría geométrica, y a menos que se especifique lo contrario, se pretende que los compuestos incluyan isómeros geométricos tanto E como Z. Asimismo, se pretende incluir todas las formas tautoméricas.

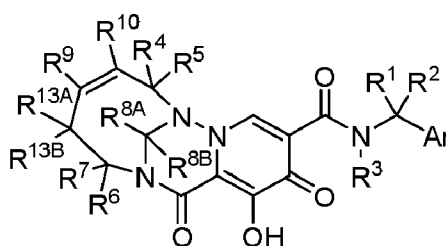
[0045] Un "estereoisómero" se refiere a un compuesto formado por los mismos átomos unidos por los mismos enlaces pero con estructuras tridimensionales diferentes, que no son intercambiables. La presente divulgación contempla varios estereoisómeros y mezclas de los mismos e incluye "enantiómeros", que se refiere a dos estereoisómeros cuyas moléculas son imágenes especulares no superponibles entre sí. En cualquiera de las realizaciones aquí descritas, los compuestos aquí descritos pueden presentarse en forma de estereoisómeros de los mismos.

[0046] "Parcialmente insaturado" se refiere a un grupo cíclico que contiene al menos un doble enlace pero no es aromático.

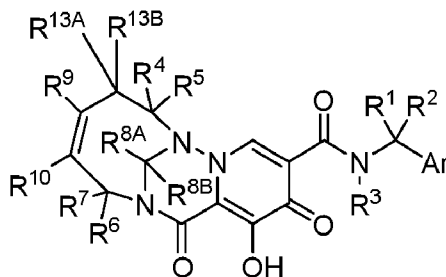
[0047] Los sustituyentes y los grupos multivalentes pueden unirse al resto de la molécula en cualquier posición y orientación para producir un compuesto estable. Por ejemplo, el compuesto de Fórmula I:



en los que -X-Y- se define como $-CR^{13A}R^{13B}-CR^9=CR^{10}-$ incluyen compuestos de Fórmula

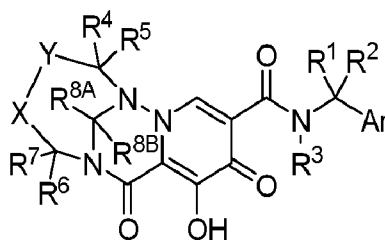


así como los compuestos de fórmula



II. Compuestos

[0048] Se divulgan en el presente documento compuestos de Fórmula I:



Formula I,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que

Ar es arilo C₆-C₁₀ o heteroarilo de seis a diez miembros que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados entre N, O y S; donde el arilo C₆-C₁₀ o heteroarilo de seis a diez miembros está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ y alquilo C₁-C₆;

R¹ es H, alquilo C₁-C₃ o fenilo;

R² es H o alquilo C₁-C₃;

R³ es H o alquilo C₁-C₃;

R⁴ y R⁵ son cada uno independientemente H, halógeno, ciano, alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀ o heteroarilo de seis a diez miembros que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados entre N, O y S; donde el alquilo C₁-C₆, el alquilo C₁-C₆, el arilo C₆-C₁₀ o el heteroarilo de seis a diez miembros está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente entre halógeno, alquilo C₁-C₃ o haloalquilo C₁-C₃; o

R⁴ y R⁵ se unen para formar un anillo carbocíclico de 3-6 miembros o un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que comprende un heteroátomo seleccionado entre N, O y S;

R⁶ es H, halógeno, alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ o haloalquilo C₁-C₆;

R⁷ es H, halógeno, alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ o haloalquilo C₁-C₆;

R^{8A} y R^{8B} son cada uno independientemente H, alquilo C₁-C₃ o bencilo; y

-X-Y- es -(CR^{13A}R^{13B})_p-CR⁹=CR¹⁰-; donde

R⁹ es H, halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ o alquilo C₁-C₆;

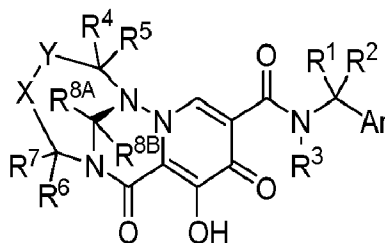
R¹⁰ es H, halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ o alquilo C₁-C₆; y

R^{13A}, y R^{13B} son cada uno independientemente H, halógeno, alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆;

o C₁-C₆ haloalquilo; y

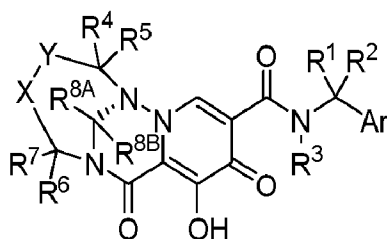
p es 0 ó 1;

[0049] En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula I aquí proporcionados tienen una Fórmula Ia:



Formula Ia.

[0050] En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula I aquí proporcionados tienen una Fórmula Ib:



Formula Ib.

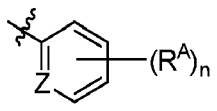
[0051] En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula I, Fórmula Ia y Fórmula Ib, Ar es un arilo C₆-C₁₀ o un heteroarilo de seis a diez miembros que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados entre N, O y S; donde el arilo C₆-C₁₀ o el heteroarilo de seis a diez miembros está opcionalmente sustituido con 1-4 halógenos. En algunas realizaciones, Ar es un arilo C₆-C₁₀ o un heteroarilo de seis a diez miembros que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados entre N, O y S; donde el arilo C₆-C₁₀ o el heteroarilo de seis a diez miembros está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente entre Cl y F.

[0052] En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula I, Fórmula Ia y Fórmula Ib, Ar es un arilo C₆-C₁₀ o un heteroarilo de seis a diez miembros que contiene un heteroátomo seleccionado entre N, O y S; en el que el arilo C₆-C₁₀ o el heteroarilo de seis a diez miembros está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₆-C₁₀, haloalquilo C₁-C₆ y alquilo C₁-C₆. En algunas realizaciones, Ar es un arilo C₆-C₁₀ o un heteroarilo de seis a diez miembros que contiene un heteroátomo seleccionado entre N, O y S; donde el arilo C₆-C₁₀ o el heteroarilo de seis a diez miembros está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁-C₆ y alquilo C₁-C₆. En algunas realizaciones, Ar es un arilo C₆-C₁₀ o heteroarilo de seis a diez miembros que contiene un heteroátomo seleccionado entre N, O y S; donde el arilo C₆-C₁₀ o heteroarilo de seis a diez miembros está opcionalmente sustituido con 1-4 halógenos. En algunas realizaciones, Ar es un arilo C₆-C₁₀ o un heteroarilo de seis a diez miembros que contiene un heteroátomo seleccionado entre N, O y S; donde el arilo C₆-C₁₀ o el heteroarilo de seis a diez miembros está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente entre Cl y F.

[0053] En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula I, Fórmula Ia y Fórmula Ib, Ar es fenilo opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ y alquilo C₁-C₆. En algunas realizaciones, Ar es fenilo opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁-C₆ y alquilo C₁-C₆. En algunas realizaciones, Ar es fenilo opcionalmente sustituido con 1-4 halógenos. En algunas realizaciones, Ar es fenilo opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de Cl y F.

[0054] En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula I, Fórmula Ia y Fórmula Ib, Ar es fenilo, opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno y alquilo C₁-C₆. En alguna realización, Ar es fenilo sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre halo y alquilo C₁-C₄. En alguna realización, Ar es fenilo sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre Cl y F.

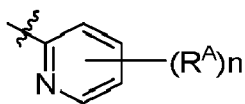
[0055] En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula I, Fórmula Ia y Fórmula Ib, Ar es:



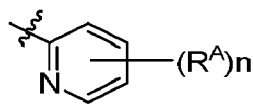
donde Z es N o CR^A;
n es 0, 1, 2, 3 ó 4; y
cada R^A es independientemente halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ y alquilo C₁-C₆.

[0056] En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula I, Fórmula Ia y Fórmula Ib, Z es CH o N. En algunas realizaciones, Z es CH. En algunas realizaciones, Z es N.

[0057] En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula I, Fórmula Ia y Fórmula Ib, Ar es

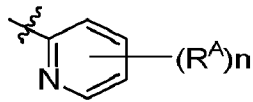


n es 1, 2, 3, o 4; y cada R^A es independientemente halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ y alquilo C₁-C₆. En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula I, Fórmula Ia y Fórmula Ib, Ar es



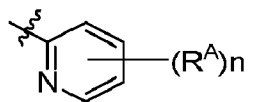
5

n es 1, 2, 3 o 4; y cada R^A es independientemente halógeno, alquilo C_1-C_6 y alquiloxi C_1-C_6 . En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula I, Fórmula Ia y Fórmula Ib, Ar es



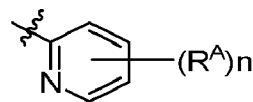
10

15 n es 1, 2, 3 o 4; y cada R^A es independientemente halógeno y alquiloxi C_1-C_6 . En algunas realizaciones, Ar es



20

n es 1, 2, 3, o 4; y cada R^A es independientemente halógeno y alquiloxi C_1-C_4 . En algunas realizaciones, Ar es

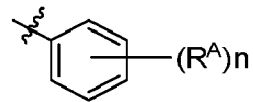


25

n es 1, 2 o 3; y cada R^A es independientemente fluoro o cloro.

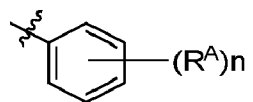
30

[0058] En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula I, Fórmula Ia y Fórmula Ib, Ar es



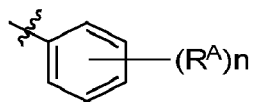
35

n es 1, 2, 3, o 4; y cada R^A es independientemente halógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 y alquiloxi C_1-C_6 . En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula I, Fórmula Ia y Fórmula Ib, Ar es



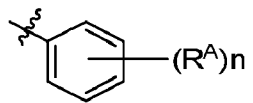
40

45 n es 1, 2, 3 o 4; y cada R^A es independientemente halógeno, alquilo C_1-C_6 y alquiloxi C_1-C_6 . En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula I, Fórmula Ia y Fórmula Ib, Ar es



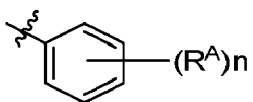
50

55 n es 1, 2, 3 o 4; y cada R^A es independientemente halógeno y alquiloxi C_1-C_6 . En algunas realizaciones, Ar es



55

60 n es 1, 2, 3, o 4; y cada R^A es independientemente halógeno y alquiloxi C_1-C_4 . En algunas realizaciones, Ar es

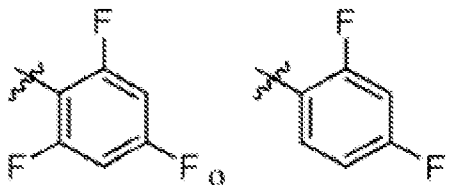


60

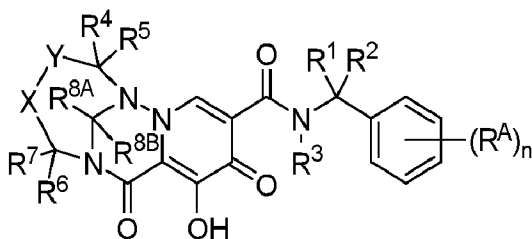
65

n es 1, 2 o 3; y cada R^A es independientemente fluoro o cloro.

[0059] En algunas realizaciones de los compuestos de Fórmula I, Fórmula Ia y Fórmula Ib, Ar es



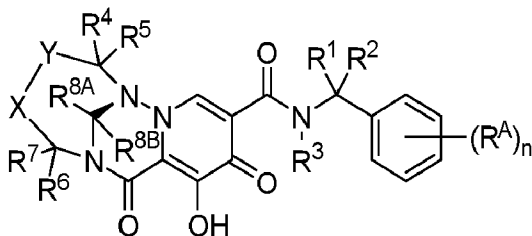
[0060] En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula I, Fórmula Ia y Fórmula Ib divulgados en el presente documento tienen una Fórmula II:



Formula II,

donde n es 0, 1, 2, 3 o 4; y cada R^A es independientemente halógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 y alquilo C_1-C_6 .

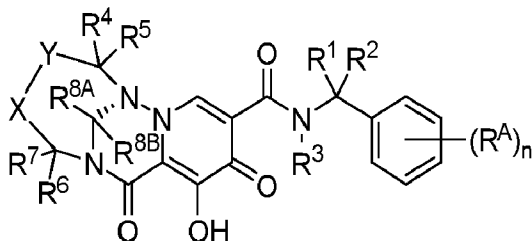
[0061] En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula I, Fórmula Ia, Fórmula Ib, y Fórmula II divulgados aquí, tienen una Fórmula IIa:



Formula IIa,

donde n es 0, 1, 2, 3 o 4; y cada R^A es independientemente halógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 y alquilo C_1-C_6 .

[0062] En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula I, Fórmula Ib, y Fórmula II divulgado aquí, tiene una Fórmula IIb:



Formula IIb

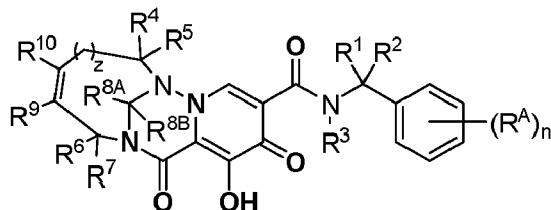
donde n es 0, 1, 2, 3 o 4; y cada R^A es independientemente halógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 y alquilo C_1-C_6 .

[0063] En algunas realizaciones de los compuestos de Fórmula I, Ia, Ib, II, IIa y IIb, -X-Y- es $-CR^9=CR^{10}-$, donde cada R^9 y R^{10} es independientemente H, halógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 o alquilo C_1-C_6 .

[0064] En algunas realizaciones, R^{13A} y R^{13B} son cada uno independientemente H, halógeno, o alquilo C_1-C_6 . En algunas

realizaciones, R^{13A} y R^{13B} son cada uno independientemente H, halógeno o metoxi. En algunas realizaciones, R^{13A} y R^{13B} son cada uno independientemente H, fluoro o metoxi.

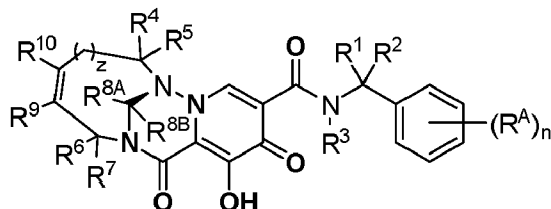
[0065] En algunas realizaciones de los compuestos de Fórmula I, Ia, Ib, II, IIa, y IIb, tienen una Fórmula IV:



Formula IV;

donde z es 0 o 1.

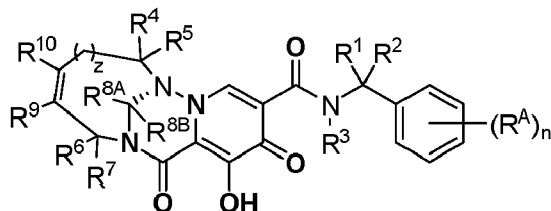
[0066] En algunas realizaciones de los compuestos de Fórmula I, Ia, II, IIa, y IV, tienen una Fórmula IVa:



Formula IVa;

donde z es 0 o 1.

[0067] En algunas realizaciones de los compuestos de Fórmula I, Ib, II, IIb, y IV, tienen una Fórmula IVb:



Formula IVb;

donde z es 0 o 1.

[0068] En algunas realizaciones, -X-Y- es $-CR^9=CR^{10}-$, donde cada R^9 y R^{10} es independientemente H, halógeno, alquilo C_1-C_6 , o haloalquilo C_1-C_6 . En algunas realizaciones, -X-Y- is $-CR^9=CR^{10}-$, donde cada R^9 y R^{10} es independientemente H, halógeno, o alquilo C_1-C_6 . En algunas realizaciones, -X-Y- es $-CR^9=CR^{10}-$, donde cada R^9 y R^{10} es independientemente H o halógeno. En algunas realizaciones, -X-Y- es $-CR^9=CR^{10}-$, donde cada R^9 y R^{10} es independientemente H o F.

[0069] En algunas realizaciones de los compuestos de Fórmula I, Ia, Ib, II, IIa, IIb,

[0070] IV, IVa y IVb descritos en el presente documento, R^{8A} es H y R^{8B} es H, alquilo C_1-C_3 o bencilo. En algunas realizaciones, R^{8A} es H y R^{8B} es H o alquilo C_1-C_3 . En algunas realizaciones, R^{8A} es H y R^{8B} es H o bencilo. En algunas realizaciones, R^{8A} es H y R^{8B} es alquilo C_1-C_3 o bencilo. En algunas realizaciones, R^{8A} es H y R^{8B} es alquilo C_1-C_3 . En algunas realizaciones, R^{8A} es H y R^{8B} es bencilo. En algunas realizaciones, tanto R^{8A} como R^{8B} son H.

[0071] En algunas realizaciones de los compuestos de Fórmula I, Ia, Ib, II, IIa, IV, IVa y IVb aquí descritos, R^{8A} es alquilo C_1-C_3 y R^{8B} es H, alquilo C_1-C_3 o bencilo. En algunas realizaciones, R^{8A} es alquilo C_1-C_3 y R^{8B} es H o alquilo C_1-C_3 . En algunas realizaciones, R^{8A} es alquilo C_1-C_3 y R^{8B} es H o bencilo. En algunas realizaciones, R^{8A} es alquilo C_1-C_3 y R^{8B} es alquilo C_1-C_3 o bencilo. En algunas realizaciones, R^{8A} es alquilo C_1-C_3 y R^{8B} es H. En algunas realizaciones, R^{8A} es alquilo C_1-C_3 y R^{8B} es bencilo. En algunas realizaciones, tanto R^{8A} como R^{8B} son independientemente alquilo C_1-C_3 .

[0072] En algunas realizaciones de los compuestos de Fórmula I, Ia, Ib, II, IIa, IV, IVa y IVb aquí descritos, R^{8A} es bencilo y R^{8B} es H, alquilo C_1-C_3 o bencilo. En algunas realizaciones, R^{8A} es bencilo y R^{8B} es H o alquilo C_1-C_3 . En algunas

realizaciones, R^{8A} es bencilo y R^{8B} es H o bencilo. En algunas realizaciones, R^{8A} es bencilo y R^{8B} es alquilo C_1-C_3 o bencilo. En algunas realizaciones, R^{8A} es bencilo y R^{8B} es alquilo C_1-C_3 . En algunas realizaciones, R^{8A} es bencilo y R^{8B} es H. En algunas realizaciones, tanto R^{8A} como R^{8B} son bencilo.

[0073] En algunas realizaciones de los compuestos de Fórmula I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, IV, IVa y IVb aquí descritos, R^1 es H, alquilo C_1-C_3 o fenilo y R^2 es H. En algunas realizaciones, R^1 es H o fenilo y R^2 es H. En algunas realizaciones, R^1 es H o alquilo C_1-C_3 y R^2 es H. En algunas realizaciones, R^1 es alquilo C_1-C_3 o fenilo y R^2 es H. En algunas realizaciones, ambos R^1 y R^2 son H. En algunas realizaciones, R^1 es alquilo C_1-C_3 y R^2 es H. En algunas realizaciones, R^1 es fenilo y R^2 es H.

[0074] En algunas realizaciones de los compuestos de Fórmula I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, IV, IVa y IVb aquí descritos, R es H, alquilo C_1-C_3 o fenilo y R^2 es alquilo C_1-C_3 . En algunas realizaciones, R^1 es H o fenilo y R^2 es alquilo C_1-C_3 . En algunas realizaciones, R^1 es H o C_1-C_3 alquilo y R^2 es alquilo C_1-C_3 . En algunas realizaciones, R^1 es alquilo C_1-C_3 o fenilo y R^2 es alquilo C_1-C_3 . En algunas realizaciones, R^1 es H y R^2 es alquilo C_1-C_3 . En algunas realizaciones, cada R^1 y R^2 es independientemente alquilo C_1-C_3 . En algunas realizaciones, R^1 es fenilo y R^2 es alquilo C_1-C_3 . En algunas realizaciones, cada R^1 y R^2 es independientemente H o alquilo C_1-C_3 .

[0075] En algunas realizaciones de los compuestos de Fórmula I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, IV, IVa, y IVb, descritos en el presente documento, cada R^4 y R^5 es independientemente H, o alquilo C_1-C_6 , en el que el alquilo C_1-C_6 está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de halógeno, alquilo C_1-C_3 , o haloalquilo C_1-C_3 . En algunas realizaciones, R^4 es H o alquilo C_1-C_6 , en el que el alquilo C_1-C_6 está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente entre halógeno, alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3 ; y R^5 es H o alquilo C_1-C_6 . En algunas realizaciones, R^4 es H o alquilo C_1-C_6 , en el que el alquilo C_1-C_6 está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente entre halógeno, alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3 ; y R^5 es H.

[0076] En algunas realizaciones de los compuestos de Fórmula IV, IVa, y IVb, descritos en el presente documento, R^4 es halógeno o alquilo C_1-C_6 en el que el alquilo C_1-C_6 está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de halógeno, alquilo C_1-C_3 , o haloalquilo C_1-C_3 ; y R^5 es H, halógeno, o alquilo C_1-C_6 en el que el alquilo C_1-C_6 está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de halógeno, alquilo C_1-C_3 , o haloalquilo C_1-C_3 . En algunas realizaciones, R^4 es halógeno o alquilo C_1-C_6 en el que el alquilo C_1-C_6 está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente entre halógeno, alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3 ; y R^5 es H, halógeno o alquilo C_1-C_6 . En algunas realizaciones, R^4 es halógeno o alquilo C_1-C_6 en el que el alquilo C_1-C_6 está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente entre halógeno, alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3 ; y R^5 es H.

[0077] En algunas realizaciones de los compuestos de Fórmula I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, IV, IVa, y IVb, aquí descritos, cada R^4 y R^5 es independientemente H, Me, OMe, o CH_2F . En algunas realizaciones, R^4 es H, Me, OMe o CH_2F y R^5 es H.

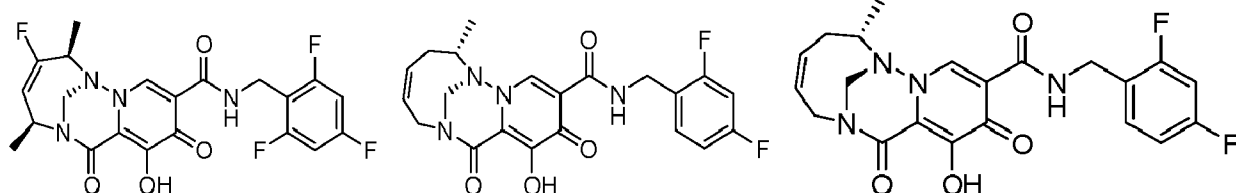
[0078] En algunas realizaciones de los compuestos de Fórmula I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, IV, IVa, y IVb descritos en el presente documento, R^4 y R^5 se unen para formar un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que comprende un heteroátomo seleccionado entre N, O y S.

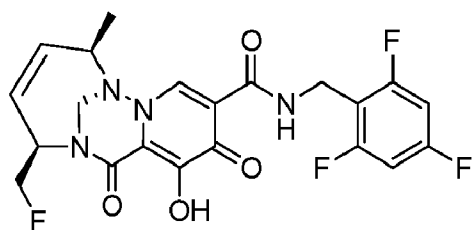
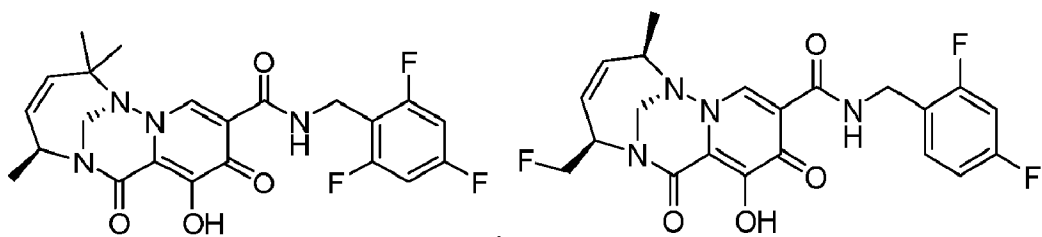
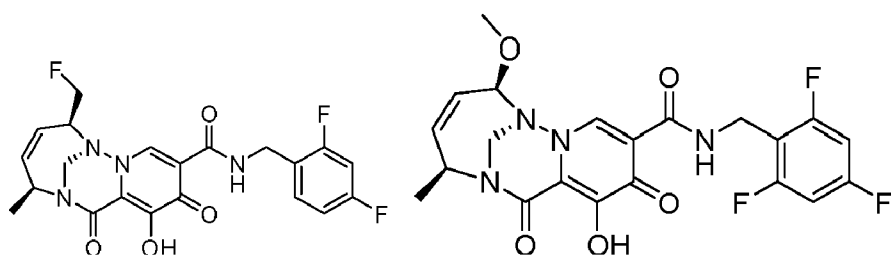
[0079] En algunas realizaciones de los compuestos de Fórmula I, Ia, Ib, II, Ia, IV, IVa y IVb aquí descritos, R^4 y R^5 se unen para formar un anillo carbocíclico de 3-6 miembros.

[0080] En algunas realizaciones de los compuestos de Fórmula I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, IV, IVa, y IVb aquí descritos, R^6 es H, halógeno, alquilo C_1-C_6 , o haloalquilo C_1-C_6 . En algunas realizaciones, R^6 es H, halógeno o alquilo C_1-C_6 . En algunas realizaciones, R^6 es halógeno o alquilo C_1-C_6 . En algunas realizaciones, R^6 es alquilo C_1-C_6 . En algunas realizaciones, R^6 es H.

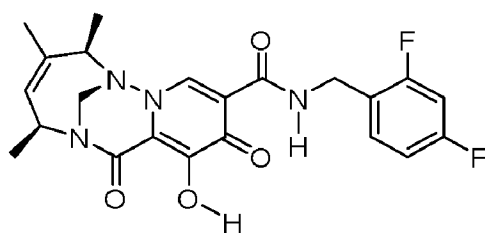
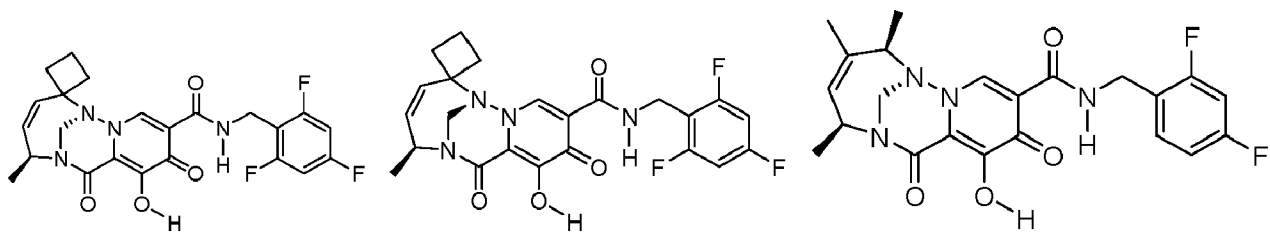
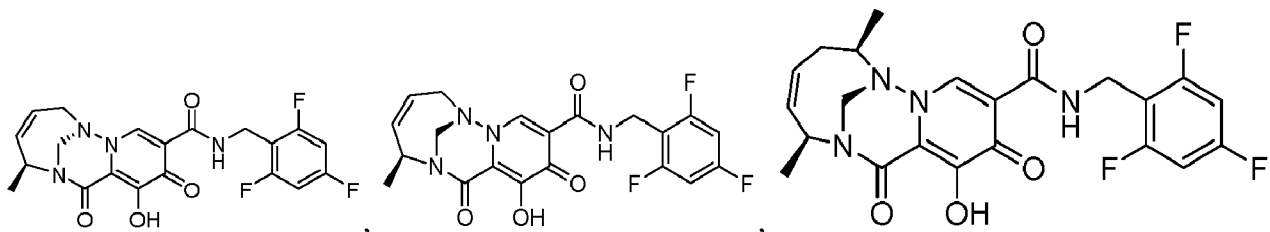
[0081] En algunas realizaciones de los compuestos de Fórmula I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, IV, IVa, y IVb, descritos en el presente documento, R^7 es H, halógeno, alquilo C_1-C_6 , o haloalquilo C_1-C_6 . En algunas realizaciones, R^7 es H, halógeno o alquilo C_1-C_6 . En algunas realizaciones, R^7 es halógeno o alquilo C_1-C_6 . En algunas realizaciones, R^7 es alquilo C_1-C_6 . En algunas realizaciones, R^7 es H.

[0082] En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, IV, IVa y IVb se seleccionan del grupo que consiste en:

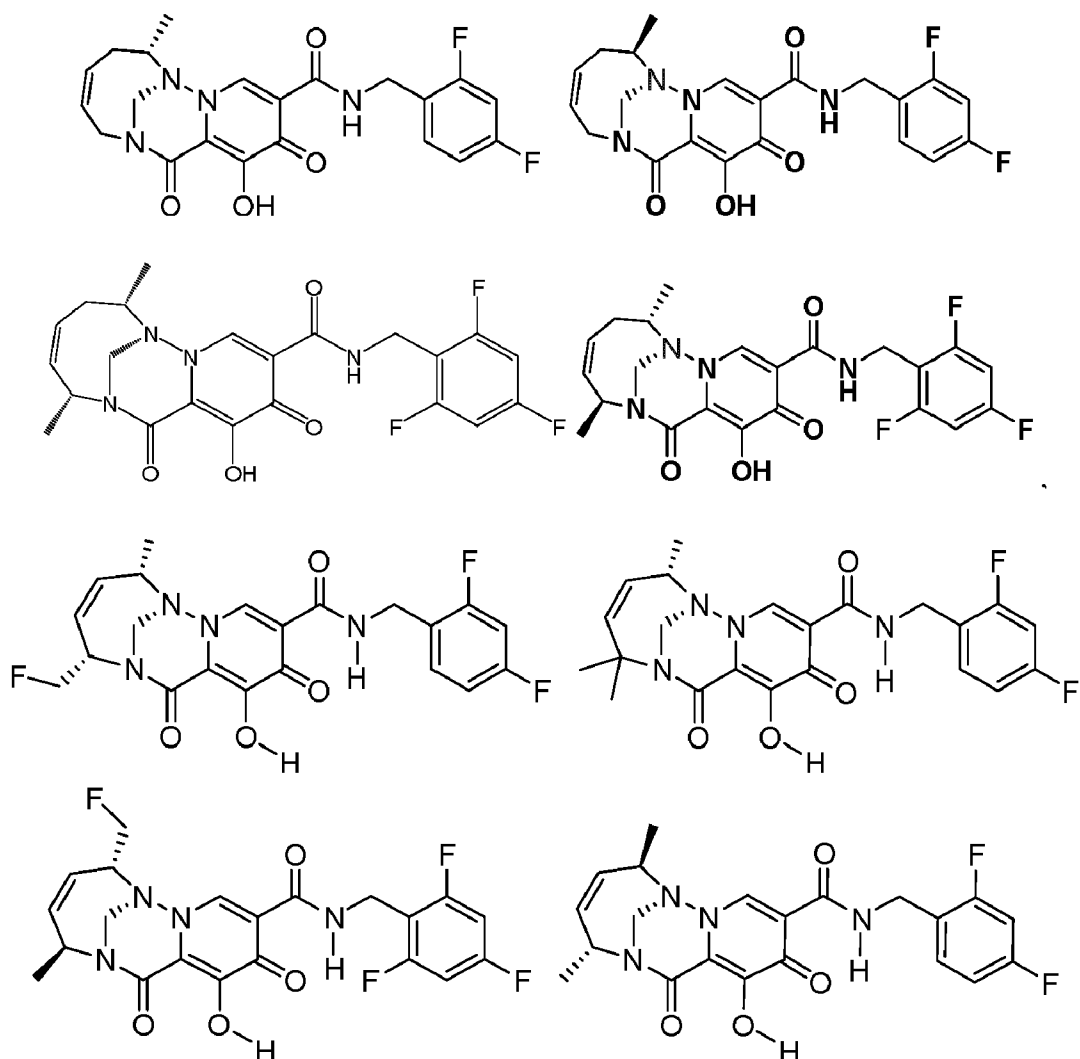




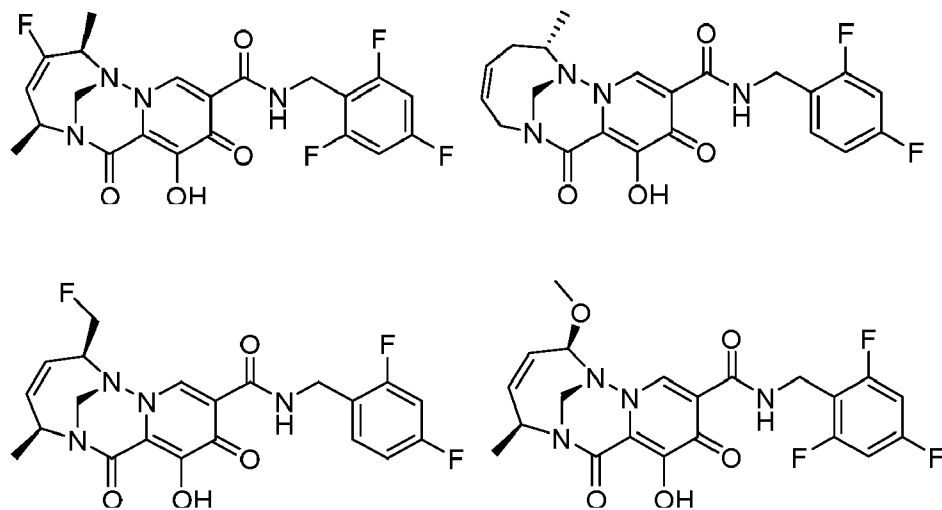
[0083] En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, IV, IVa y IVb se seleccionan del grupo que consiste en:

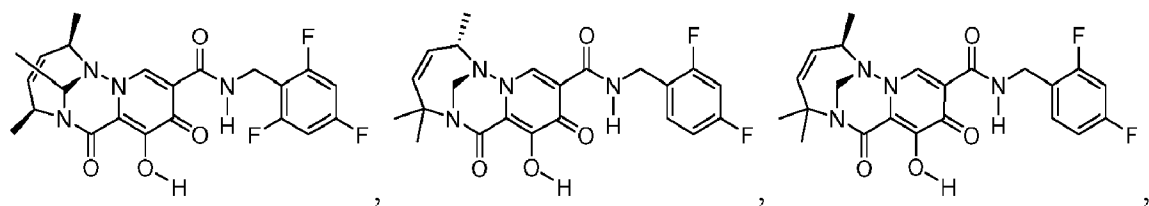
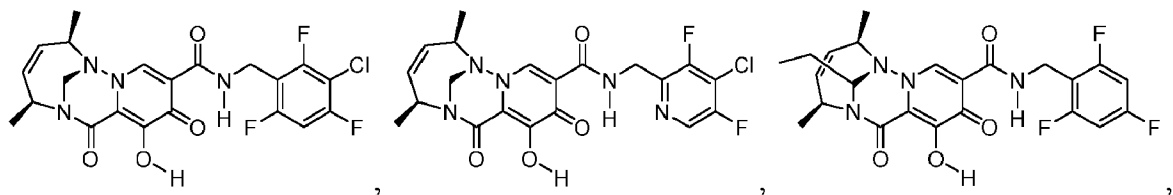
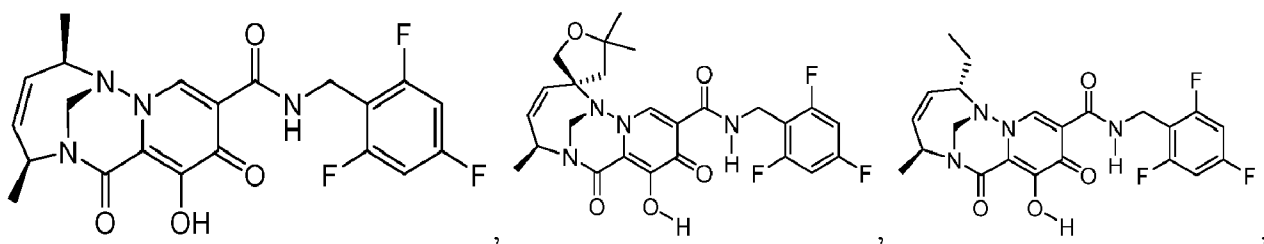
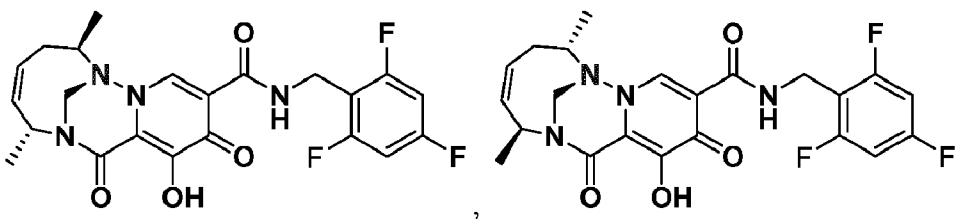
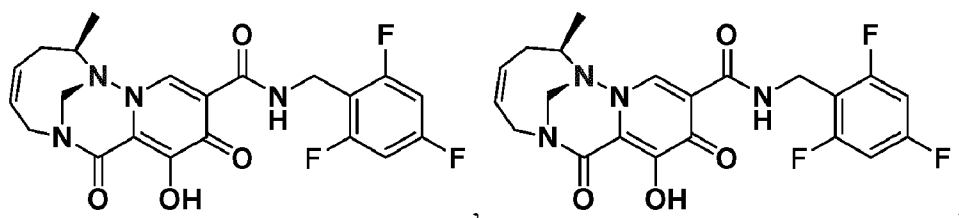
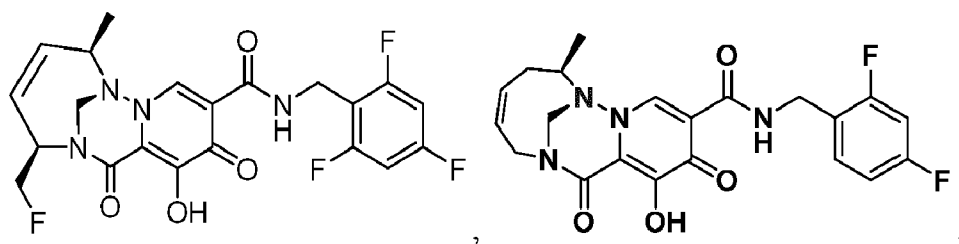
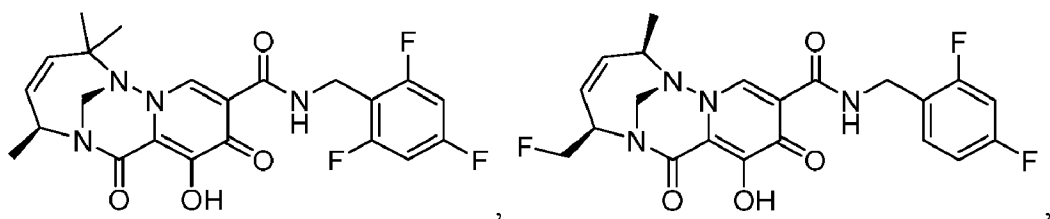


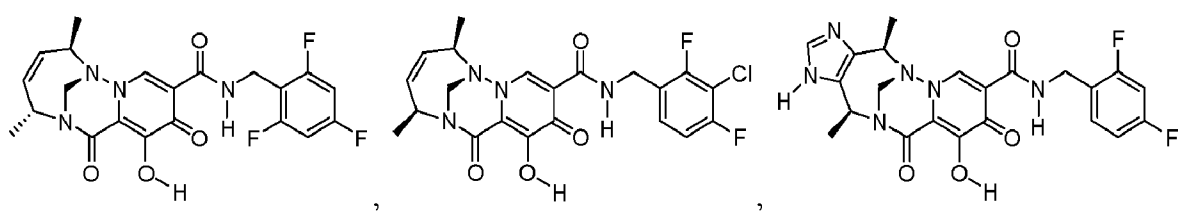
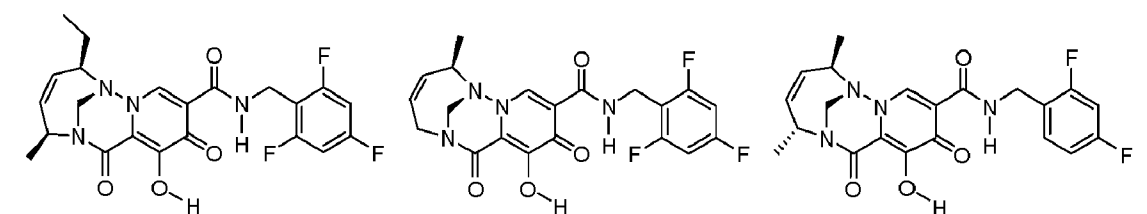
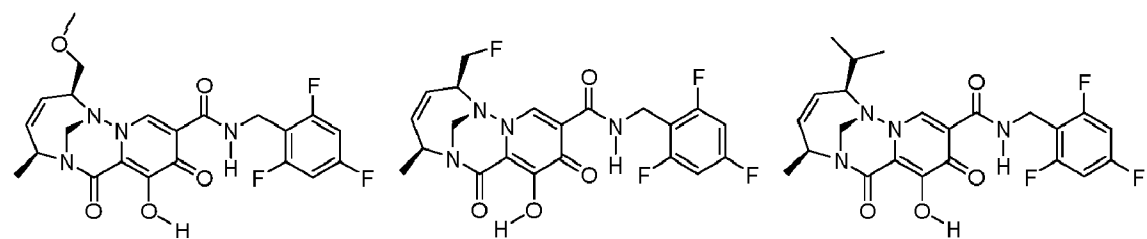
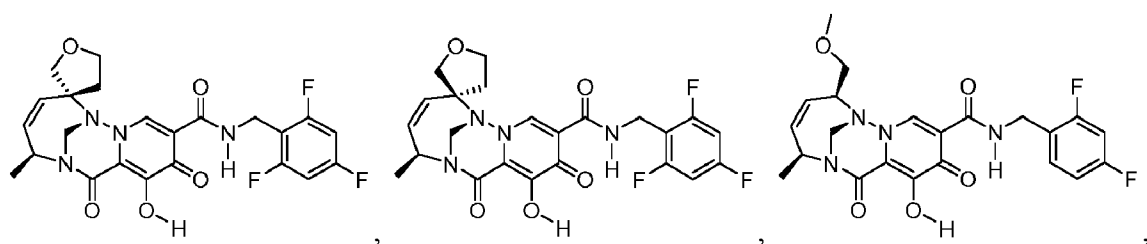
[0084] En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, IV, IVa y IVb se seleccionan del grupo que consiste en:



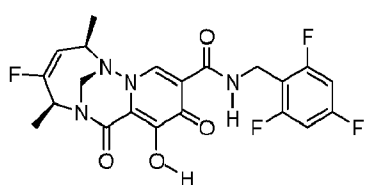
[0085] En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, IV, IVa y IVb se selecciona del grupo que consiste en:



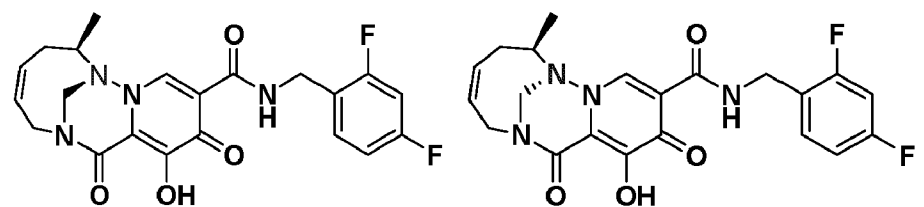
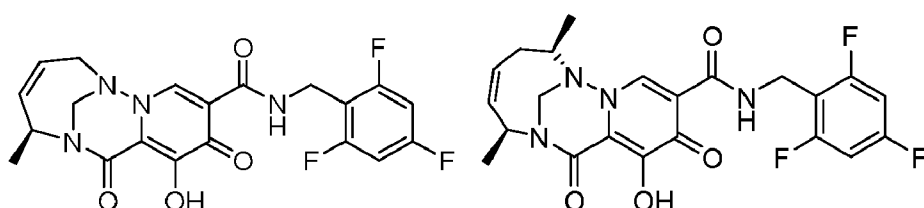


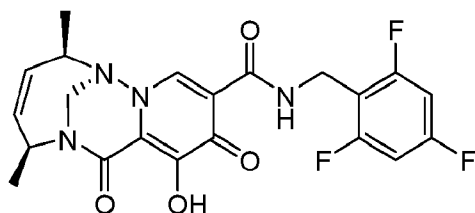
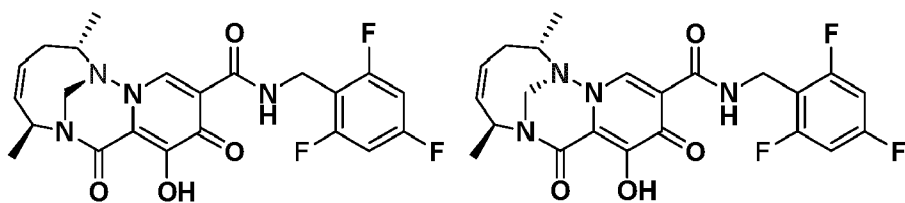
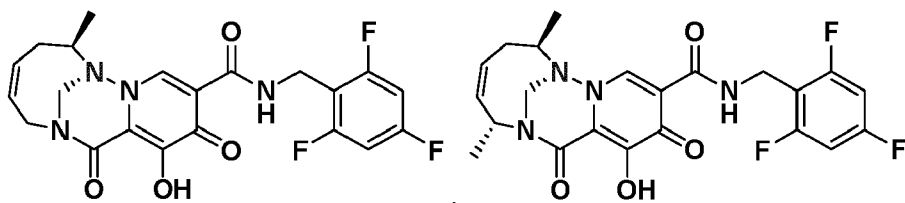
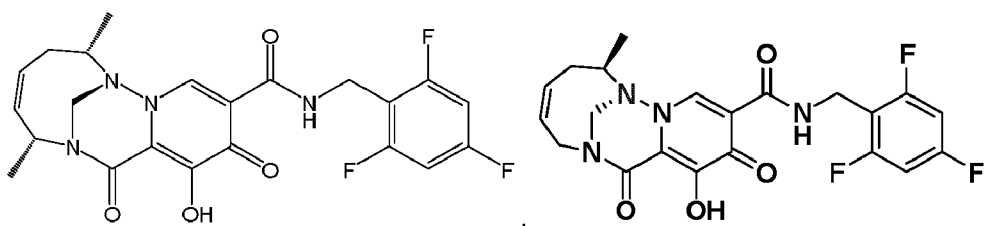


y



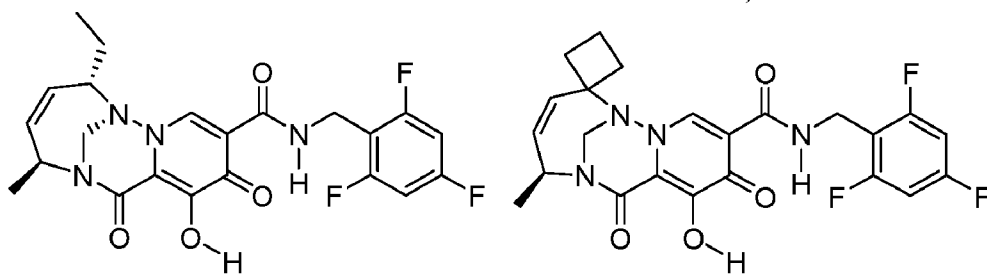
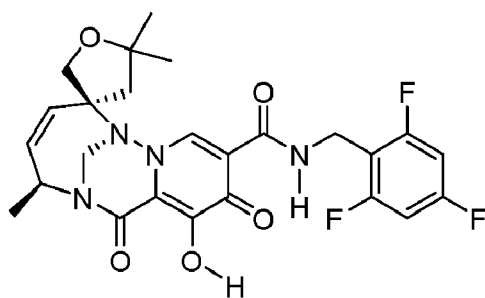
[0086] En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, IV, IVa y IVb se seleccionan del grupo que consiste en:

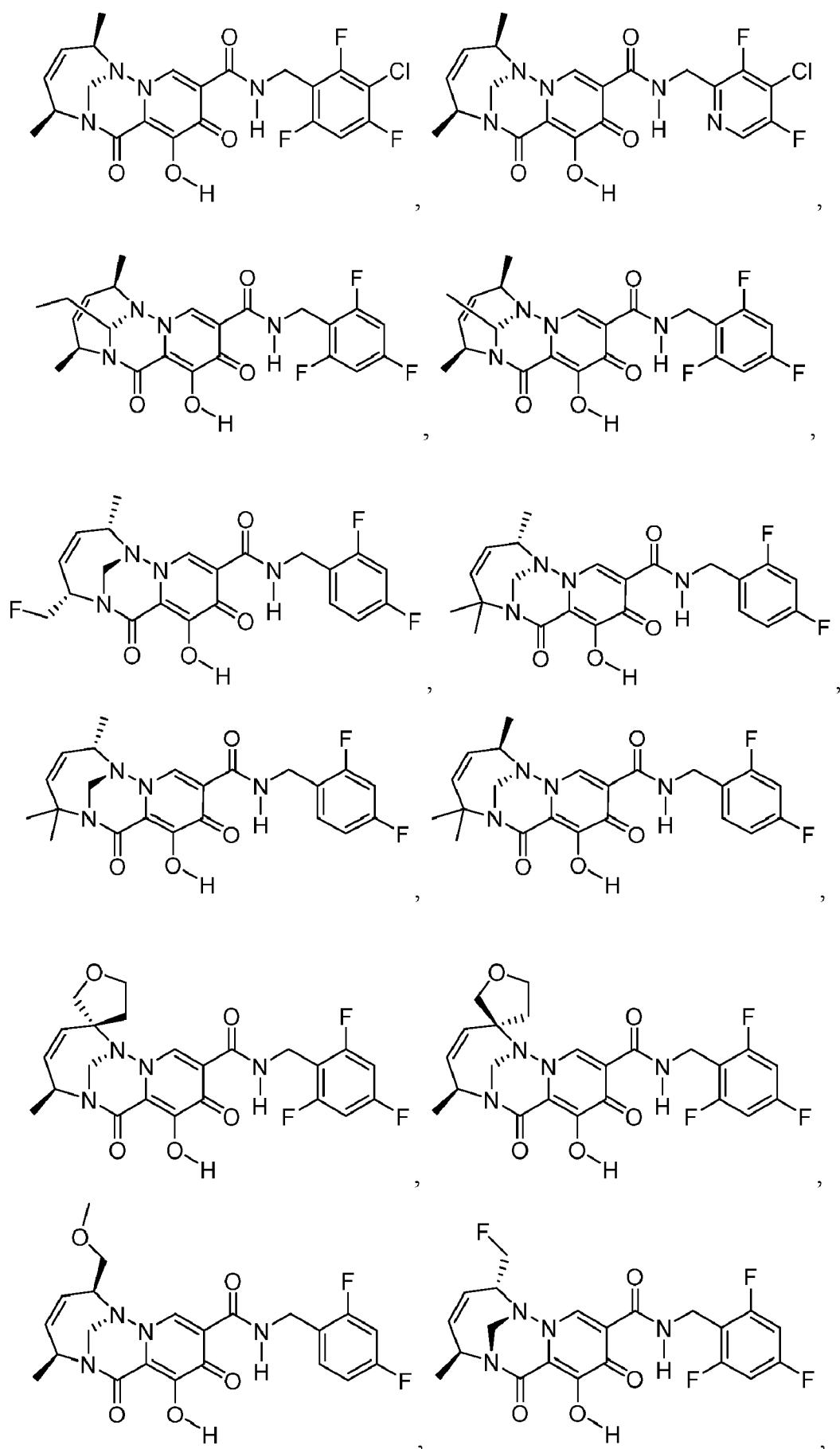


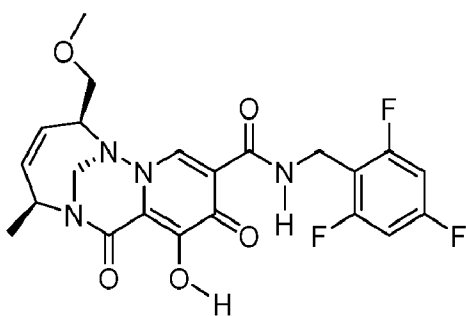


y

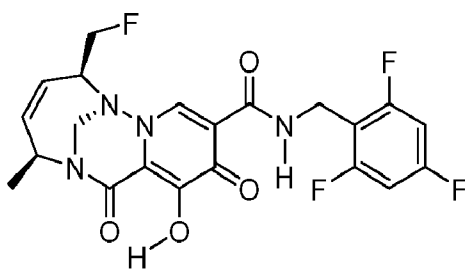
[0087] En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa y IVb se seleccionan del grupo que consiste en:



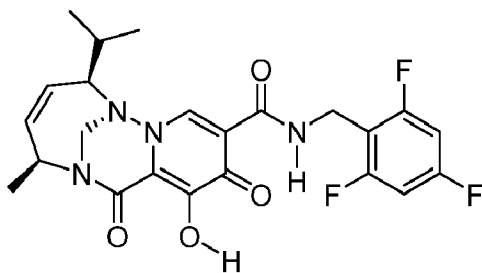




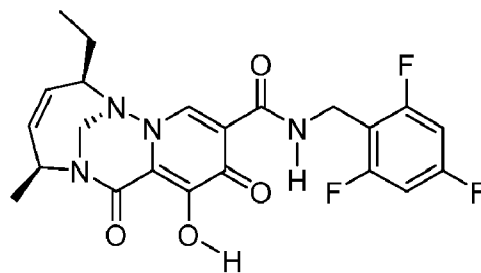
,



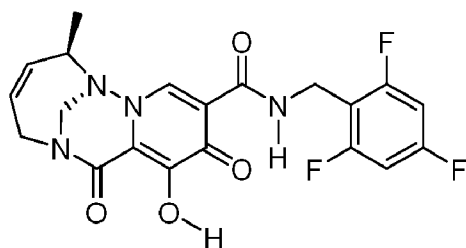
,



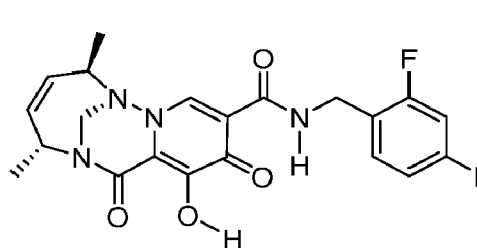
,



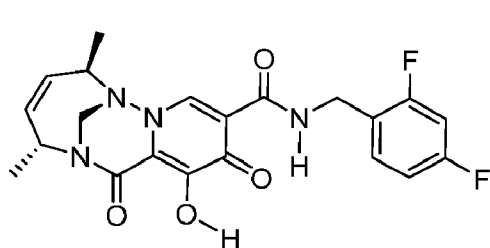
,



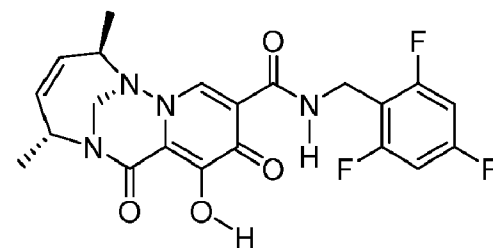
,



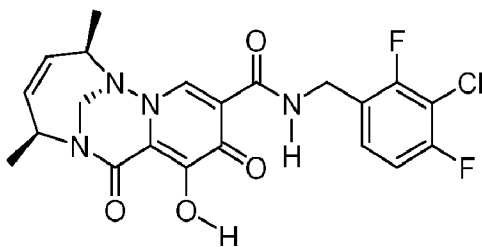
,



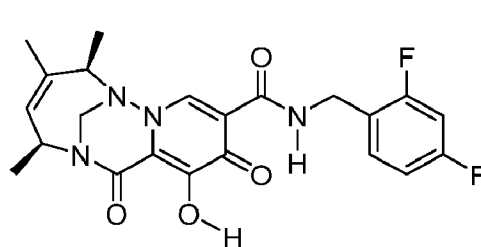
,



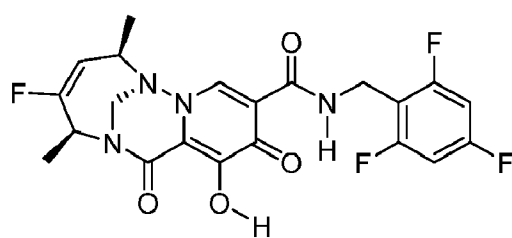
,



,



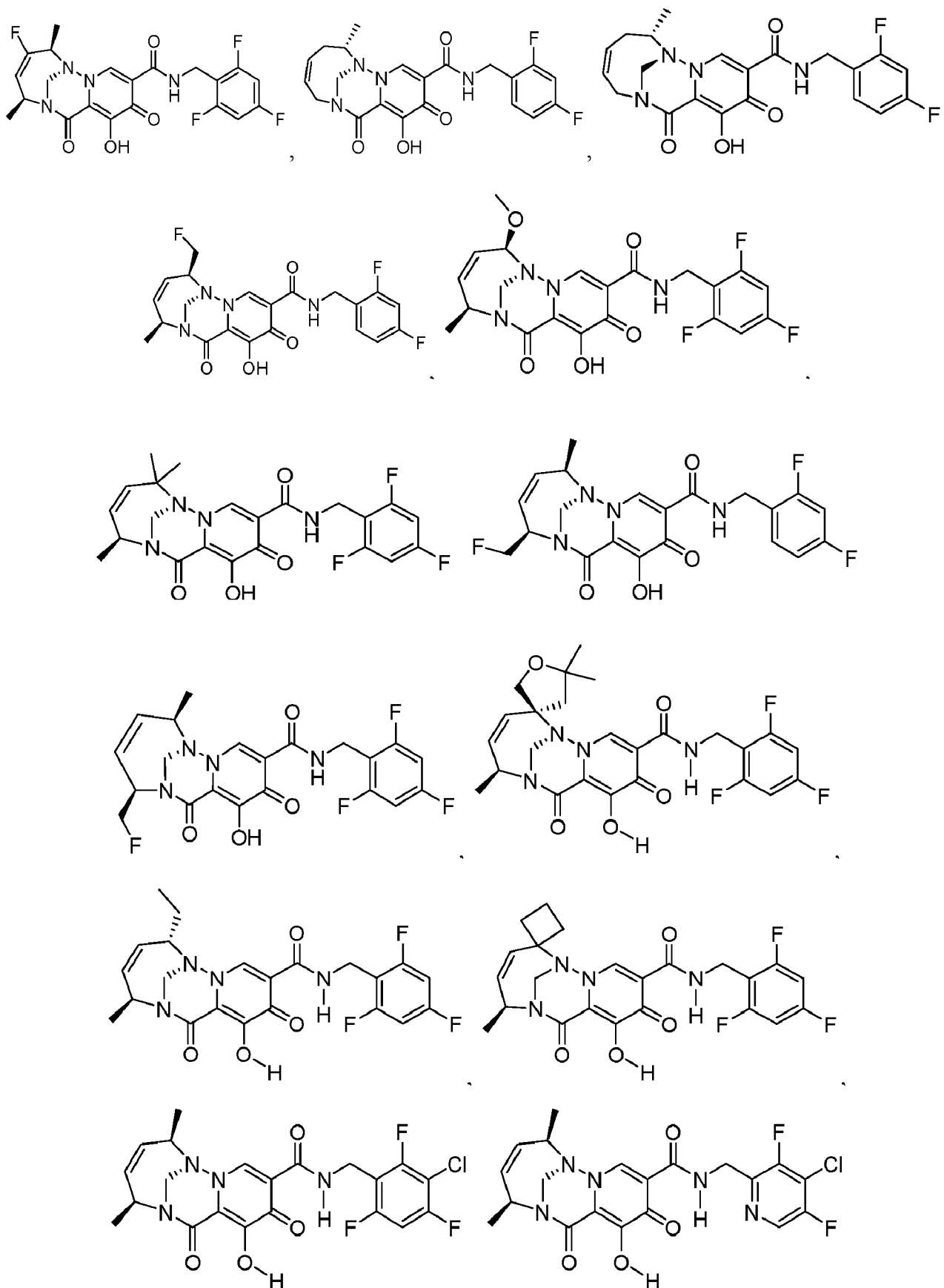
,

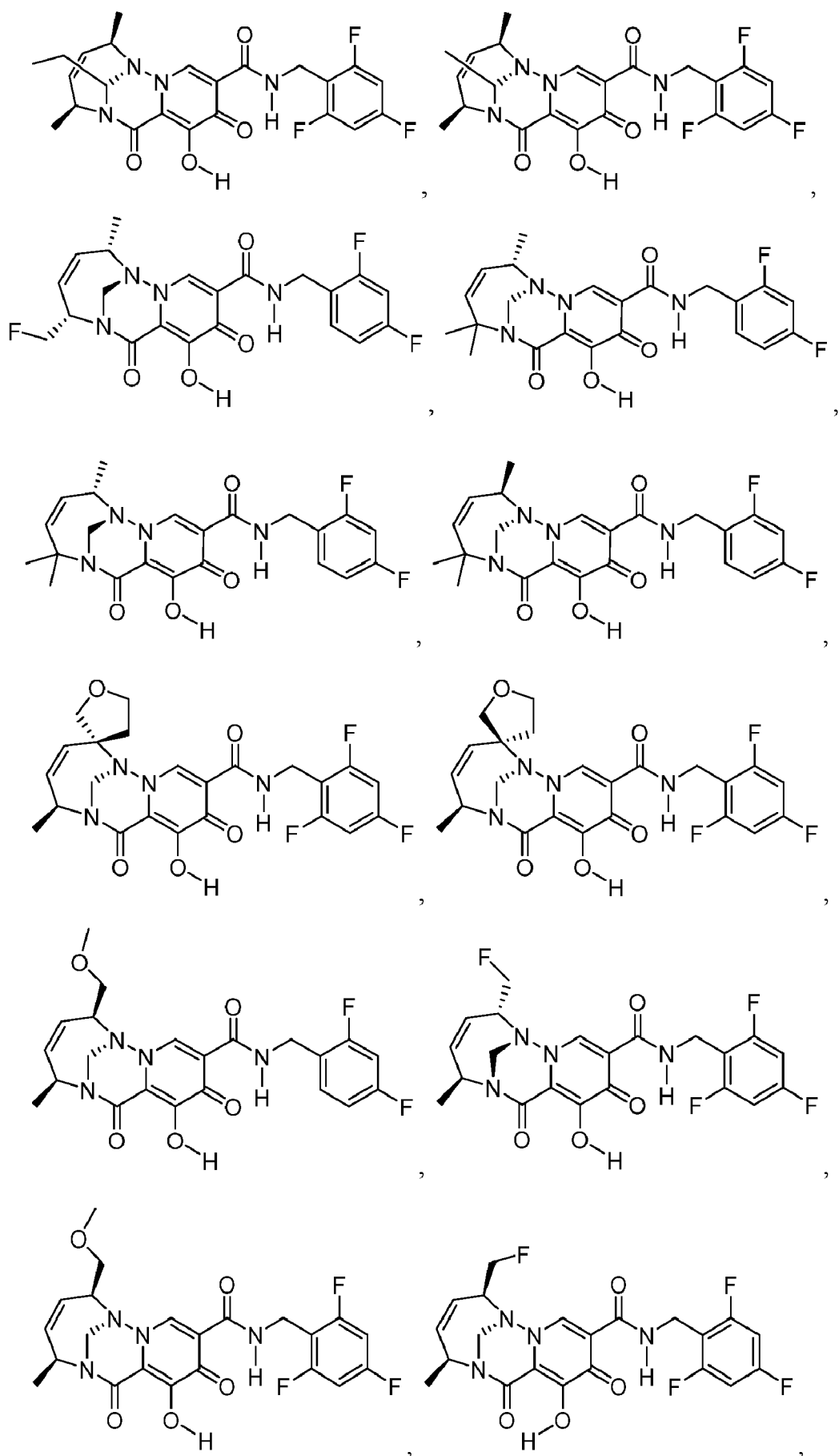


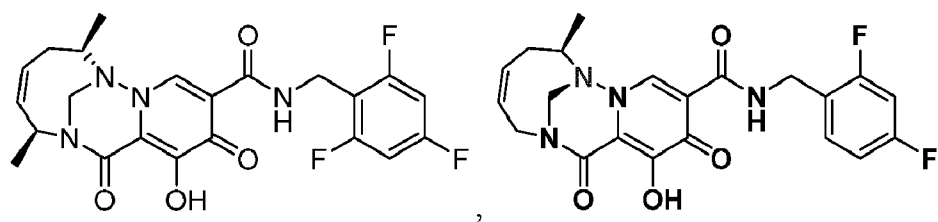
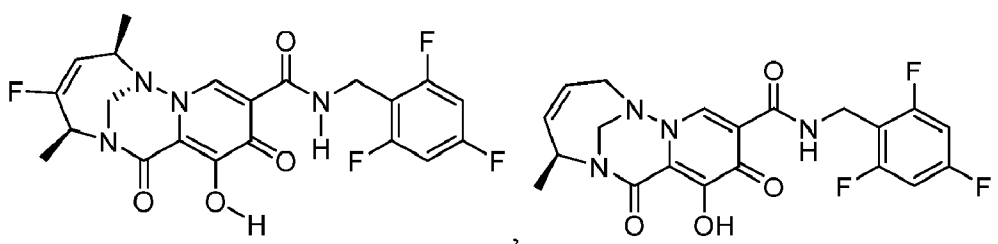
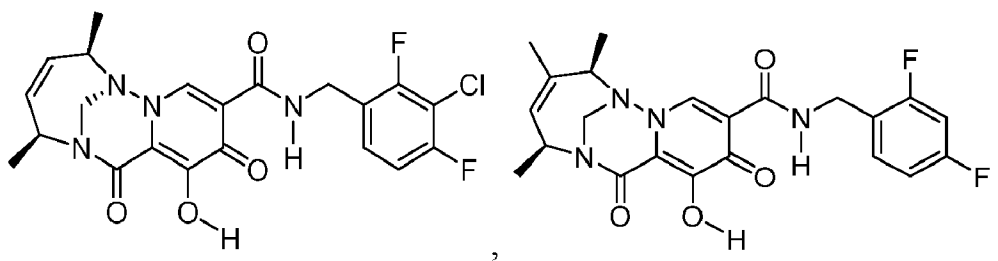
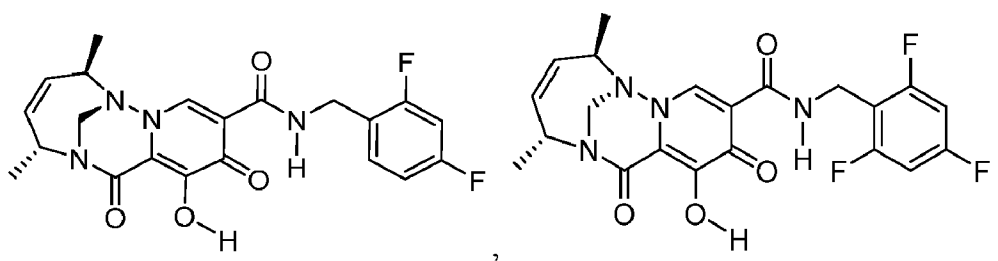
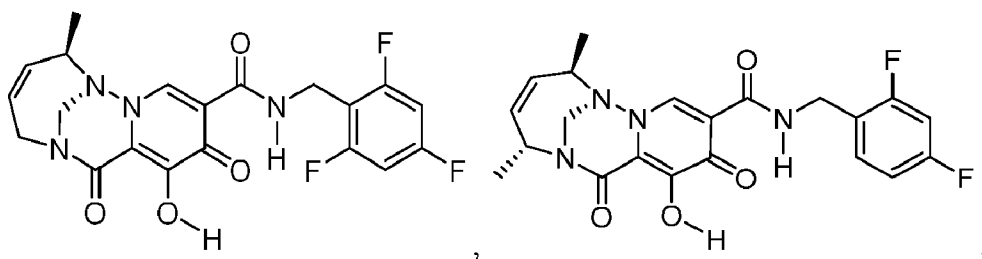
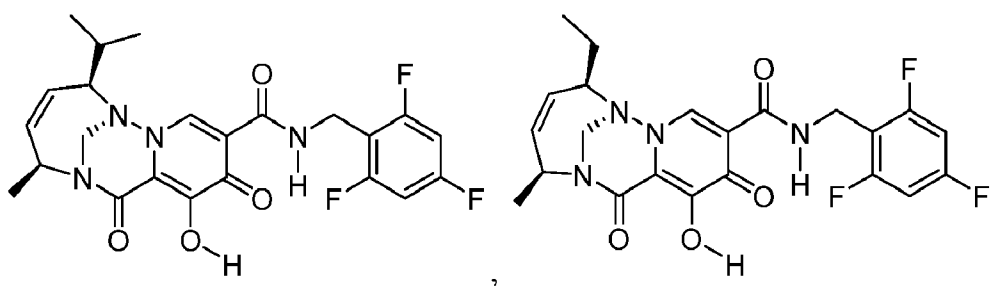
,

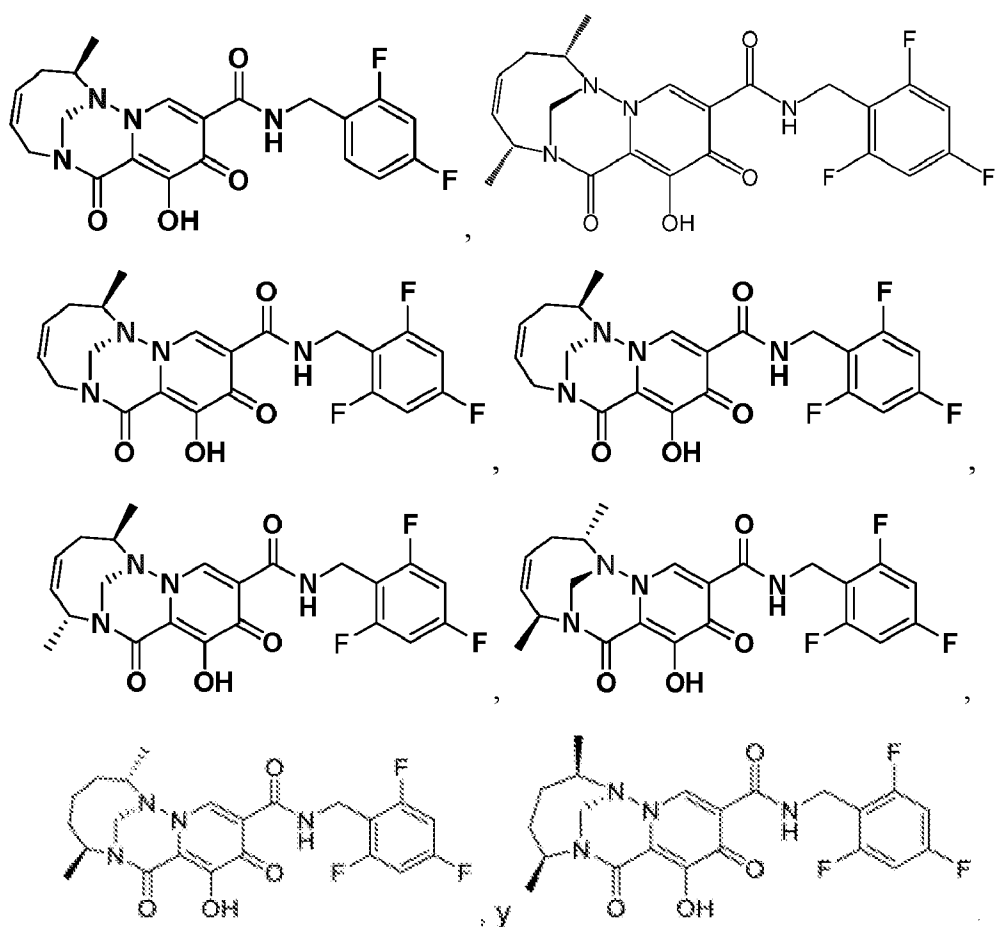
y

[0088] En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, IV, IVa y IVb se seleccionan del grupo que consiste en:

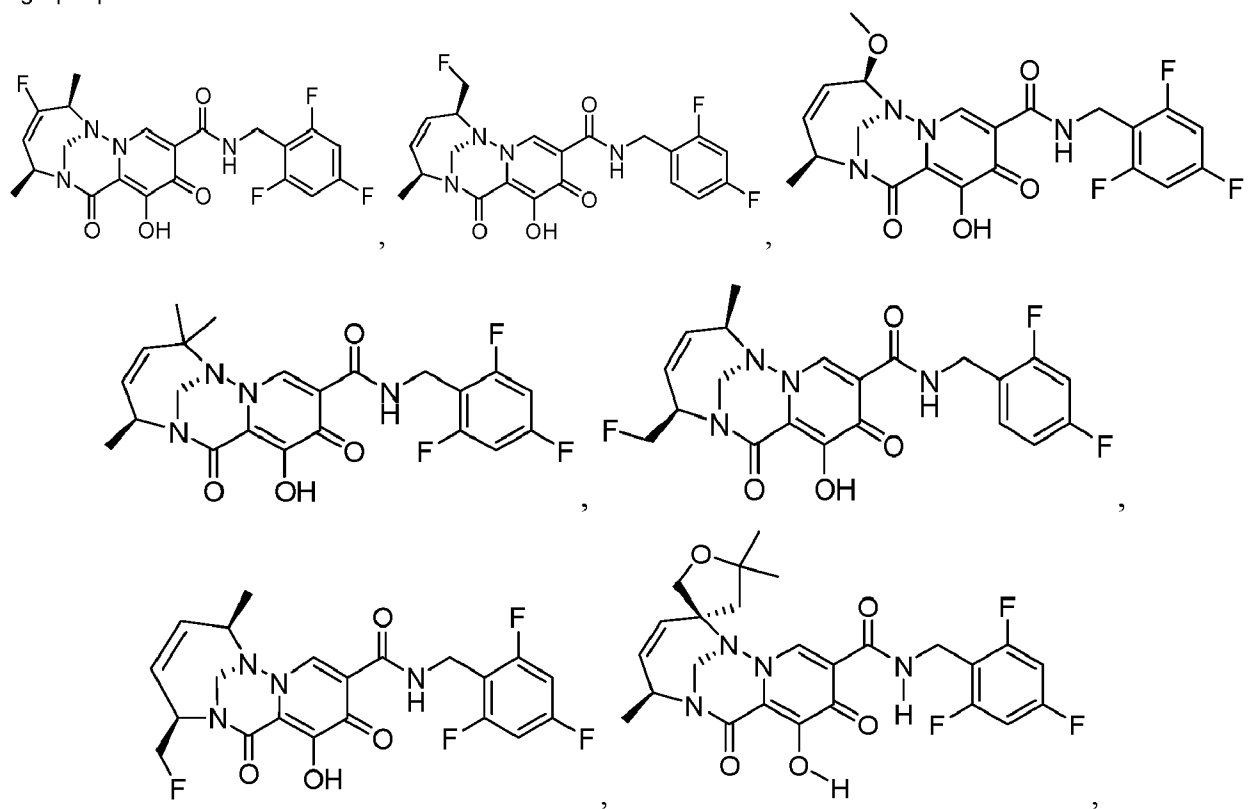


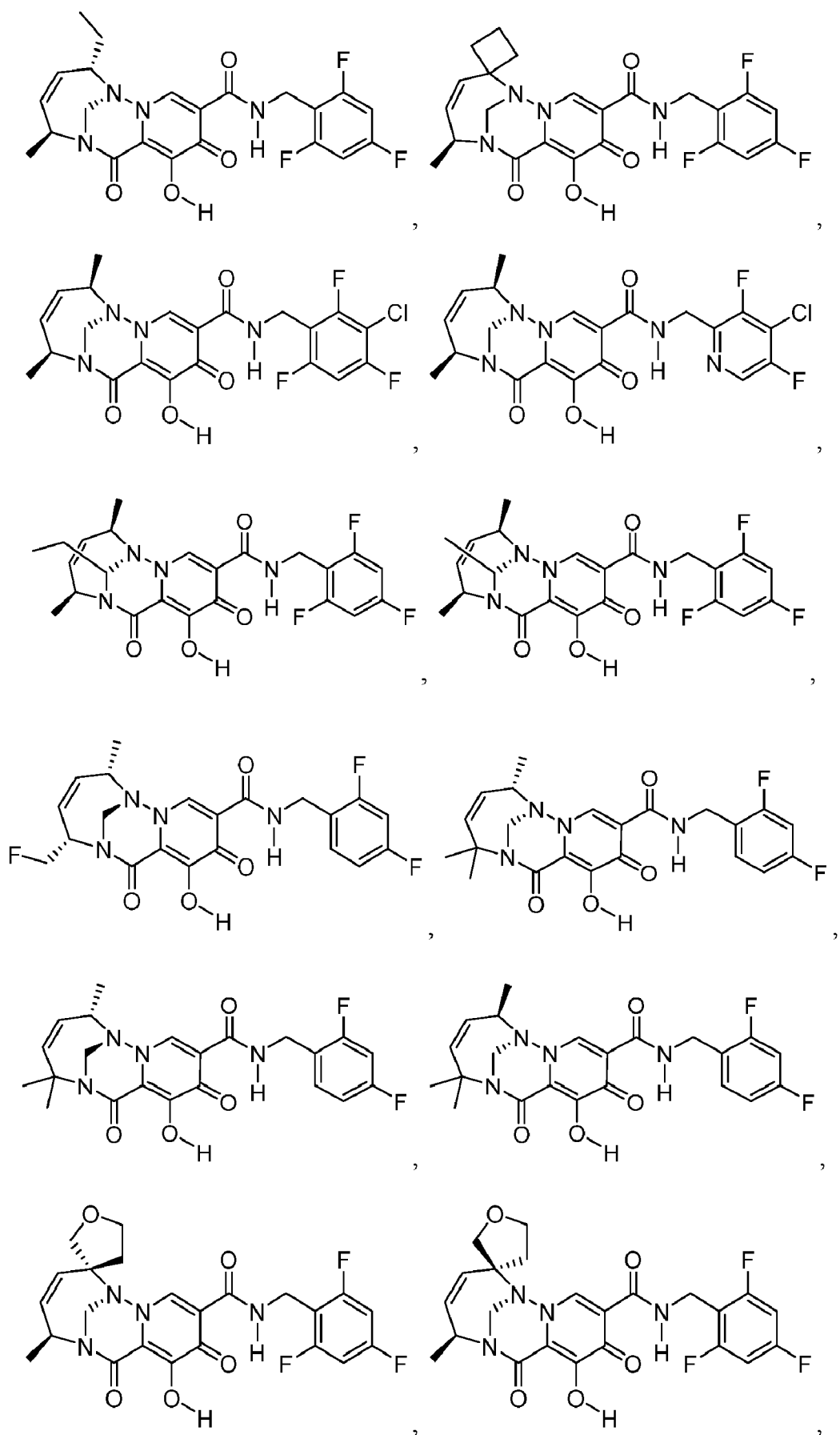


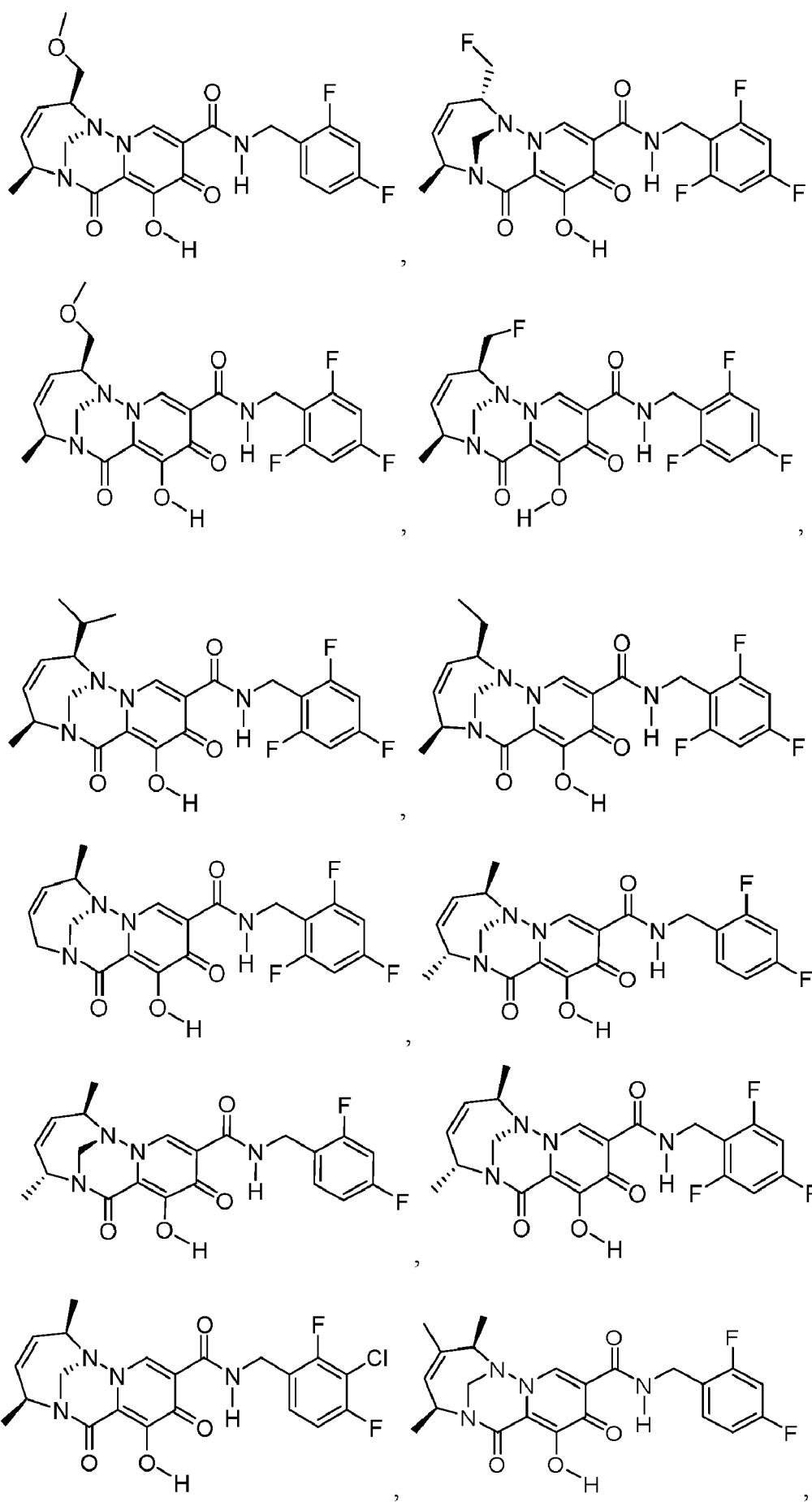


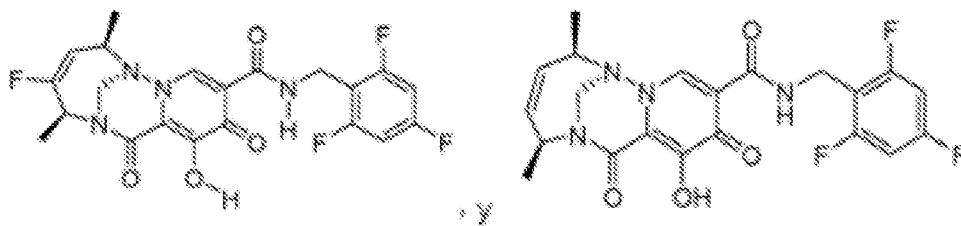


[0089] En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa y IVb se seleccionan del grupo que consiste en:

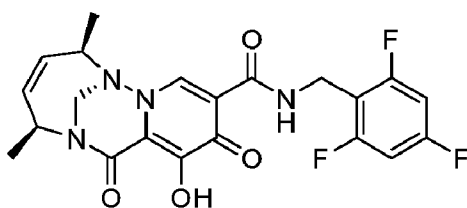




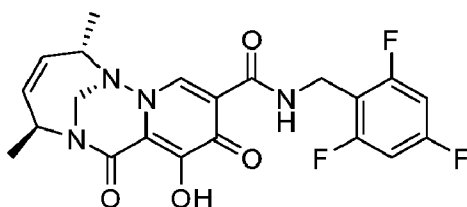




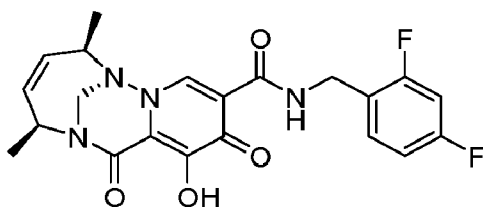
[0090] En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula I, Ia, Ib, II, IIa, IIb IV, IVa y IVb son:



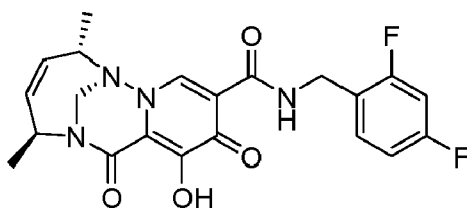
[0091] En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa y IVb son:



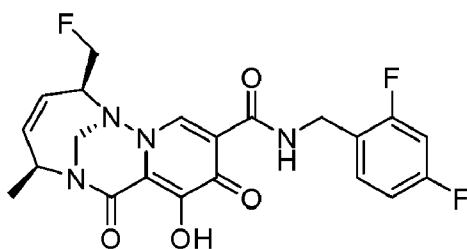
[0092] En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa y IVb son:



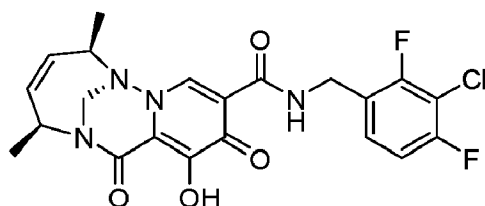
[0093] En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa y IVb son:



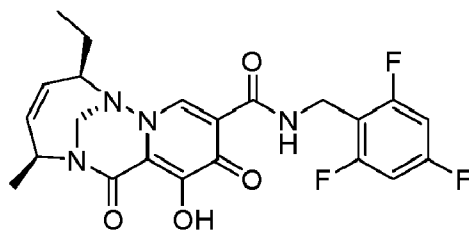
[0094] En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa y IVb son:



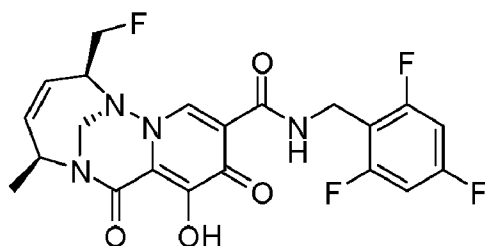
[0095] En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa y IVb son:



[0096] En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa y IVb son:



[0097] En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa y IVb son:



III. Composiciones y Kits

[0098] Los compuestos aquí proporcionados se administran generalmente en forma de composiciones farmacéuticas. Por lo tanto, aquí se proporcionan también composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más de los compuestos aquí proporcionados o sales farmacéuticamente aceptables, isómeros, o una mezcla de los mismos y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables seleccionados entre portadores, adyuvantes y excipientes. Los compuestos aquí proporcionados pueden ser el único principio activo o uno de los principios activos de las composiciones farmacéuticas. Los vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados pueden incluir, por ejemplo, diluyentes y cargas sólidas inertes, diluyentes, incluida la solución acuosa estéril y diversos disolventes orgánicos, potenciadores de la permeación, solubilizantes y adyuvantes. Tales composiciones se preparan de una manera bien conocida en el arte farmacéutico. Véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mace Publishing Co., Filadelfia, Pa. 17ª Ed. (1985); y Modern Pharmaceutics, Marcel Dekker, Inc. 3ª Ed. (G.S. Banker & C.T. Rhodes, Eds.).

[0099] En un aspecto, se proporcionan en el presente documento composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto proporcionado en el presente documento (*p. ej.*, un compuesto de Fórmula I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, IV, IVa o IVb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente o portador farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto proporcionado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente o portador farmacéuticamente aceptable.

[0100] En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas aquí proporcionadas comprenden además uno o más (*p. ej.*, uno, dos, tres, cuatro, uno o dos, uno a tres, o uno a cuatro) agentes terapéuticos adicionales, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas comprenden además una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más (*p. ej.*, uno, dos, tres, cuatro, uno o dos, uno a tres, o uno a cuatro) agentes terapéuticos adicionales, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

[0101] Las composiciones farmacéuticas pueden administrarse en dosis únicas o múltiples. Las composiciones farmacéuticas pueden administrarse por diversos métodos que incluyen, por ejemplo, las vías rectal, bucal, intranasal y transdérmica. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas pueden administrarse mediante inyección intraarterial, intravenosa, intraperitoneal, parenteral, intramuscular, subcutánea, oral, tópica o como inhalante.

[0102] Un modo de administración es parenteral, por ejemplo, por inyección. Las formas en las que pueden incorporarse las composiciones farmacéuticas aquí descritas para su administración por inyección incluyen, por ejemplo, suspensiones

acuosas o oleosas, o emulsiones, con aceite de sésamo, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón o aceite de cacahuete, así como elixires, manitol, dextrosa o una solución acuosa estéril, y vehículos farmacéuticos similares.

[0103] La administración oral puede ser otra vía de administración de los compuestos aquí proporcionados. La administración puede realizarse, por ejemplo, mediante cápsulas o comprimidos con cubierta entérica. En la elaboración de las composiciones farmacéuticas que incluyen al menos un compuesto proporcionado en el presente documento o sales farmacéuticamente aceptables, isómeros o una mezcla de los mismos, el ingrediente activo (como un compuesto proporcionado en el presente documento) suele diluirse en un excipiente y/o encerrarse en un portador de este tipo que puede tener forma de cápsula, sobre, papel u otro recipiente. Cuando el excipiente sirve como diluyente, puede presentarse en forma de material sólido, semisólido o líquido, que actúa como vehículo, portador o medio para el principio activo. Así, las composiciones pueden presentarse en forma de comprimidos, píldoras, polvos, pastillas, sobres, cachés, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles (como sólido o en medio líquido), ungüentos que contengan, por ejemplo, hasta un 10% en peso del compuesto activo, cápsulas de gelatina blanda y dura, soluciones inyectables estériles y polvos envasados estériles.

[0104] Algunos ejemplos de excipientes adecuados incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma acacia, fosfato de calcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua estéril, jarabe y metilcelulosa. Las composiciones farmacéuticas pueden incluir, además, agentes lubricantes como talco, estearato de magnesio y aceite mineral; agentes humectantes; agentes emulsionantes y de suspensión; agentes conservantes como metil y propilhidroxibenzoatos; agentes edulcorantes; y agentes aromatizantes; o cualquier combinación de los mismos.

[0105] Las composiciones farmacéuticas que incluyen al menos un compuesto descrito en el presente documento o sales farmacéuticamente aceptables, isómeros o una mezcla de los mismos pueden formularse para proporcionar una liberación rápida, sostenida o retardada del ingrediente activo (como un compuesto proporcionado en el presente documento) tras la administración al sujeto empleando procedimientos conocidos en la técnica. Los sistemas de liberación controlada de fármacos para administración oral incluyen sistemas de bomba osmótica y sistemas de disolución que contienen reservorios recubiertos de polímeros o formulaciones de matriz fármaco-polímero. Se dan ejemplos de sistemas de liberación controlada en las Patentes de EE.UU. Nº. 3,845,770; 4,326,525; 4,902,514; y 5,616,345. Otra formulación para su uso en los métodos de la presente divulgación emplea dispositivos de administración transdérmica ("parches"). Dichos parches transdérmicos pueden utilizarse para proporcionar una infusión continua o discontinua de los compuestos aquí proporcionados en cantidades controladas. La construcción y el uso de parches transdérmicos para la administración de agentes farmacéuticos son bien conocidos en la técnica. Véase, *p. ej.*, Patentes de EE.UU. Nº. 5,023,252, 4,992,445, y 5,001,139. Dichos parches pueden fabricarse para la administración continua, pulsátil o a demanda de agentes farmacéuticos.

[0106] Para preparar composiciones sólidas como comprimidos, el principio activo principal puede mezclarse con un excipiente farmacéutico para formar una composición sólida de preformulación que contenga una mezcla homogénea de un compuesto descrito en el presente documento o sales farmacéuticamente aceptables, isómeros o una mezcla de los mismos. Cuando nos referimos a estas composiciones de preformulación como homogéneas, el ingrediente activo puede dispersarse uniformemente por toda la composición, de modo que ésta pueda subdividirse fácilmente en formas de dosificación unitarias igualmente eficaces, como comprimidos, píldoras y cápsulas.

[0107] Los comprimidos o píldoras de los compuestos aquí descritos pueden estar recubiertos o compuestos de otro modo para proporcionar una forma de dosificación que ofrezca la ventaja de una acción prolongada, o para proteger de las condiciones ácidas del estómago. Por ejemplo, el comprimido o píldora puede incluir un componente de dosificación interior y otro exterior, este último en forma de sobre sobre el primero. Los dos componentes pueden estar separados por una capa entérica que sirve para resistir la desintegración en el estómago y permitir que el componente interno pase intacto al duodeno o se retrase su liberación. Para dichas capas o recubrimientos entéricos pueden utilizarse diversos materiales, entre los que se incluyen diversos ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con materiales como goma laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

[0108] Las composiciones farmacéuticas para inhalación o insuflación pueden incluir soluciones y suspensiones en disolventes acuosos u orgánicos farmacéuticamente aceptables, o mezclas de los mismos, y polvos. Las composiciones líquidas o sólidas pueden contener excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados, como se describe *supra*. En algunas formas de realización, las composiciones se administran por vía respiratoria oral o nasal para un efecto local o sistémico. En otras realizaciones, las composiciones en disolventes farmacéuticamente aceptables pueden nebulizarse mediante el uso de gases inertes. Las soluciones nebulizadas pueden inhalarse directamente desde el dispositivo nebulizador o éste puede estar conectado a una tienda de campaña con mascarilla facial o a una máquina de respiración con presión positiva intermitente. Las composiciones en solución, suspensión o polvo pueden administrarse, preferentemente por vía oral o nasal, a partir de dispositivos que administren la formulación de forma adecuada.

[0109] En un aspecto, se proporcionan en el presente documento kits que comprenden un compuesto proporcionado en el presente documento, (*p. ej.*, un compuesto de Fórmula I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, IV, IVa o IVb), o una sal farmacéuticamente aceptable, estereoisómero, profármaco o solvato del mismo, y un envase adecuado. En algunas realizaciones, el kit incluye además instrucciones de uso. En algunas realizaciones, el kit comprende un compuesto proporcionado en el

presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, IV, IVa o IVb), o una sal, estereoisómero, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y una etiqueta y/o instrucciones para el uso de los compuestos en el tratamiento de las indicaciones, incluidas las enfermedades o afecciones, descritas en el presente documento.

[0110] En algunas realizaciones, los kits comprenden además uno o más (*p. ej.*, uno, dos, tres, cuatro, uno o dos, uno a tres, o uno a cuatro) agentes terapéuticos adicionales, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

[0111] En un aspecto, se proporcionan aquí artículos de fabricación que comprenden un compuesto descrito aquí o sales farmacéuticamente aceptables, o una mezcla de los mismos en un envase adecuado. En algunas realizaciones, el recipiente puede ser un vial, un frasco, una ampolla, una jeringa precargada o una bolsa intravenosa.

IV. Compuestos y composiciones de la invención para uso terapéutico

[0112] En una realización, un compuesto de Fórmula I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, IV, IVa, o IVb, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de un compuesto de Fórmula I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, IV, IVa o IVb, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es para uso en métodos de tratamiento de una infección por HIV (*p. ej.*, HIV-1 y/o HIV-2) en un ser humano que tiene o corre el riesgo de tener la infección que comprende administrar al ser humano una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, IV, IVa, o IVb, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de un compuesto de Fórmula I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, IV, IVa, o IVb, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0113] En algunas realizaciones, los métodos comprenden además administrar al humano una cantidad terapéuticamente eficaz de uno, dos, tres o cuatro agentes terapéuticos adicionales. En ciertas realizaciones, el agente o agentes terapéuticos adicionales son agentes contra el HIV. En determinadas realizaciones, el agente o agentes terapéuticos adicionales son inhibidores de la proteasa del HIV, inhibidores no nucleósidos o no nucleotídicos de la transcriptasa inversa del HIV, inhibidores nucleósidos o nucleotídicos de la transcriptasa inversa del HIV, inhibidores de la cápside del HIV, inhibidores de gp41, inhibidores de CXCR4, inhibidores de gpl20, inhibidores de CCR5, agentes de reversión de la latencia, inhibidores de la polimerización de la cápside, bNAbs del HIV (anticuerpos ampliamente neutralizantes del HIV), agonistas de TLR7, potenciadores farmacocinéticos, otros fármacos para tratar el HIV, o combinaciones de los mismos. En una realización, el agente o agentes terapéuticos adicionales son abacavir, tenofovir alafenamida, tenofovir disoproxil, lenacapavir o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. En una realización, el agente o agentes terapéuticos adicionales son abacavir, tenofovir alafenamida, tenofovir disoproxil, lenacapavir, GS-5894, islatravir o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. En algunas realizaciones, el agente o agentes terapéuticos adicionales son lenacapavir, islatravir. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es lenacapavir. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es islatravir.

[0114] En otra realización, se proporciona un compuesto de Fórmula I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, IV, IVa, o IVb, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de un compuesto de Fórmula I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, IV, IVa, o IVb, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en terapia médica.

[0115] En otra realización, se proporciona un compuesto de Fórmula I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, IV, IVa, o IVb, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de Fórmula I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, IV, IVa, o IVb, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de una infección por HIV.

[0116] En otra realización, se proporciona un compuesto de Fórmula I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, IV, IVa, o IVb, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de un compuesto de Fórmula I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, IV, IVa, o IVb, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método de tratamiento de una infección por HIV en un ser humano que tiene o corre el riesgo de tener la infección.

[0117] En otra realización, un compuesto de Fórmula I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, IV, IVa, o IVb, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de un compuesto de Fórmula I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, IV, IVa, o IVb, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método de tratamiento de una infección por HIV en un ser humano que tiene o corre el riesgo de tener la infección, en el que dicho método comprende además la administración al ser humano de uno, dos, tres o cuatro agentes terapéuticos adicionales.

[0118] En otra realización, se proporciona un compuesto de Fórmula I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, IV, IVa, o IVb, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de un compuesto de Fórmula I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, IV, IVa, o IVb, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método de tratamiento de una infección por HIV en un humano que tiene o corre el riesgo de tener la infección, en el que dicho método comprende además administrar al humano uno, dos, tres, o cuatro agentes terapéuticos adicionales seleccionados del grupo que consiste en inhibidores de la proteasa del HIV, inhibidores no nucleósidos o no nucleotídicos de la transcriptasa inversa del HIV, inhibidores nucleósidos o nucleotídicos de la transcriptasa inversa del HIV, inhibidores de la cápside del HIV, inhibidores de gp41, inhibidores de CXCR4, inhibidores de gpl20, inhibidores de CCR5, agentes de reversión de la latencia, inhibidores de la polimerización de la cápside, bNAbs del HIV, agonistas de TLR7, potenciadores farmacocinéticos, otros fármacos para tratar el HIV, o combinaciones de los mismos. En una realización, uno, dos, tres o

cuatro agentes terapéuticos adicionales se seleccionan de entre inhibidores de la proteasa del HIV, inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa del HIV, inhibidores nucleósidos o nucleótidos de la transcriptasa inversa del HIV, agentes de reversión de la latencia, inhibidores de la cápside del HIV, bNAb's del HIV, agonistas de TLR7 y combinaciones de los mismos.

5

[0119] En otra realización, un compuesto de Fórmula I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, IV, IVa, o IVb, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de un compuesto de Fórmula I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, IV, IVa, o IVb, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método de tratamiento de una infección por HIV en un humano que tiene o corre el riesgo de tener la infección, en el que dicho método comprende además administrar al humano una cantidad terapéuticamente eficaz de tenofovir disoproxilo y emtricitabina.

10

[0120] En otra realización, un compuesto de Fórmula I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, IV, IVa, o IVb, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de un compuesto de Fórmula I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, IV, IVa, o IVb, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método de tratamiento de una infección por HIV en un humano que tiene o corre el riesgo de tener la infección, en el que dicho método comprende además administrar al humano una cantidad terapéuticamente eficaz de tenofovir alafenamida y emtricitabina.

15

[0121] En otra realización, un compuesto de Fórmula I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, IV, IVa, o IVb, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de un compuesto de Fórmula I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, IV, IVa, o IVb, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método de tratamiento de una infección por HIV en un ser humano que tiene o corre el riesgo de tener la infección, en el que dicho método comprende además administrar al ser humano una cantidad terapéuticamente eficaz de tenofovir disoproxilo.

20

[0122] En otra realización, un compuesto de Fórmula I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, IV, IVa, o IVb, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de un compuesto de Fórmula I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, IV, IVa, o IVb, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método de tratamiento de una infección por HIV en un humano que tiene o corre el riesgo de tener la infección, en el que dicho método comprende además administrar al humano una cantidad terapéuticamente eficaz de tenofovir alafenamida.

25

[0123] En otra realización, un compuesto de Fórmula I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, IV, IVa, o IVb, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de un compuesto de Fórmula I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, IV, IVa o IVb, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es para uso en un método de uso de un compuesto de Fórmula I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, IV, IVa, o IVb en terapia. En particular, se proporciona un método para tratar la proliferación del virus HIV, tratar el SIDA o retrasar la aparición del SIDA o de los síntomas del ARC en un mamífero (p. ej., un humano), que comprende administrar al mamífero un compuesto de Fórmula I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, IV, IVa o IVb, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

30

35

[0124] En otra realización, se proporciona una composición que comprende un compuesto de Fórmula I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, o IVb, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable, para su uso en un método de tratamiento de la proliferación del virus HIV, el tratamiento del SIDA, o el retraso de la aparición del SIDA o los síntomas de ARC en un mamífero (p. ej., un humano).

40

[0125] En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, IV, IVa, o IVb, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de un compuesto de Fórmula I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, IV, IVa, o IVb, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la prevención de la infección por HIV.

45

[0126] Por ejemplo, en una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula I, Ia, Ib, II, IIa, IV, IVa, o IVb, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de un compuesto de Fórmula I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, IV, IVa, o IVb, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en profilaxis previa a la exposición (PrEP), es decir antes de la exposición del individuo al virus HIV, para evitar que la infección por HIV se instale si el individuo se expone al virus y/o para evitar que el virus establezca una infección permanente y/o para evitar la aparición de los síntomas de la enfermedad y/o para evitar que el virus alcance niveles detectables en la sangre.

50

[0127] En otra realización, se divulga un compuesto de Fórmula I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, IV, IVa, o IVb, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para tratar una infección por HIV en un ser humano que tiene o está en riesgo de tener la infección.

55

[0128] Un compuesto de Fórmula I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, IV, IVa, o IVb, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede utilizarse como herramienta de investigación.

60

[0129] En otra realización, se divulga un artículo de fabricación que comprende una composición eficaz para tratar una infección por HIV; y material de envasado que comprende una etiqueta que indica que la composición puede utilizarse para tratar la infección por HIV. Las composiciones ejemplares comprenden un compuesto de Fórmula I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, IV, IVa, o IVb, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

65

[0130] En otra realización, un compuesto de Fórmula I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, IV, IVa, o IVb, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de un compuesto de Fórmula I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, IV, IVa o IVb, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es para uso en un método de inhibición de la replicación del HIV. El método comprende exponer el virus a una cantidad eficaz del compuesto de Fórmula I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, IV, IVa, o IVb, o una sal del mismo, en condiciones en las que se inhibe la replicación del HIV.

[0131] En otra realización, un compuesto de Fórmula I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, IV, IVa, o IVb, puede inhibir la actividad de la enzima integrasa del HIV.

V. Administración

[0132] Los compuestos de la presente divulgación (también referidos aquí como los ingredientes activos), pueden ser administrados por cualquier vía apropiada a la condición a ser tratada. Las vías adecuadas incluyen la oral, rectal, nasal, tópica (incluidas la bucal y la sublingual), transdérmica, vaginal y parenteral (incluidas la subcutánea, intramuscular, intravenosa, intradérmica, intratecal y epidural), y similares. Se apreciará que la ruta preferida puede variar con, por ejemplo, la condición del receptor. Una ventaja de ciertos compuestos aquí divulgados es que son biodisponibles por vía oral y pueden dosificarse por vía oral.

[0133] Un compuesto de la presente divulgación puede administrarse a un individuo de acuerdo con un régimen de dosificación eficaz durante un periodo de tiempo o duración deseados, como al menos aproximadamente un mes, al menos aproximadamente 2 meses, al menos aproximadamente 3 meses, al menos aproximadamente 6 meses, o al menos aproximadamente 12 meses o más. En algunas realizaciones, el compuesto se administra diariamente o de forma intermitente durante toda la vida del individuo.

[0134] El nivel de dosis específico de un compuesto de la presente divulgación para cualquier sujeto en particular dependerá de una variedad de factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, la dieta, el tiempo de administración, la vía de administración y la tasa de excreción, la combinación de fármacos y la gravedad de la enfermedad particular en el sujeto sometido a terapia. Por ejemplo, una dosis puede expresarse como un número de miligramos de un compuesto descrito en el presente documento por kilogramo de peso corporal del sujeto (mg/kg). Dosis de entre 0,1 y 150 mg/kg pueden ser apropiadas. En algunas realizaciones, pueden ser apropiados entre 0,1 y 100 mg/kg. En otras realizaciones puede ser adecuada una dosis de entre 0,5 y 60 mg/kg. La normalización según el peso corporal del sujeto es particularmente útil cuando se ajustan las dosis entre sujetos de tamaños muy dispares, como ocurre cuando se utiliza el fármaco tanto en niños como en humanos adultos o cuando se convierte una dosis eficaz en un sujeto no humano, como un perro, a una dosis adecuada para un sujeto humano.

[0135] La dosis diaria también puede describirse como una cantidad total de un compuesto descrito en el presente documento administrada por dosis o por día. La dosis diaria de un compuesto de Fórmula I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, IV, IVa o IVb, o una sal farmacéuticamente aceptable o un tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, puede estar comprendida entre aproximadamente 1 mg y 4.000 mg, entre aproximadamente 2.000 a 4.000.000 mg/día, entre 1 y 2.000 mg/día, entre 1 y 1.000 mg/día, entre 10 y 500 mg/día, entre 20 y 500 mg/día, entre 50 y 300 mg/día, entre 75 y 200 mg/día, o entre 15 y 150 mg/día.

[0136] La dosis o frecuencia de dosificación de un compuesto de la presente divulgación puede ajustarse a lo largo del tratamiento, basándose en el juicio del médico que lo administra.

[0137] Los compuestos de la presente divulgación pueden administrarse a un individuo (*p. ej.*, un humano) en una cantidad terapéuticamente eficaz. En algunas realizaciones, el compuesto se administra una vez al día.

[0138] Los compuestos aquí proporcionados pueden administrarse por cualquier vía y medio útil, como por administración oral o parenteral (*p. ej.*, intravenosa). Las cantidades terapéuticamente eficaces del compuesto pueden incluir desde aproximadamente 0,00001 mg/kg de peso corporal al día hasta aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal al día, tales como desde aproximadamente 0,0001 mg/kg de peso corporal al día hasta aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal al día, o tales como desde aproximadamente 0,001 mg/kg de peso corporal al día hasta aproximadamente 1 mg/kg de peso corporal al día, o tales como desde aproximadamente 0,01 mg/kg de peso corporal al día hasta aproximadamente 1 mg/kg de peso corporal al día, o tales como desde aproximadamente 0,05 mg/kg de peso corporal al día hasta aproximadamente 0,5 mg/kg de peso corporal al día. En algunas realizaciones, una cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos aquí proporcionados incluye desde aproximadamente 0,3 mg hasta aproximadamente 30 mg al día, o desde aproximadamente 30 mg hasta aproximadamente 300 mg al día, o desde aproximadamente 0,3 µg hasta aproximadamente 30 mg al día, o desde aproximadamente 30 µg hasta aproximadamente 300 µg al día.

[0139] Un compuesto de la presente divulgación puede combinarse con uno o más agentes terapéuticos adicionales en cualquier cantidad de dosificación del compuesto de la presente divulgación (*p. ej.*, de 1 mg a 1000 mg de compuesto). Las cantidades terapéuticamente eficaces pueden incluir desde aproximadamente 0,1 mg por dosis hasta aproximadamente 1000 mg por dosis, tales como desde aproximadamente 50 mg por dosis hasta aproximadamente 500 mg por dosis, o tales como desde aproximadamente 100 mg por dosis hasta aproximadamente 400 mg por dosis, o tales

como desde aproximadamente 150 mg por dosis hasta aproximadamente 350 mg por dosis, o tales como desde aproximadamente 200 mg por dosis hasta aproximadamente 300 mg por dosis, o tales como desde aproximadamente 0,01 mg por dosis a 1000 mg por dosis, o de 0,01 mg por dosis a 100 mg por dosis, o de 0,1 mg por dosis a 100 mg por dosis, o de 1 mg por dosis a 100 mg por dosis, o de 1 mg por dosis a 10 mg por dosis, o de 1 mg por dosis a 1000 mg por dosis. Otras cantidades terapéuticamente eficaces del compuesto de Fórmula I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, IV, IVa, o IVb son aproximadamente 1 mg por dosis, o aproximadamente 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, o aproximadamente 100 mg por dosis. Otras cantidades terapéuticamente eficaces del compuesto de la presente divulgación son aproximadamente 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 475, 500, 525, 550, 575, 600, 625, 650, 675, 700, 725, 750, 775, 800, 825, 850, 875, 900, 925, 950, 975, o aproximadamente 1000 mg por dosis.

[0140] En algunas realizaciones, los métodos descritos aquí comprenden administrar al sujeto una dosis diaria inicial de aproximadamente 1 a 500 mg de un compuesto p aquí y aumentar la dosis por incrementos hasta que se logre la eficacia clínica. Se pueden utilizar incrementos de aproximadamente 5, 10, 25, 50 ó 100 mg para aumentar la dosis. La dosis puede aumentarse diariamente, cada dos días, dos veces por semana, una vez por semana, una vez cada dos semanas, una vez cada tres semanas o una vez al mes.

[0141] Cuando se administra por vía oral, la dosis diaria total para un sujeto humano puede estar entre aproximadamente 1 mg y 1.000 mg, entre aproximadamente 10-500 mg/día, entre aproximadamente 50-300 mg/día, entre aproximadamente 75-200 mg/día, o entre aproximadamente 100-150 mg/día. En algunas realizaciones, la dosis diaria total para un sujeto humano puede ser de aproximadamente 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900 o 1000 mg/día administrados en una sola dosis. En algunas realizaciones, la dosis diaria total para un sujeto humano puede ser de aproximadamente 200, 300, 400, 500, 600, 700 u 800 mg/día administrados en una sola dosis. En algunas realizaciones, la dosis diaria total para un sujeto humano puede ser de aproximadamente 300, 400, 500 o 600 mg/día administrados en una sola dosis.

[0142] En algunas realizaciones, la dosis diaria total para un sujeto humano puede ser de aproximadamente 100 mg/día administrados en una dosis única. En algunas realizaciones, la dosis diaria total para un sujeto humano puede ser de aproximadamente 150 mg/día administrados en una sola dosis. En algunas realizaciones, la dosis diaria total para un sujeto humano puede ser de aproximadamente 200 mg/día administrados en una sola dosis. En algunas realizaciones, la dosis diaria total para un sujeto humano puede ser de aproximadamente 250 mg/día administrados en una sola dosis. En algunas realizaciones, la dosis diaria total para un sujeto humano puede ser de aproximadamente 300 mg/día administrados en una sola dosis. En algunas realizaciones, la dosis diaria total para un sujeto humano puede ser de aproximadamente 350 mg/día administrados en una sola dosis. En algunas realizaciones, la dosis diaria total para un sujeto humano puede ser de aproximadamente 400 mg/día administrados en una sola dosis. En algunas realizaciones, la dosis diaria total para un sujeto humano puede ser de aproximadamente 450 mg/día administrados en una sola dosis. En algunas realizaciones, la dosis diaria total para un sujeto humano puede ser de aproximadamente 500 mg/día administrados en una sola dosis. En algunas realizaciones, la dosis diaria total para un sujeto humano puede ser de aproximadamente 550 mg/día administrados en una sola dosis. En algunas realizaciones, la dosis diaria total para un sujeto humano puede ser de aproximadamente 600 mg/día administrados en una sola dosis. En algunas realizaciones, la dosis diaria total para un sujeto humano puede ser de aproximadamente 650 mg/día administrados en una sola dosis. En algunas realizaciones, la dosis diaria total para un sujeto humano puede ser de aproximadamente 700 mg/día administrados en una sola dosis. En algunas realizaciones, la dosis diaria total para un sujeto humano puede ser de aproximadamente 750 mg/día administrados en una sola dosis. En algunas realizaciones, la dosis diaria total para un sujeto humano puede ser de aproximadamente 800 mg/día administrados en una sola dosis. En algunas realizaciones, la dosis diaria total para un sujeto humano puede ser de aproximadamente 850 mg/día administrados en una sola dosis. En algunas realizaciones, la dosis diaria total para un sujeto humano puede ser de aproximadamente 900 mg/día administrados en una sola dosis. En algunas realizaciones, la dosis diaria total para un sujeto humano puede ser de aproximadamente 950 mg/día administrados en una sola dosis. En algunas realizaciones, la dosis diaria total para un sujeto humano puede ser de aproximadamente 1000 mg/día administrados en una sola dosis.

[0143] Puede administrarse una dosis única cada hora, cada día, cada semana o cada mes. Por ejemplo, una dosis única puede administrarse una vez cada 1 hora, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16 o una vez cada 24 horas. También puede administrarse una dosis única una vez cada 1 día, 2, 3, 4, 5, 6 o una vez cada 7 días. También puede administrarse una dosis única una vez cada 1 semana, 2, 3 o una vez cada 4 semanas. En ciertas realizaciones, puede administrarse una dosis única una vez por semana. También puede administrarse una dosis única una vez al mes. En algunas realizaciones, un compuesto divulgado en el presente documento se administra una vez al día en un método divulgado en el presente documento. En algunas realizaciones, un compuesto divulgado en el presente documento se administra dos veces al día en un método divulgado en el presente documento.

[0144] En algunas realizaciones, un compuesto aquí divulgado se administra una vez cada 10 días. En algunas realizaciones, el compuesto aquí descrito se administra una vez cada 15 días. En algunas realizaciones, el compuesto aquí descrito se administra una vez cada 20 días. En algunas realizaciones, el compuesto aquí descrito se administra una vez cada 10-15 días. En algunas realizaciones, el compuesto aquí descrito se administra una vez cada 15-20 días. En algunas realizaciones, el compuesto aquí descrito se administra una vez cada 10-20 días. En algunas realizaciones, el compuesto aquí descrito se administra una vez al mes. En algunas realizaciones, el compuesto aquí descrito se administra una vez cada 2 meses. En algunas realizaciones, el compuesto aquí descrito se administra una vez cada 3 meses. En

algunas realizaciones, el compuesto aquí descrito se administra una vez cada 4 meses. En algunas realizaciones, el compuesto aquí descrito se administra una vez cada 5 meses. En algunas realizaciones, el compuesto aquí descrito se administra una vez cada 6 meses. En algunas realizaciones, el compuesto aquí descrito se administra una vez cada 8 meses. En algunas realizaciones, el compuesto aquí descrito se administra una vez cada 10 meses. En algunas realizaciones, el compuesto aquí descrito se administra una vez al año.

[0145] La frecuencia de dosificación del compuesto de la presente divulgación se determinará en función de las necesidades del paciente individual y puede ser, por ejemplo, una vez al día o dos, o más veces, al día. La administración del compuesto continúa durante el tiempo que sea necesario para tratar la infección por VHB, la infección por HIV, el cáncer, la enfermedad hiperproliferativa o cualquier otra indicación descrita en el presente documento. Por ejemplo, un compuesto puede administrarse a un ser humano infectado por el VHB durante un periodo de 20 días a 180 días o, por ejemplo, durante un periodo de 20 días a 90 días o, por ejemplo, durante un periodo de 30 días a 60 días.

[0146] La administración puede ser intermitente, con un periodo de varios o más días durante el cual un paciente recibe una dosis diaria del compuesto de la presente divulgación seguido de un periodo de varios o más días durante el cual un paciente no recibe una dosis diaria del compuesto. Por ejemplo, un paciente puede recibir una dosis del compuesto cada dos días, o tres veces por semana. De nuevo a modo de ejemplo, un paciente puede recibir una dosis del compuesto cada día durante un periodo de 1 a 14 días, seguido de un periodo de 7 a 21 días durante el cual el paciente no recibe una dosis del compuesto, seguido de un periodo posterior (p. ej., de 1 a 14 días) durante el cual el paciente vuelve a recibir una dosis diaria del compuesto. Los periodos alternos de administración del compuesto, seguidos de la no administración del mismo, pueden repetirse según se requiera clínicamente para tratar al paciente.

[0147] Los compuestos de la presente divulgación o las composiciones farmacéuticas de los mismos pueden administrarse una, dos, tres o cuatro veces al día, utilizando cualquier modo adecuado descrito anteriormente. Además, la administración o el tratamiento con los compuestos puede continuarse durante un número de días; por ejemplo, comúnmente el tratamiento continuaría durante al menos 7 días, 14 días o 28 días, para un ciclo de tratamiento. Los ciclos de tratamiento son bien conocidos en la quimioterapia contra el cáncer, y con frecuencia se alternan con periodos de descanso de entre 1 y 28 días, comúnmente de entre 7 y 14 días. Los ciclos de tratamiento, en otras realizaciones, también pueden ser continuos.

VI. Terapia Combinada

[0148] En ciertas realizaciones, los compuestos o composiciones aquí divulgados pueden usarse en métodos para tratar o prevenir una infección por HIV en un humano que tiene o corre el riesgo de tener la infección, que comprenden administrar al humano una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto aquí divulgado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más (p. ej., uno, dos, tres, uno o dos, o uno a tres) agentes terapéuticos adicionales. En una realización, los compuestos o composiciones aquí divulgados pueden usarse en un método para tratar una infección por HIV en un humano que tiene o corre el riesgo de tener la infección, que comprende administrar al humano una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto aquí divulgado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más (p. ej., uno, dos, tres, uno o dos, o de uno a tres) agentes terapéuticos adicionales.

[0149] En una realización, se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto divulgado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más (p. ej., uno, dos, tres, uno o dos, o uno a tres) agentes terapéuticos adicionales, y un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

[0150] En ciertas realizaciones, la presente divulgación proporciona un método para tratar una infección por HIV, que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto divulgado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes terapéuticos adicionales que son adecuados para tratar una infección por HIV.

[0151] En ciertas realizaciones, un compuesto divulgado aquí, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con uno, dos, tres, cuatro o más agentes terapéuticos adicionales. En ciertas realizaciones, un compuesto divulgado aquí, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con dos agentes terapéuticos adicionales. En otras realizaciones, un compuesto divulgado aquí, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con tres agentes terapéuticos adicionales. En otras realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con cuatro agentes terapéuticos adicionales. Los uno, dos, tres, cuatro o más agentes terapéuticos adicionales pueden ser diferentes agentes terapéuticos seleccionados de la misma clase de agentes terapéuticos, y/o pueden seleccionarse de diferentes clases de agentes terapéuticos.

Administración de la Terapia Combinada contra el HIV

[0152] En ciertas realizaciones, un compuesto divulgado aquí se administra con uno o más agentes terapéuticos adicionales. La coadministración de un compuesto divulgado en el presente documento con uno o más agentes

terapéuticos adicionales generalmente se refiere a la administración simultánea o secuencial de un compuesto divulgado en el presente documento y uno o más agentes terapéuticos adicionales, de tal manera que cantidades terapéuticamente eficaces del compuesto divulgado en el presente documento y el uno o más agentes terapéuticos adicionales estén ambos presentes en el cuerpo del paciente. Cuando se administra secuencialmente, la combinación puede administrarse en dos o más administraciones.

[0153] La coadministración incluye la administración de dosis unitarias de los compuestos aquí divulgados antes o después de la administración de dosis unitarias de uno o más agentes terapéuticos adicionales. Por ejemplo, el compuesto aquí descrito puede administrarse en cuestión de segundos, minutos u horas tras la administración de uno o más agentes terapéuticos adicionales. En algunas realizaciones, se administra primero una dosis unitaria de un compuesto descrito en el presente documento, seguida en cuestión de segundos o minutos por la administración de una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos adicionales. Alternativamente, se administra primero una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos adicionales, seguida de la administración de una dosis unitaria de un compuesto descrito en el presente documento en cuestión de segundos o minutos. En otras realizaciones, se administra primero una dosis unitaria de un compuesto descrito en el presente documento, seguida, tras un periodo de horas (p. ej., de 1 a 12 horas), de la administración de una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos adicionales. En otras realizaciones, se administra primero una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos adicionales, seguida, tras un periodo de horas (p. ej., de 1 a 12 horas), por la administración de una dosis unitaria de un compuesto descrito en el presente documento.

[0154] En ciertas realizaciones, un compuesto aquí divulgado se combina con uno o más agentes terapéuticos adicionales en una forma de dosificación unitaria para la administración simultánea a un paciente, por ejemplo como una forma de dosificación sólida para administración oral.

[0155] En ciertas realizaciones, un compuesto de Fórmula I se formula como un comprimido, que puede contener opcionalmente uno o más compuestos útiles para tratar el HIV. En determinadas realizaciones, el comprimido puede contener otro principio activo para tratar el HIV, como inhibidores de la proteasa del HIV, inhibidores no nucleósidos o no nucleotídicos de la transcriptasa inversa del HIV, inhibidores nucleósidos o nucleotídicos de la transcriptasa inversa del HIV, inhibidores de la integrasa del HIV, inhibidores no catalíticos (o alostéricos) de la integrasa del HIV, potenciadores farmacocinéticos y combinaciones de los mismos.

[0156] En ciertas realizaciones, dichos comprimidos son adecuados para una dosis diaria.

Terapia combinada contra el HIV

[0157] En las realizaciones anteriores, el agente terapéutico adicional puede ser un agente contra el HIV. Inhibidores de la proteasa del HIV, inhibidores no nucleósidos o no nucleotídicos de la transcriptasa inversa del HIV, inhibidores nucleósidos o nucleotídicos de la transcriptasa inversa del HIV, inhibidores de la integrasa del HIV, inhibidores no catalíticos (o alostéricos) de la integrasa del HIV, inhibidores de la entrada del HIV, inhibidores de la maduración del HIV, inmunomoduladores, agentes inmunoterapéuticos, conjugados anticuerpo-fármaco, modificadores génicos, editores génicos (como CRISPR/Cas9, nucleasas de dedos de zinc, nucleasas *homing*, nucleasas sintéticas, TALEN), terapias celulares (como la de células T con receptores de antígenos quiméricos, CAR-T, y receptores de células T modificados por ingeniería, TCR-T, terapias de células T autólogas), agentes de reversión de la latencia, compuestos dirigidos contra la cápside del HIV, terapias inmunológicas, inhibidores de la fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K), anticuerpos contra el HIV, anticuerpos biespecíficos y proteínas terapéuticas "similares a anticuerpos", inhibidores de la proteína matriz p17 del HIV, antagonistas de la IL-13, moduladores de la peptidil-proil cis-trans isomerasa A, inhibidores de la proteína disulfuro isomerasa, antagonistas del receptor C5a del complemento, inhibidor de la ADN metiltransferasa, moduladores del gen *vif* del HIV, antagonistas de la dimerización de *Vif*, inhibidores del factor de infectividad viral del HIV-1, inhibidores de la proteína TAT, moduladores del Nef del HIV-1, moduladores de la tirosina quinasa Hck, inhibidores de la quinasa de linaje mixto-3 (MLK-3), inhibidores del *splicing* del HIV-1, inhibidores de la proteína Rev, antagonistas de la integrina, inhibidores de la nucleoproteína, moduladores del factor de *splicing*, moduladores de la proteína 1 que contiene dominio COMM, moduladores del CD4, antagonistas del CD4, inhibidores de la ribonucleasa H del HIV, moduladores de la retrociclina, inhibidores de la CDK-9, antagonistas de la quimiocina CCR5, moduladores del gen CCR5, inhibidores de la ICAM-3 dendrítica que capta la nointegrina 1, inhibidores de la proteína GAG del HIV, inhibidores de la proteína POL del HIV, inhibidores de la hialuronidasa, antagonistas de la Nef, inhibidores de la Nef, antagonistas del receptor 1 activado por proteasa, inhibidores del ligando del TNF alfa, inhibidores de la PDE4, moduladores del factor H del complemento, inhibidores de la ubiquitina ligasa, inhibidores de la desoxicitidina quinasa, inhibidores de la quinasa dependiente de ciclina, estimuladores de la proproteína convertasa PC9, inhibidores de la ARN helicasa DDX3X dependiente de ATP, inhibidores del complejo iniciador de la transcriptasa inversa, inhibidores de la G6PD y la NADH-oxidasa, potenciadores farmacocinéticos, terapia génica contra el HIV, vacunas contra el HIV y combinaciones de los mismos.

[0158] En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en fármacos combinados para el HIV, otros fármacos para tratar el HIV, inhibidores de la proteasa del HIV, inhibidores de la transcriptasa inversa del HIV, inhibidores de la integrasa del HIV, inhibidores de la integrasa del HIV de sitio no catalítico (o alostéricos), inhibidores de la entrada (fusión) del HIV, inhibidores de la maduración del HIV, agentes de reversión de la latencia, inhibidores de la cápside, terapias inmunológicas, inhibidores de PI3K, anticuerpos contra el HIV y anticuerpos biespecíficos, y proteínas terapéuticas "similares a anticuerpos", y combinaciones de los mismos.

Fármacos de Combinación contra el HIV

[0159] Algunos ejemplos de fármacos combinados son ATRIPLA® (efavirenz, tenofovir disoproxil fumarato y emtricitabina); BIKTARVY® (bictegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida); COMPLERA® (EVIPLERA®, rilpivirina, tenofovir disoproxil fumarato y emtricitabina); STRIBILD® (elvitegravir, cobicistat, tenofovir disoproxil fumarato y emtricitabina); TRUVADA® (tenofovir disoproxil fumarato y emtricitabina; TDF+FTC); DESCOVY® (tenofovir alafenamida y emtricitabina); ODEFSEY® (tenofovir alafenamida, emtricitabina y rilpivirina); GENVOYA® (tenofovir alafenamida, emtricitabina, cobicistat y elvitegravir); SYMTUZA® (darunavir, tenofovir alafenamida hemifumarato, emtricitabina y cobicistat); SYMFITM (efavirenz, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato); CIMDUTM (lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato); tenofovir y lamivudina; tenofovir alafenamida y emtricitabina; tenofovir alafenamida hemifumarato y emtricitabina; tenofovir alafenamida hemifumarato, emtricitabina y rilpivirina; tenofovir alafenamida hemifumarato, emtricitabina, cobicistat y elvitegravir; COMBIVIR® (zidovudina y lamivudina; AZT+3TC); EPZICOM® (LIVEXA®, sulfato de abacavir y lamivudina; ABC+3TC); KALETRA® (ALUVIA; lopinavir y ritonavir); TRIUMEQ® (dolutegravir, abacavir y lamivudina); TRIZIVIR® (sulfato de abacavir, zidovudina y lamivudina; ABC+AZT+3TC); atazanavir y cobicistat; sulfato de atazanavir y cobicistat; atazanavir sulfato y ritonavir; darunavir y cobicistat; dolutegravir y rilpivirina; dolutegravir e hidrocloreto de rilpivirina; dolutegravir, sulfato de abacavir y lamivudina; lamivudina, nevirapina y zidovudina; raltegravir y lamivudina; doravirina, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato; doravirina, lamivudina y tenofovir disoproxil; dapivirina + levonorgestrel, dolutegravir + lamivudina, dolutegravir + emtricitabina + tenofovir alafenamida, el sulfavirina + emtricitabina + tenofovir disoproxil, lamivudina + abacavir + zidovudina, lamivudina + abacavir, lamivudina + tenofovir disoproxil fumarato, lamivudina + zidovudina + nevirapina, lopinavir + ritonavir, lopinavir + ritonavir + abacavir + lamivudina, lopinavir + ritonavir + zidovudina + lamivudina, tenofovir + lamivudina, y tenofovir disoproxil fumarato + emtricitabina + clorhidrato de rilpivirina, lopinavir, ritonavir, zidovudina y lamivudina.

25 Otros Fármacos Contra el HIV

[0160] Ejemplos de otros fármacos para el tratamiento del HIV incluyen acemannan, alisporivir, astodimer, BanLec, CC-11050, deferiprone, Gamimune, griffithsin, metenkefalin, naltrexona, Prolastin, REP 9, RPI-MN, Vorapaxar, VSSP, H1viral, SB-728-T, ácido 1,5-dicafoilquinico, rHIV7-sh1-TAR-CCR5RZ, terapia génica MazF, MK-8527, BlockAide, PSC-RANTES, ABX-464, AG-1105, APH-0812, BIT-225, CYT-107, HGTV-43, HPH-116, HS-10234, IMO-3100, IND-02, MK-1376, MK-2048, MK-4250, MK-8507, MK-8591, NOV-205, PA-1050040 (PA-040), PGN-007, SCY-635, SB-9200, SCB-719, TR-452, TEV-90110, TEV-90112, TEV-90111, TEV-90113, RN-18, Immuglo y VIR-576.

35 Inhibidores de la Proteasa del HIV

[0161] Ejemplos de inhibidores de la proteasa del HIV incluyen amprenavir, atazanavir, brecanavir, darunavir, fosamprenavir, fosamprenavir cálcico, indinavir, sulfato de indinavir, lopinavir, nelfinavir, mesilato de nelfinavir, ritonavir, saquinavir, mesilato de saquinavir, tipranavir, DG-17, TMB-657 (PPL-100), T-169, BL-008, MK-8122, TMB-607 y TMC-310911.

40 Inhibidores de la Transcriptasa Inversa del HIV

[0162] Algunos ejemplos de inhibidores no nucleósidos o no nucleótidos de la transcriptasa inversa del HIV son dapivirina, delavirdina, mesilato de delavirdina, doravirina, efavirenz, etravirina, lentinan, MK-8583, nevirapina, rilpivirina, TMC-278LA, ACC-007, AIC-292, KM-023, PC-1005 y el sulfavirina (VM-1500).

[0163] Entre los ejemplos de inhibidores nucleosídicos o nucleotídicos de la transcriptasa inversa del VIH se incluyen adefovir, adefovir dipivoxil, azvudina, emtricitabina, tenofovir, tenofovir alafenamida tenofovir alafenamida fumarato, tenofovir alafenamida hemifumarato, tenofovir disoproxil, tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir disoproxil hemifumarato, VIDEX® y VIDEX EC® (didanosina, ddl), abacavir, sulfato de abacavir, alovudina, apricitabina, censavudina, didanosina, elvicitabina, festinavir, fosalvudina tidoxil, CMX-157, dapivirina, doravirina, etravirina, OCR-5753, tenofovir disoproxil orotato, fozivudina tidoxil, islatravir, lamivudina, fosfazid, estavudina, zalcitabina, zidovudina, rovafovir etalafenamida (GS-9131), GS-9148, MK-8504, MK-8591, MK-858, VM-2500 y KP-1461.

55 Inhibidores de la Integrasa del HIV

[0164] Entre los ejemplos de inhibidores de la integrasa del VIH se incluyen elvitegravir, curcumina, derivados de curcumina, ácido chicórico, derivados de ácido chicórico, ácido 3,5-dicafoilquinico, derivados de ácido 3,5-dicafoilquinico, ácido aurintricarboxílico, derivados de ácido aurintricarboxílico, éster fenético de ácido cafeico, derivados de éster fenético de ácido cafeico, tirfostina, derivados de tirfostina, quercetina, derivados de quercetina, raltegravir, dolutegravir, JTK-351, bictegravir, AVX-15567, BMS-986197, cabotegravir (inyectable de acción prolongada), derivados de diketo quinolin-4-1, inhibidor de la integrasa-LEDGF, ledgins, M-522, M-532, NSC-310217, NSC-371056, NSC-48240, NSC-642710, NSC-699171, NSC-699172, NSC-699173, NSC-699174, ácido estilbenedisulfónico, T-169, VM-3500 y cabotegravir.

[0165] Ejemplos de inhibidores de la integrasa del HIV no catalíticos o alostéricos (NCINI) incluyen CX-05045, CX-05168

y CX-14442.

Inhibidores de Entrada del HIV

- 5 **[0166]** Ejemplos de inhibidores de la entrada (fusión) del VIH incluyen cenicriviroc, inhibidores de CCR5, inhibidores de gp41, inhibidores de la unión de CD4, DS-003 (BMS-599793), inhibidores de gp120 e inhibidores de CXCR4.
- [0167]** Ejemplos de inhibidores de CCR5 incluyen aplaviroc, vicriviroc, maraviroc, cenicriviroc, leronlimab (PRO-140), adaptavir (RAP-101), nifeviroc (TD-0232), anticuerpos biespecíficos anti-GP120/CD4 o CCR5, B-07, MB-66, polipéptido C25P, TD-0680, y vMIP (Haimipu).
- 10 **[0168]** Ejemplos de inhibidores de gp41 incluyen albuvirtida, enfuvirtida, BMS-986197, enfuvirtida biobetter, enfuvirtida biosimilar, inhibidores de la fusión HIV-1 (P26-Bapc), ITV-1, ITV-2, ITV-3, ITV-4, trómero PIE-12 y sifuvirtida.
- 15 **[0169]** Ejemplos de inhibidores de la fijación de CD4 incluyen ibalizumab y análogos de CADA.
- [0170]** Ejemplos de inhibidores de gp120 incluyen Radha-108 (receptol) 3B3-PE38, BanLec, nanomedicina basada en bentonita, fostemsavir trometamina, IQP-0831, y BMS-663068.
- 20 **[0171]** Ejemplos de inhibidores de CXCR4 incluyen plerixafor, ALT-1188, péptido N15 y vMIP (Haimipu).

Inhibidores de la Maduración del HIV

- 25 **[0172]** Ejemplos de inhibidores de la maduración del HIV incluyen BMS-955176, BMS-986197, GSK-3640254 y GSK-2838232.

Agentes de Inversión de Latencia

- 30 **[0173]** Ejemplos de agentes reversiones de latencia incluyen inhibidores de histona deacetilasa (HDAC), inhibidores de proteasoma como velcade, y citrato de ixazomib, activadores de proteína quinasa C (PKC), inhibidores de Smyd2, inhibidores de BET-bromodomain 4 (BRD4), ionicina, PMA, SAHA (ácido suberanolhidroxámico o suberoil, anilida y ácido hidroxámico), anticuerpos moduladores de la IL-15, JQ1, disulfiram, anfotericina B e inhibidores de la ubiquitina como los análogos del largazol, APH-0812 y GSK-343.
- 35 **[0174]** Ejemplos de inhibidores de HDAC incluyen romidepsina, vorinostat y panobinostat.
- [0175]** Ejemplos de activadores de PKC incluyen indolactam, prostratina, ingenol B, y DAG-lactonas.

Inhibidores de la Cápside

- 40 **[0176]** Ejemplos de inhibidores de la cápside incluyen inhibidores de la polimerización de la cápside o compuestos disruptores de la cápside, inhibidores de la nucleocápside p7 (NCp7) del VIH como la azodicarbonamida, inhibidores de la proteína de la cápside p24 del VIH, GS-6207, AVI-621, AVI-101, AVI-201, AVI-301, y la serie AVI-CAN1-15.

Terapias Inmunológicas

- 45 **[0177]** Ejemplos de terapias inmunológicas incluyen moduladores de receptores tipo Toll como tlr1, tlr2, tlr3, tlr4, tlr5, tlr6, tlr7, tlr8, tlr9, tlr10, tlr11, tlr12 y tlr13; moduladores de la proteína de muerte celular programada 1 (Pd-1); moduladores del ligando de muerte programada 1 (Pd-L1); moduladores de IL-15; DermaVir; interleucina-7; plaquenil (hidroxicloroquina); proleucina (aldesleucina, IL-2); interferón alfa; interferón alfa-2b; interferón alfa-n3; interferón alfa pegilado; interferón gamma; hidroxiurea; micofenolato mofetilo (MPA) y su derivado ester micofenolato mofetilo (MMF); ribavirina; polímero polietilenimina (PEI); gepon; IL-12; WF-10; VGV-1; MOR-22; BMS-936559; CYT-107, proteína de fusión interleucina-15/Fc, AM-0015, ALT-803, NIZ-985, NKTR-255, NKTR-262, NKTR-214, normferón, peginterferón alfa-2a, peginterferón alfa-2b, interleucina-15 recombinante, X Mab-24306, RPI-MN, moduladores de STING, moduladores de RIG-I, moduladores de NOD2, SB-9200 e IR-103.
- 50 **[0178]** Ejemplos de agonistas de TLR: vesatolimod (GS-9620), GS-986, IR-103, lefitolimod, tilsotolimod, rintatolimod, DSP-0509, AL-034, G-100, cobitolimod, AST-008, motolimod, GSK-1795091, GSK-2245035, VTX-1463, GS-9688, LHC-165, BDB-001, RG-7854, telratolimod.RO-7020531.
- 55 **[0179]** Ejemplos de inhibidores de PI3K son idelalisib, alpelisib, buparlisib, orotato de CAI, copanlisib, duvelisib, gedatolisib, neratinib, panolisib, perifosina, pictilisib, pilaralisib, mesilato de puqutinib, rigosertib, rigosertib sódico, sonolisib, taselisib, AMG-319, AZD-8186, BAY-1082439, CLR-1401, CLR-457, CUDC-907, DS-7423, EN-3342, GSK-2126458, GSK- 2269577, GSK-2636771, INCB-040093, LY-3023414, MLN-1117, PQR-309, RG-7666, RP- 6530, RV-
- 60

Inhibidores de la Fosfatidilinositol 3-Quinasa (PI3K)

- 65 **[0179]** Ejemplos de inhibidores de PI3K son idelalisib, alpelisib, buparlisib, orotato de CAI, copanlisib, duvelisib, gedatolisib, neratinib, panolisib, perifosina, pictilisib, pilaralisib, mesilato de puqutinib, rigosertib, rigosertib sódico, sonolisib, taselisib, AMG-319, AZD-8186, BAY-1082439, CLR-1401, CLR-457, CUDC-907, DS-7423, EN-3342, GSK-2126458, GSK- 2269577, GSK-2636771, INCB-040093, LY-3023414, MLN-1117, PQR-309, RG-7666, RP- 6530, RV-

1729, SAR-245409, SAR-260301, SF-1126, TGR-1202, UCB-5857, VS-5584, XL- 765 y ZSTK-474.

Antagonistas alfa-4/beta-7

- 5 **[0180]** Algunos ejemplos de antagonistas de la integrina alfa-4/beta-7 son PTG-100, TRK-170, abrilumab, etrolizumab, carotegrast metil y vedolizumab.

Anticuerpos contra el HIV, anticuerpos biespecíficos y proteínas terapéuticas "similares a anticuerpos"

- 10 **[0181]** Ejemplos de anticuerpos contra el HIV, anticuerpos biespecíficos y proteínas terapéuticas "similares a anticuerpos" incluyen los DARTs terapéuticos incluyen DARTs®, DUOBODIES®, BITES®, XmAbs®, TandAbs®, derivados Fab, anticuerpos biespecíficos, anticuerpos trispecíficos, anticuerpos multivalentes, bnABs (anticuerpos ampliamente neutralizantes contra el HIV-1), BMS-936559, TMB-360, y los dirigidos contra el HIV gp120 o gp41, moléculas reclutadoras de anticuerpos dirigidas contra el HIV, anticuerpos monoclonales anti-CD63, anticuerpos biespecíficos CD3 anticuerpos biespecíficos CD16, anticuerpos anti-GB virus C, anticuerpos anti-GP120/CD4, anticuerpos biespecíficos CCR5, anticuerpos de dominio único anti-Nef, anticuerpo anti-Rev, anticuerpos anti-CD18 derivados de camélidos, anticuerpos anti-ICAM-1 derivados de camélidos, DCVax-001, anticuerpos dirigidos contra la gp140, anticuerpos terapéuticos contra el HIV basados en la gp41, mAbs recombinantes humanos (PGT-121), ibalizumab, Immuglo, MB-66.
- 20 **[0182]** Ejemplos de aquellos dirigidos contra el HIV de tal manera incluyen bavituximab, UB-421, C2F5, 2G12, C4E10, C2F5+C2G12+C4E10, 8ANC195, 3BNC117, 3BNC117-LS, 3BNC60, D1D2, 10-1074, 10-1074-LS, GS-9722, DH411-2, BG18, PGT145, PGT121, PGT122, PGT-151, PGT-133, PGT-135, PGT-128, MDX010 (ipilimumab), DH511, DH511-2, N6, N6LS, N49P6, N49P7, N49P7.1, N49P9, N49P11, N60P1.1, N60P25.1, N60P2.1, N60P31.1, N60P22, NIH 45-46, PG9, PG16, 8ANC195, 2Dm2m, 4Dm2m, 6Dm2m, VRC-01, VRC-01-LS, PGDM1400, A32, 7B2, 10E8, 10E8VLS, 3810109, 10E8v4, 10E8.4/iMab, VRC-01/PGDM-1400/10E8v4, IMC-HIV, iMabm36, 10E8v4/PGT121-VRC01, eCD4-Ig, IOMA, CAP256-VRC26.25, DRVIA7, SAR-441236, VRC-07-523, VRC07-523LS, VRC-HIVMAB080-00-AB, VRC-HIVMAB060-00-AB, P2G12, y VRC07. Algunos ejemplos de anticuerpos biespecíficos contra el HIV son MGD014, TMB-biespecífico.
- 25 **[0183]** Ejemplo de bnABs administrados in vivo, como AAV8-VRC07; ARNm que codifica el anticuerpo contra el HIV VRC01.
- 30 **[0183]** Ejemplo de bnABs administrados in vivo, como AAV8-VRC07; ARNm que codifica el anticuerpo contra el HIV VRC01.

Potenciadores Farmacocinéticos

- 35 **[0184]** Algunos ejemplos de potenciadores farmacocinéticos son el cobicistat y el ritonavir.

Agentes Terapéuticos Adicionales

- 40 **[0185]** Ejemplos de agentes terapéuticos adicionales incluyen los compuestos divulgados en WO 2004/096286 (Gilead Sciences), WO 2006/015261 (Gilead Sciences), WO 2006/110157 (Gilead Sciences), WO 2012/003497 (Gilead Sciences), WO 2012/003498 (Gilead Sciences), WO 2012/145728 (Gilead Sciences), WO 2013/006738 (Gilead Sciences), WO 2013/159064 (Gilead Sciences), WO 2014/100323 (Gilead Sciences), US 2013/0165489 (University of Pennsylvania), US 2014/0221378 (Japan Tobacco), US 2014/0221380 (Japan Tobacco), WO 2009/062285 (Boehringer Ingelheim), WO 2010/130034 (Boehringer Ingelheim), WO 2013/006792 (Pharma Resources), US 20140221356 (Gilead Sciences), US 20100143301 (Gilead Sciences) y WO 2013/091096 (Boehringer Ingelheim).
- 45 **[0185]** Ejemplos de agentes terapéuticos adicionales incluyen los compuestos divulgados en WO 2004/096286 (Gilead Sciences), WO 2006/015261 (Gilead Sciences), WO 2006/110157 (Gilead Sciences), WO 2012/003497 (Gilead Sciences), WO 2012/003498 (Gilead Sciences), WO 2012/145728 (Gilead Sciences), WO 2013/006738 (Gilead Sciences), WO 2013/159064 (Gilead Sciences), WO 2014/100323 (Gilead Sciences), US 2013/0165489 (University of Pennsylvania), US 2014/0221378 (Japan Tobacco), US 2014/0221380 (Japan Tobacco), WO 2009/062285 (Boehringer Ingelheim), WO 2010/130034 (Boehringer Ingelheim), WO 2013/006792 (Pharma Resources), US 20140221356 (Gilead Sciences), US 20100143301 (Gilead Sciences) y WO 2013/091096 (Boehringer Ingelheim).

Vacunas contra el HIV

- 50 **[0186]** Algunos ejemplos de vacunas contra el HIV son las vacunas peptídicas, las vacunas de subunidades proteicas recombinantes, las vacunas de vectores vivos que utilizan vectores víricos como el arnavirus, el virus de la coriomeningitis linfocítica (LCMV), el virus pichinde virus vaccinia Ankara modificado (MVA), adenovirus, virus adeno-asociado (AAV), virus de la estomatitis vesicular (VSV) y adenovirus chimpancé (ChAd), vacunas de ADN, vacunas peptídicas derivadas de CD4, combinaciones de vacunas, BG505 SOSIP.664 gp140, rgp120 (AIDSVAX), ALVAC HIV, (vCP1521)/AIDSVAX B/E (gp120) (RV144), vacuna monomérica gp120 HIV-1 subtipo C, Remune, ITV-1, Contre Vir, Ad4-Env145NFL, Ad5-ENVA-48, HB-500, DCVax-001 (CDX-2401), Vacc-4x, Vacc-C5, Vacc-CRX, VVX-004, VAC-3 S, adenovirus-5 recombinante de ADN multiciclado (rAd5), vacuna rAd5 gag-pol env A/B/C, Pennvax-G, Pennvax-GP/MVA-CMDR, vacuna HIV-TriMix-mRNA, HIV-LAMP-vax, Ad35, Ad35-GRIN, NAcGM3/VSSP ISA-51, poly-ICLC adjuvanted vaccines, TatImmune, GTU-multiHIV (FIT-06), gp140[delta]V2.TV1+MF-59, vacuna rVSVIN HIV-1 gag, vacuna SeV-Gag, AT-20, DNK-4, ad35-Grin/ENV, TBC-M4, HIVAX, HIVAX-2, NYVAC-HIV-PT1, NYVAC-HIV-PT4, DNA-HIV-PT123, rAAV1-PG9DP, GOVX-B11, GOVX-B21, TVI-HIV-1, Ad-4 (Ad4-env Clade C+Ad4-mGag), Paxvax, EN41-UGR7C, EN41-FPA2, PreVaxTat, AE-H, MYM-V101, CombiHIVvac, ADVAX, MYM-V201, MVA-CMDR, DNA-Ad5 gag/pol/nef/nev (HVTN505), MVATG-17401, ETV-01, CDX-1401, rAd26.MOS1.HIV-Env, vacuna Ad26.Mod.HIV, vacuna Ad26.Mod.HIV + vacuna de mosaico MVA + gp140, AGS-004, AVX-101, AVX-201, PEP-6409, SAV-001, ThV-01, TL-01, TUTI-16, VGX-3300, IHV-001, y vacunas de partículas similares a virus como la vacuna de pseudoviriones, CombiVICHvac, vacuna de fusión LFn-p24 B/C, vacuna ADN basada en GTU, vacuna ADN HIV gag/pol/nef/env, vacuna HIV anti-TAT, vacuna de polipéptidos conjugados, vacunas de células dendríticas, vacuna ADN basada en gag, GI-2010, vacuna HIV-1 gp41, vacuna HIV
- 55 **[0186]** Algunos ejemplos de vacunas contra el HIV son las vacunas peptídicas, las vacunas de subunidades proteicas recombinantes, las vacunas de vectores vivos que utilizan vectores víricos como el arnavirus, el virus de la coriomeningitis linfocítica (LCMV), el virus pichinde virus vaccinia Ankara modificado (MVA), adenovirus, virus adeno-asociado (AAV), virus de la estomatitis vesicular (VSV) y adenovirus chimpancé (ChAd), vacunas de ADN, vacunas peptídicas derivadas de CD4, combinaciones de vacunas, BG505 SOSIP.664 gp140, rgp120 (AIDSVAX), ALVAC HIV, (vCP1521)/AIDSVAX B/E (gp120) (RV144), vacuna monomérica gp120 HIV-1 subtipo C, Remune, ITV-1, Contre Vir, Ad4-Env145NFL, Ad5-ENVA-48, HB-500, DCVax-001 (CDX-2401), Vacc-4x, Vacc-C5, Vacc-CRX, VVX-004, VAC-3 S, adenovirus-5 recombinante de ADN multiciclado (rAd5), vacuna rAd5 gag-pol env A/B/C, Pennvax-G, Pennvax-GP/MVA-CMDR, vacuna HIV-TriMix-mRNA, HIV-LAMP-vax, Ad35, Ad35-GRIN, NAcGM3/VSSP ISA-51, poly-ICLC adjuvanted vaccines, TatImmune, GTU-multiHIV (FIT-06), gp140[delta]V2.TV1+MF-59, vacuna rVSVIN HIV-1 gag, vacuna SeV-Gag, AT-20, DNK-4, ad35-Grin/ENV, TBC-M4, HIVAX, HIVAX-2, NYVAC-HIV-PT1, NYVAC-HIV-PT4, DNA-HIV-PT123, rAAV1-PG9DP, GOVX-B11, GOVX-B21, TVI-HIV-1, Ad-4 (Ad4-env Clade C+Ad4-mGag), Paxvax, EN41-UGR7C, EN41-FPA2, PreVaxTat, AE-H, MYM-V101, CombiHIVvac, ADVAX, MYM-V201, MVA-CMDR, DNA-Ad5 gag/pol/nef/nev (HVTN505), MVATG-17401, ETV-01, CDX-1401, rAd26.MOS1.HIV-Env, vacuna Ad26.Mod.HIV, vacuna Ad26.Mod.HIV + vacuna de mosaico MVA + gp140, AGS-004, AVX-101, AVX-201, PEP-6409, SAV-001, ThV-01, TL-01, TUTI-16, VGX-3300, IHV-001, y vacunas de partículas similares a virus como la vacuna de pseudoviriones, CombiVICHvac, vacuna de fusión LFn-p24 B/C, vacuna ADN basada en GTU, vacuna ADN HIV gag/pol/nef/env, vacuna HIV anti-TAT, vacuna de polipéptidos conjugados, vacunas de células dendríticas, vacuna ADN basada en gag, GI-2010, vacuna HIV-1 gp41, vacuna HIV
- 60 **[0186]** Algunos ejemplos de vacunas contra el HIV son las vacunas peptídicas, las vacunas de subunidades proteicas recombinantes, las vacunas de vectores vivos que utilizan vectores víricos como el arnavirus, el virus de la coriomeningitis linfocítica (LCMV), el virus pichinde virus vaccinia Ankara modificado (MVA), adenovirus, virus adeno-asociado (AAV), virus de la estomatitis vesicular (VSV) y adenovirus chimpancé (ChAd), vacunas de ADN, vacunas peptídicas derivadas de CD4, combinaciones de vacunas, BG505 SOSIP.664 gp140, rgp120 (AIDSVAX), ALVAC HIV, (vCP1521)/AIDSVAX B/E (gp120) (RV144), vacuna monomérica gp120 HIV-1 subtipo C, Remune, ITV-1, Contre Vir, Ad4-Env145NFL, Ad5-ENVA-48, HB-500, DCVax-001 (CDX-2401), Vacc-4x, Vacc-C5, Vacc-CRX, VVX-004, VAC-3 S, adenovirus-5 recombinante de ADN multiciclado (rAd5), vacuna rAd5 gag-pol env A/B/C, Pennvax-G, Pennvax-GP/MVA-CMDR, vacuna HIV-TriMix-mRNA, HIV-LAMP-vax, Ad35, Ad35-GRIN, NAcGM3/VSSP ISA-51, poly-ICLC adjuvanted vaccines, TatImmune, GTU-multiHIV (FIT-06), gp140[delta]V2.TV1+MF-59, vacuna rVSVIN HIV-1 gag, vacuna SeV-Gag, AT-20, DNK-4, ad35-Grin/ENV, TBC-M4, HIVAX, HIVAX-2, NYVAC-HIV-PT1, NYVAC-HIV-PT4, DNA-HIV-PT123, rAAV1-PG9DP, GOVX-B11, GOVX-B21, TVI-HIV-1, Ad-4 (Ad4-env Clade C+Ad4-mGag), Paxvax, EN41-UGR7C, EN41-FPA2, PreVaxTat, AE-H, MYM-V101, CombiHIVvac, ADVAX, MYM-V201, MVA-CMDR, DNA-Ad5 gag/pol/nef/nev (HVTN505), MVATG-17401, ETV-01, CDX-1401, rAd26.MOS1.HIV-Env, vacuna Ad26.Mod.HIV, vacuna Ad26.Mod.HIV + vacuna de mosaico MVA + gp140, AGS-004, AVX-101, AVX-201, PEP-6409, SAV-001, ThV-01, TL-01, TUTI-16, VGX-3300, IHV-001, y vacunas de partículas similares a virus como la vacuna de pseudoviriones, CombiVICHvac, vacuna de fusión LFn-p24 B/C, vacuna ADN basada en GTU, vacuna ADN HIV gag/pol/nef/env, vacuna HIV anti-TAT, vacuna de polipéptidos conjugados, vacunas de células dendríticas, vacuna ADN basada en gag, GI-2010, vacuna HIV-1 gp41, vacuna HIV
- 65 **[0186]** Algunos ejemplos de vacunas contra el HIV son las vacunas peptídicas, las vacunas de subunidades proteicas recombinantes, las vacunas de vectores vivos que utilizan vectores víricos como el arnavirus, el virus de la coriomeningitis linfocítica (LCMV), el virus pichinde virus vaccinia Ankara modificado (MVA), adenovirus, virus adeno-asociado (AAV), virus de la estomatitis vesicular (VSV) y adenovirus chimpancé (ChAd), vacunas de ADN, vacunas peptídicas derivadas de CD4, combinaciones de vacunas, BG505 SOSIP.664 gp140, rgp120 (AIDSVAX), ALVAC HIV, (vCP1521)/AIDSVAX B/E (gp120) (RV144), vacuna monomérica gp120 HIV-1 subtipo C, Remune, ITV-1, Contre Vir, Ad4-Env145NFL, Ad5-ENVA-48, HB-500, DCVax-001 (CDX-2401), Vacc-4x, Vacc-C5, Vacc-CRX, VVX-004, VAC-3 S, adenovirus-5 recombinante de ADN multiciclado (rAd5), vacuna rAd5 gag-pol env A/B/C, Pennvax-G, Pennvax-GP/MVA-CMDR, vacuna HIV-TriMix-mRNA, HIV-LAMP-vax, Ad35, Ad35-GRIN, NAcGM3/VSSP ISA-51, poly-ICLC adjuvanted vaccines, TatImmune, GTU-multiHIV (FIT-06), gp140[delta]V2.TV1+MF-59, vacuna rVSVIN HIV-1 gag, vacuna SeV-Gag, AT-20, DNK-4, ad35-Grin/ENV, TBC-M4, HIVAX, HIVAX-2, NYVAC-HIV-PT1, NYVAC-HIV-PT4, DNA-HIV-PT123, rAAV1-PG9DP, GOVX-B11, GOVX-B21, TVI-HIV-1, Ad-4 (Ad4-env Clade C+Ad4-mGag), Paxvax, EN41-UGR7C, EN41-FPA2, PreVaxTat, AE-H, MYM-V101, CombiHIVvac, ADVAX, MYM-V201, MVA-CMDR, DNA-Ad5 gag/pol/nef/nev (HVTN505), MVATG-17401, ETV-01, CDX-1401, rAd26.MOS1.HIV-Env, vacuna Ad26.Mod.HIV, vacuna Ad26.Mod.HIV + vacuna de mosaico MVA + gp140, AGS-004, AVX-101, AVX-201, PEP-6409, SAV-001, ThV-01, TL-01, TUTI-16, VGX-3300, IHV-001, y vacunas de partículas similares a virus como la vacuna de pseudoviriones, CombiVICHvac, vacuna de fusión LFn-p24 B/C, vacuna ADN basada en GTU, vacuna ADN HIV gag/pol/nef/env, vacuna HIV anti-TAT, vacuna de polipéptidos conjugados, vacunas de células dendríticas, vacuna ADN basada en gag, GI-2010, vacuna HIV-1 gp41, vacuna HIV

(adyuvante PIKA), vacunas peptídicas híbridas con epítomos I i-key/MHC de clase II, ITV-2, ITV-3, ITV-4, LIPO-5, vacuna Env multiclade, vacuna MVA, Pennvax-GP, vacuna HIV gag con vector HCMV deficiente en pp71, vacuna peptídica recombinante (infección por HIV), NCI, vacuna rgp160 contra el HIV, vacuna RNative contra el HIV, SCB-703, vacuna Tat Oyi, TBC-M4, vacuna terapéutica contra el HIV, UBI HIV gp120, Vacc-4x + romidepsina, vacuna polipéptida variante gp120, vacuna rAd5 gag-pol env A/B/C, DNA.HTI, DNA.HTI y MVA.HTI, VRC-HIVDNA016-00-VP + VRC-HIVADV014-00-VP, INO-6145, JNJ-9220, gp145 C.6980; vacuna basada en eOD-GT8 60mer, PD-201401, vacuna de ADN env (A, B, C, A/E)/gag (C), vacuna proteica gp120 (A,B,C,A/E), PDPHV-201401, Ad4-EnvCN54, EnvSeq-1 Envs, vacuna contra el HIV-1 (adyuvada con GLA-SE), vacuna de ADN plasmídico p24gag *prime-boost* contra el HIV, inmunoterapias basadas en vectores arenavirus (Vaxwave, TheraT), régimen de vacunas contra el HIV-1 MVA-BN, MVA.tHIVconsv4, MVA.tHIVconsv3, UBI HIV gp120, vacunas profilácticas basadas en ARNm, TBL-1203HI, VRC-HIVRGP096-00-VP, VAX-3S, vacuna de ADN contra el HIV MAG,

Terapia combinada contra el HIV

[0187] En una realización particular, un compuesto divulgado aquí, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con uno, dos, tres, cuatro o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados de ATRIPLA® (efavirenz, tenofovir disoproxil fumarato y emtricitabina); COMPLERA® (EVIPLERA®; rilpivirina, tenofovir disoproxil fumarato y emtricitabina); STRIBILD® (elvitegravir, cobicistat, tenofovir disoproxil fumarato y emtricitabina); TRUVADA® (tenofovir disoproxil fumarato y emtricitabina; TDF +FTC); DESCOVY® (tenofovir alafenamida y emtricitabina); ODEFSEY® (tenofovir alafenamida, emtricitabina y rilpivirina); GENVOYA® (tenofovir alafenamida, emtricitabina, cobicistat y elvitegravir); adefovir; adefovir dipivoxil; cobicistat; emtricitabina; tenofovir; tenofovir disoproxil; tenofovir disoproxil fumarato; tenofovir alafenamida; tenofovir alafenamida hemifumarato; TRIUMEQ® (dolutegravir, abacavir y lamivudina); dolutegravir, sulfato de abacavir y lamivudina; raltegravir; raltegravir y lamivudina; maraviroc; enfuvirtida; ALUVIA® (KALETRA®; lopinavir y ritonavir); COMBIVIR® (zidovudina y lamivudina; AZT+3TC); EPZICOM® (LIVEXA®; sulfato de abacavir y lamivudina; ABC+3TC); TRIZIVIR® (sulfato de abacavir, zidovudina y lamivudina; ABC+AZT+3TC); rilpivirina; clorhidrato de rilpivirina; sulfato de atazanavir y cobicistat; atazanavir y cobicistat; darunavir y cobicistat; atazanavir; sulfato de atazanavir; dolutegravir; elvitegravir; ritonavir; sulfato de atazanavir y ritonavir; darunavir; lamivudina; prolantina; fosamprenavir; fosamprenavir cálcico efavirenz; etravirina; nelfinavir; mesilato de nelfinavir; interferón; didanosina; estavudina; indinavir; sulfato de indinavir; tenofovir y lamivudina; zidovudina; nevirapina; saquinavir; mesilato de saquinavir; aldesleukina; zalcitabina; tipranavir; amprenavir; delavirdina; mesilato de delavirdina; Radha-108 (receptol); lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato; efavirenz, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato; fosfazid; lamivudina, nevirapina y zidovudina; abacavir; y sulfato de abacavir.

[0188] Se apreciará por un experto en la materia que los agentes terapéuticos adicionales enumerados anteriormente pueden incluirse en más de una de las clases enumeradas anteriormente. Las clases particulares no pretenden limitar la funcionalidad de los compuestos enumerados en dichas clases.

[0189] En una realización específica, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un inhibidor nucleósido o nucleótido de la transcriptasa inversa del HIV y un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa del HIV. En otra realización específica, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un inhibidor nucleósido o nucleotídico de la transcriptasa inversa del HIV y un compuesto inhibidor de la proteasa del HIV. En una realización adicional, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un inhibidor nucleósido o nucleotídico de la transcriptasa inversa del HIV, un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa del HIV y un potenciador farmacocinético. En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con al menos un inhibidor nucleósido de la transcriptasa inversa del HIV, un inhibidor de la integrasa y un potenciador farmacocinético. En otra realización, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con dos inhibidores nucleósidos o nucleotídicos de la transcriptasa inversa del HIV.

[0190] En una realización particular, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con sulfato de abacavir, tenofovir, tenofovir disoproxil, tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir disoproxil hemifumarato, tenofovir alafenamida o tenofovir alafenamida hemifumarato.

[0191] En una realización particular, un compuesto divulgado aquí, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con tenofovir, tenofovir disoproxil, tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir alafenamida o tenofovir alafenamida hemifumarato.

[0192] En una realización particular, un compuesto divulgado aquí, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un primer agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en sulfato de abacavir, tenofovir, tenofovir disoproxil, tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir alafenamida y tenofovir alafenamida hemifumarato, y un segundo agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en emtricitabina y lamivudina.

[0193] En una realización particular, un compuesto divulgado aquí, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un primer agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en tenofovir, tenofovir disoproxil, tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir alafenamida y tenofovir alafenamida hemifumarato, y un segundo agente

terapéutico adicional, donde el segundo agente terapéutico adicional es emtricitabina.

[0194] Un compuesto como el aquí divulgado (p. ej., cualquier compuesto de Fórmula (I)) puede combinarse con uno o más agentes terapéuticos adicionales en cualquier cantidad de dosificación del compuesto de Fórmula (I) (p. ej., de 1 mg a 500 mg de compuesto).

[0195] En ciertas realizaciones, un compuesto divulgado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 5-30 mg de fumarato de tenofovir alafenamida, hemifumarato de tenofovir alafenamida o tenofovir alafenamida, y 200 mg de emtricitabina. En ciertas realizaciones, un compuesto divulgado aquí, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 5-10, 5-15, 5-20, 5-25, 25-30, 20-30, 15-30, o 10-30 mg de fumarato de alafenamida de tenofovir, hemifumarato de alafenamida de tenofovir, o alafenamida de tenofovir, y 200 mg de emtricitabina. En ciertas realizaciones, un compuesto divulgado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 10 mg de fumarato de tenofovir alafenamida, hemifumarato de tenofovir alafenamida o tenofovir alafenamida, y 200 mg de emtricitabina. En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 25 mg de fumarato de tenofovir alafenamida, hemifumarato de tenofovir alafenamida o tenofovir alafenamida, y 200 mg de emtricitabina. Un compuesto como el aquí divulgado (p. ej., un compuesto de fórmula (I)) puede combinarse con los agentes aquí proporcionados en cualquier cantidad de dosificación del compuesto (p. ej., de 1 mg a 500 mg de compuesto) igual que si cada combinación de dosificaciones se enumerara específica e individualmente.

[0196] En ciertas realizaciones, un compuesto divulgado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 200-400 mg de fumarato de disoproxilo de tenofovir, hemifumarato de disoproxilo de tenofovir o tenofovir disoproxilo, y 200 mg de emtricitabina. En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 200-250, 200-300, 200-350, 250-350, 250-400, 350-400, 300-400 o 250-400 mg de fumarato de disoproxilo de tenofovir, hemifumarato de disoproxilo de tenofovir o tenofovir disoproxilo, y 200 mg de emtricitabina. En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 300 mg de fumarato de disoproxilo de tenofovir, hemifumarato de disoproxilo de tenofovir o disoproxilo de tenofovir, y 200 mg de emtricitabina. Un compuesto como el aquí divulgado (p. ej., un compuesto de fórmula (I)) puede combinarse con los agentes aquí proporcionados en cualquier cantidad de dosificación del compuesto (p. ej., de 1 mg a 500 mg de compuesto) igual que si cada combinación de dosificaciones se enumerara específica e individualmente.

[0197] En una realización, se proporcionan kits que comprenden un compuesto divulgado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más (p. ej., uno, dos, tres, uno o dos, o uno a tres) agentes terapéuticos adicionales.

Terapia combinada anticonceptiva

[0198] Los agentes terapéuticos utilizados para el control de la natalidad (anticonceptivos) incluyen acetato de ciproterona, desogestrel, dienogest, drospirenona, valerato de estradiol, etinilestradiol, etinodiol, etonogestrel, levomefolato, levonorgestrel, linestrenol, acetato de medroxiprogesterona, mestranol, mifepristona, misoprostol, acetato de nomegestrol, norelgestromina, noretindrona, noretynodrel, norgestimato, ormeloxifeno, acetato de segestersona, acetato de ulipristal y cualquier combinación de los mismos.

Terapia Genética y Terapia Celular

[0199] Terapia Génica y Terapia Celular incluyendo la modificación genética para silenciar un gen; abordajes genéticos para matar directamente las células infectadas; la infusión de células inmunes diseñadas para reemplazar la mayor parte del propio sistema inmune del paciente para aumentar la respuesta inmune a las células infectadas, o activar el propio sistema inmune del paciente para matar las células infectadas, o encontrar y matar las células infectadas; abordajes genéticos para modificar la actividad celular para alterar aún más la respuesta inmune endógena contra la infección.

[0200] Entre los ejemplos de terapia con células dendríticas se incluye el AGS-004.

[0201] Ejemplo de fármacos de edición génica CCR5 como SB-728T.

[0202] Ejemplo de inhibidores del gen CCR5 como Cal-1.

[0203] Células T CD4 positivas que expresan C34-CCR5/C34-CXCR4.

[0204] Terapia de células T autólogas transducidas por AGT-103.

[0205] Terapia génica AAV-eCD4-Ig.

Editores Genéticos

[0206] El sistema de edición del genoma se selecciona del grupo formado por: un sistema CRISPR/Cas9, un sistema de nucleasas de dedos de cinc, un sistema TALEN, un sistema de endonucleasas homing y un sistema de meganucleasas.

[0207] Entre los ejemplos de sistemas CRISPR/Cas9 dirigidos al HIV se incluye el EBT-101.

Terapia Celular CAR-T

[0208] Una población de células efectoras inmunitarias diseñadas para expresar un receptor de antígeno quimérico (CAR), en el que el CAR comprende un dominio de unión a antígeno del HIV. El antígeno del HIV incluye una proteína de envoltura del HIV o una porción de la misma, gp120 o una porción de la misma, un sitio de unión a CD4 en gp120, el sitio de unión inducido por CD4 en gp120, N glicano en gp120, el V2 de gp120, la región proximal de membrana en gp41. La célula efectora inmunitaria es una célula T o una célula NK. En algunas realizaciones, la célula T es una célula T CD4+, una célula T CD8+ o una combinación de las mismas. Las células pueden ser autólogas o alogénicas.

[0209] Ejemplos de CAR-T contra el HIV incluyen VC-CAR-T, terapia celular CART anti-CD4, células madre hematopoyéticas autólogas modificadas genéticamente para expresar un CAR CD4 y el péptido C46.

Terapia Celular TCR-T

[0210] Las células TCR-T están diseñadas para dirigirse a péptidos derivados del VIH presentes en la superficie de las células infectadas por el virus.

VII. Ejemplos

[0211] En los ejemplos específicos que siguen se proporcionan entidades químicas ejemplares de la presente divulgación. Los ejemplos de compuestos proporcionados en el presente documento que no entran dentro del ámbito de las reivindicaciones se proporcionan únicamente a título de referencia. Los expertos en la materia reconocerán que, para obtener los varios compuestos en este documento, los materiales de partida pueden seleccionarse adecuadamente, de modo que los sustituyentes finalmente deseados serán llevados a través del esquema de reacción con o sin protección cuando apropiado de rendir el producto deseado. Alternativamente, puede ser necesario o deseable emplear, en lugar del sustituyente finalmente deseado, un grupo adecuado que pueda ser llevado a través del esquema de reacción y sustituido según convenga con el sustituyente deseado. Además, un experto en la materia reconocerá que las transformaciones mostradas en los esquemas siguientes pueden realizarse en cualquier orden que sea compatible con la funcionalidad de los grupos colgantes particulares.

[0212] Los Ejemplos aquí proporcionados describen la síntesis de los compuestos aquí divulgados, así como los intermedios utilizados para preparar los compuestos. Debe entenderse que las etapas individuales aquí descritas pueden combinarse. También debe entenderse que los lotes separados de un compuesto pueden combinarse y luego llevarse a cabo en la etapa sintética siguiente.

[0213] En la siguiente descripción de los Ejemplos, se describen realizaciones específicas. Estas realizaciones se describen con suficiente detalle para permitir a los expertos en la materia poner en práctica determinadas realizaciones de la presente divulgación. Otras realizaciones pueden ser utilizadas y cambios lógicos y otros pueden hacerse sin apartarse del alcance de la divulgación. Por lo tanto, la siguiente descripción no pretende limitar el alcance de la presente divulgación.

[0214] Ejemplo de Referencia 1 - 4: Preparación de: (6R)-10-fluoro-1-hidroxi-2,14-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,7,12,14-tetrahidro-6,13-metanobenzo[g]pirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-3-carboxamida (C1)

(6R)-9-fluoro-1-hidroxi-2,14-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,7,12,14-tetrahidro-6,13-metanobenzo[g]pirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-3-carboxamida (C2)

(6S)-10-fluoro-1-hidroxi-2,14-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,7,12,14-tetrahidro-6,13-metanobenzo[g]pirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-3-carboxamida (C3)

(6S)-9-fluoro-1-hidroxi-2,14-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,7,12,14-tetrahidro-6,13-metanobenzo[g]pirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-3-carboxamida (C4)

65



65

Etapa 1: Preparación de 1-(benciloxi)-10-fluoro-7,12-dihidro-6,13-metanobenzo[g]pirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-2,14-diona (2-a) y 1-(benciloxi)-9-fluoro-7,12-dihidro-6,13-metanobenzo[g]pirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-2,14-diona (2-b)

[0217] La 5-(benciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirido[2,1-f][1,2,4]triazina-4,6-diona(**1**) (200 mg, 0,737 mmol) y el 1,2-bis(bromometil)-4-fluorobenceno (229 mg, 0,811 mmol) se mezclaron con DMF (5 ml) y la mezcla se enfrió hasta 0°C. Se añadió NaOt-Bu (159 mg, 1,66 mmol) durante 1 h. La mezcla de reacción se dejó agitar sin baño frío recargado durante toda la noche. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se trató con NH₄Cl/agua. La fase orgánica se separó y se concentró. El residuo se purificó con cromatografía en gel de sílice con 0-100% de EtOAc en Heptano y luego 10% de MeOH en EtOAc para obtener la mezcla de dos isómeros regio de los productos (**2-a** y **2-b**). MS (*m/z*): 392.1 [M+H]. Estos dos isómeros regio no se separaron y pasaron a la etapa siguiente.

Etapa 2: Preparación de 1-(benciloxi)-10-fluoro-3-iodo-7,12-dihidro-6,13-metanobenzo[g]pirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-2,14-diona (3-a) y 1-(benciloxi)-9-fluoro-3-iodo-7,12-dihidro-6,13-metanobenzo[g]pirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-2,14-diona (3-b):

[0218] Una mezcla de 1-(benciloxi)-10-fluoro-7,12-dihidro-6,13-metanobenzo[g]pirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-2,14-diona (**2-a**) y 1-(benciloxi)-9-fluoro-7,12-dihidro-6,13-metanobenzo[g]pirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-2,14-diona(**2-b**) (50 mg, 0,128 mmol) se mezcló con Metilbromuro (**2-b**) (50 mg, 0,128 mmol). 128 mmol se mezcló con MeOH (0,8 ml) a rt. Se añadieron secuencialmente *m*-CPBA (77%) (114 mg, 0,51 mmol) y NIS(114 mg, 0,51 mmol). El vial de reacción se cerró herméticamente y se calentó de rt a 80°C durante 30 min. Se añadieron secuencialmente más *m*-CPBA (77%) (114 mg, 0,51 mmol) y NIS(114 mg, 0,51 mmol). La mezcla de reacción se calentó de nuevo a 80°C durante 30 min. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se trató con NaHCO₃/agua y Na₂S₂O₃ (10%) en agua. La fase orgánica se separó y se concentró. El residuo se purificó con columna de gel de sílice con 0-100% EtOAc / Heptano para obtener el producto como una mezcla de dos isómeros regio (**3-a** y **3-b**) 60 mg. MS (*m/z*): 518.06 [M+H]. Estos dos isómeros regio no se separaron y pasaron a la etapa siguiente.

Etapa 3: Preparación de:(6R)-1-(benciloxi)-10-fluoro-2,14-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,7,12,14-tetrahidro-6,13-metanobenzo[g]pirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-3-carboxamida (4-a)

(6R)-1-(benciloxi)-9-fluoro-2,14-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,7,12,14-tetrahidro-6,13-metanobenzo[g]pirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-3-carboxamida (**4-b**)

(6S)-1-(benciloxi)-10-fluoro-2,14-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,7,12,14-tetrahidro-6,13-metanobenzo[g]pirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-3-carboxamida (**4-c**)

(6S)-1-(benciloxi)-9-fluoro-2,14-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,7,12,14-tetrahidro-6,13-metanobenzo[g]pirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-3-carboxamida (**4-d**)

[0219] A una solución de la mezcla de 1-(benciloxi)-10-fluoro-3-yodo-7,12-dihidro-6,13-metanobenzo[g]pirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-2,14-diona (**3-a**) y 1-(benciloxi)-9-fluoro-3-yodo-7,12-dihidro-6,13-metanobenzo[g]pirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-2,14-diona (**3-b**) (32 mg, 0,062 mmol) en DMSO-2,14-diona.062 mmol) en DMSO (2 ml) se añadió 2,4,6-trifluorobencilamina (50 mg, 0,309 mmol), DIPEA (40 mg, 0,309 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (3,57 mg, 0,00309 mmol). La mezcla de reacción se burbujeó con CO (g) durante 10 min. A continuación, la mezcla de reacción se calentó a 80 °C en atmósfera de CO durante 17 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo. La mezcla resultante se trató con HCl 0,05N. La fase orgánica se separó y se trató con solución saturada de bicarbonato sódico y salmuera. A continuación, la fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice con 0-100% EtOAc en heptano para obtener el producto deseado. Esta mezcla de cuatro isómeros se sometió al método de separación SFC (ADH 50 IPA-NH₃) para obtener 4 isómeros en el orden de tiempo de retención ascendente: (6R)-1-(benciloxi)-10-fluoro-2,14-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,7,12,14-tetrahidro-6,13-metanobenzo[g]pirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-3-carboxamida(**4-a**) 10 mg. MS (*m/z*): 579.08 [M+H]; (6R)-1-(benciloxi)-9-fluoro-2,14-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,7,12,14-tetrahidro-6,13-metanobenzo[g]pirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-3-carboxamida(**4-b**) 6 mg. MS (*m/z*): 579.08 [M+H]; (6S)-1-(benciloxi)-10-fluoro-2,14-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,7,12,14-tetrahidro-6,13-metanobenzo[g]pirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-3-carboxamida(**4-c**) 7mg. MS (*m/z*): 579.03 [M+H]; y (6S)-1-(benciloxi)-9-fluoro-2,14-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,7,12,14-tetrahidro-6,13-metanobenzo[g]pirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-3-carboxamida(**4-d**) 4 mg. MS (*m/z*): 579.02 [M+H].

Etapa 4: Preparación de (6R)-10-fluoro-1-hidroxi-2,14-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,7,12,14-tetrahidro-6,13-metanobenzo[g]pirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-3-carboxamida (C1):

[0220] (6R)-1-(Benciloxi)-10-fluoro-2,14-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,7,12,14-tetrahidro-6,13-metanobenzo[g]pirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-3-carboxamida (**4-a**) (10 mg, 0,0173 mmol) se disolvió en tolueno (0,5 ml) a rt. Se añadió TFA (0,5 ml) en una porción. La mezcla de reacción se agitó a rt durante 17 h. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad. El residuo se recogió en MeOH y se purificó con HPLC prep. de fase inversa con CH₃CN al 0-100% en agua con TFA al 0,1% para obtener el producto deseado. La liofilización proporcionó el producto como sal TFA. MS (*m/z*): 489.26 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, Acetonitrilo-d₃) δ 10.13 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.41 - 7.22 (m, 1H), 7.13 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.04 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 6.88 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 5.56 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 4.87 - 4.69 (m, 2H), 4.64 (d,

J = 5.7 Hz, 2H), 4.55 (d, J = 15.3 Hz, 2H), 4.13 (d, J = 13.2 Hz, 1H).

Preparación de (6R)-9-fluoro-1-hidroxi-2,14-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,7,12,14-tetrahidro-6,13-metanobenzo[g]pirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-3-carboxamida (C2):

[0221] La síntesis del producto base se llevó a cabo de la misma manera que (C1) excepto usando (6R)-9-fluoro-1-hidroxi-2,14-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,7,12,14-tetrahidro-6,13-metanobenzo[g]pirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-3-carboxamida (4-b) como material de partida en lugar de (6R)-1-(Benciloxi)-10-fluoro-2,14-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,7,12,14-tetrahidro-6,13-metanobenzo[g]pirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-3-carboxamida (4-a). El producto se obtuvo como sal TFA. MS (m/z): 489.14 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, Acetonitrilo-d₃) δ 10.14 (s, 1H), 8.54 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 8.4, 5.7 Hz, 1H), 7.23 - 6.98 (m, 2H), 6.88 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 5.51 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 4.81 (p, J = 14.7, 14.0 Hz, 2H), 4.64 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 4.56 (dd, J = 15.0, 10.4 Hz, 2H), 4.20 (d, J = 13.6 Hz, 1H).

Preparación de (6S)-10-fluoro-1-hidroxi-2,14-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,7,12,14-tetrahidro-6,13-metanobenzo[g]pirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-3-carboxamida (C3):

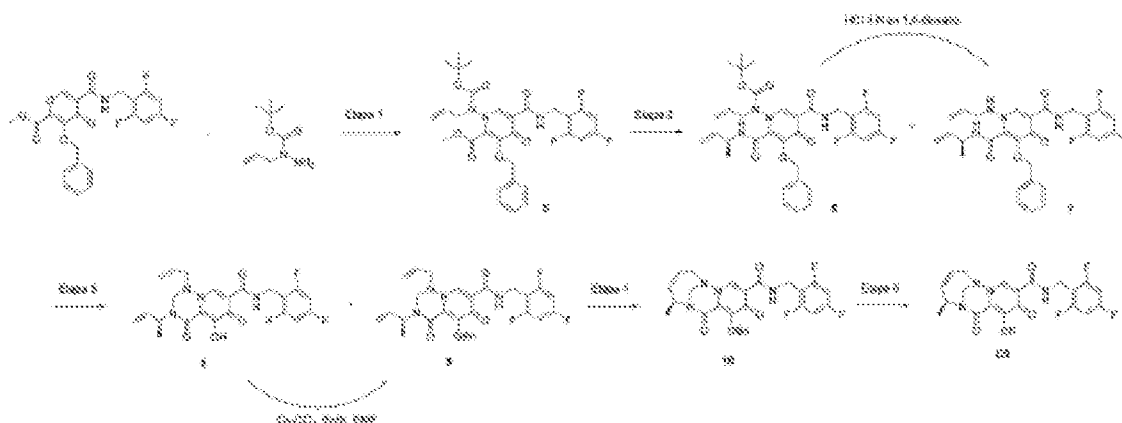
[0222] La síntesis del producto base se llevó a cabo de la misma manera que (C1) excepto que se usó (6S)-10-fluoro-1-hidroxi-2,14-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,7,12,14-tetrahidro-6,13-metanobenzo[g]pirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-3-carboxamida (4-c) como material de partida en lugar de (6R)-1-(Benciloxi)-10-fluoro-2,14-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,7,12,14-tetrahidro-6,13-metanobenzo[g]pirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-3-carboxamida (4-a). El producto se obtuvo como sal TFA. MS (m/z): 489.18 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, Acetonitrilo-d₃) δ 10.13 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.32 (dd, J = 8.4, 5.8 Hz, 1H), 7.23 - 7.08 (m, 1H), 7.08 - 6.97 (m, 1H), 6.88 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 5.56 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 4.83 - 4.69 (m, 2H), 4.64 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.58 - 4.49 (m, 2H), 4.13 (d, J = 13.3 Hz, 1H).

Preparación de (6S)-9-fluoro-1-hidroxi-2,14-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,7,12,14-tetrahidro-6,13-metanobenzo[g]pirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-3-carboxamida (C4):

[0223] La síntesis del producto base se llevó a cabo de la misma manera que (C1) excepto que se usó (6S)-9-fluoro-1-hidroxi-2,14-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,7,12,14-tetrahidro-6,13-metanobenzo[g]pirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-3-carboxamida (4-d) como material de partida en lugar de (6R)-1-(Benciloxi)-10-fluoro-2,14-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,7,12,14-tetrahidro-6,13-metanobenzo[g]pirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-3-carboxamida (4-a). El producto se obtuvo como sal TFA. MS (m/z): 489.19 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, Acetonitrilo-d₃) δ 10.14 (s, 1H), 8.53 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 8.5, 5.7 Hz, 1H), 7.28 - 7.01 (m, 2H), 6.88 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 5.51 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 4.79 (q, J = 14.5 Hz, 2H), 4.71 - 4.60 (m, 2H), 4.56 (dd, J = 15.0, 10.3 Hz, 2H), 4.20 (d, J = 13.6 Hz, 1H).

Ejemplo 5: Preparación de (10S)-6-hidroxi-10-metil-5,8-dioxo-N-[(2,4,6-trifluorofenil)metil]-1,2,9-triazatriciclo[7.4.1.0^{2,7}]tetradeca-3,6,11-trieno-4-carboxamida (C5):

[0224]



Etapas 1: Síntesis de 1-(alil(terc-butoxicarbonil)amino)-3-(benciloxi)-4-oxo-5-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-1,4-dihidropiridin-2-carboxilato de metilo (5):

[0225] A una suspensión de 3-benciloxi-4-oxo-5-[(2,4,6-trifluorofenil)metilcarbamoil]piran-2-carboxilato de metilo (2,0g, 4,47 mmol) en una mezcla de MeOH (48,0 mL) y agua (8,0 mL) se añadió N-alil-N-amino-carbamato de terc-butilo (0,77g, 4,47 mmol) y bicarbonato sódico (3,76g, 44,7 mmol). La mezcla resultante se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. Se añadió agua (15,0 mL) a la reacción y la mezcla se agitó durante 10 minutos. La suspensión se filtró y la torta filtrada se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (x2), las capas orgánicas

combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron para dar el producto deseado que se utilizó directamente en la etapa siguiente. LCMS-ESI+ (m/z): calc. H+ para C₃₀H₃₀F₃N₃O₇, Teórica: 601,20, encontrada: 601.99.

5 *Etapa 2: Síntesis de N-alil-N-[3-benciloxi-2-[(1S)-1-metilalil]carbamoil]-4-oxo-5-[(2,4,6-trifluorofenil)metilcarbamoil]-1-piridil]carbamato de terc-butilo (443-int-2) y 1-(alilamino)-3-benciloxi-N2-[(1S)-1-metilalil]-4-oxo-N5-[(2,4,6-trifluorofenil)metil]piridina-2,5-dicarboxamida (6):*

10 **[0226]** El 1-(alil(terc-butoxicarbonil)amino)-3-(benciloxi)-4-oxo-5-[(2,4,6-trifluorobencil)carbamoil]-1,4-dihidropiridin-2-carboxilato de metilo (**5**, 2,3 g, 3,82 mmol) se disolvió en una mezcla de MeOH (24,0 mL), THF (12,0 mL) y agua (12,0 mL). A esta mezcla se añadió hidróxido de litio monohidratado (1,28 g, 30,6 mmol). La mezcla resultante se calentó a 60 °C con agitación durante 3 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se diluyó con EtOAc, se acidificó a pH~4 con HCl 1 N aq, la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró.

15 **[0227]** A continuación, el residuo se disolvió en DCM (17,0 mL) a temperatura ambiente y se trató con EDCI.HCl (975 mg, 5,11 mmol) seguido de HOAt (695 mg, 5,11 mmol) y DIEA (1,76g, 13,6 mmol). A continuación se añadió (2S)-but-3-en-2-aminaHCl (315mg, 4,43 mmol). La mezcla recién formada se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. A continuación, la reacción se diluyó con DCM y se lavó con DCM sat. NH₄Cl sat., salmuera, secado sobre sulfato sódico, filtrado y concentrado, el residuo se mezcló con gel de sílice, se concentró hasta sequedad, se purificó por combiflash (24g de gel de sílice, 0-100% EtOAc/Hexanos). Las fracciones deseadas se combinaron y concentraron para dar N-alil-N-[3-benciloxi-2-[(1S)-1-metilalil]carbamoil]-4-oxo-5-[(2,4,6-trifluorofenil)metilcarbamoil]-1-piridil]carbamato de terc-butilo(**6**) (LCMS-ESI+ (m/z): calc. H+ para C₃₃H₃₅F₃N₄O₆, Teórica: 640,25, encontrada: 641,05) y 1-(alilamino)-3-benciloxi-N2-[(1S)-1-metilalil]-4-oxo-N5-[(2,4,6-trifluorofenil)metil]piridina-2,5-dicarboxamida(**7**) (LCMS-ESI+ (m/z): calc. H+ para C₂₈H₂₇F₃N₄O₄, Teórica: 540,20, encontrada: 541.02).

20 **[0228]** A continuación, el compuesto **6** se convirtió en compuesto **7** tratando la solución de **6** (1,0 g) en DCM (10,0 mL) a temperatura ambiente con HCl 4 N en 1,4-dioxano (10,0 mL, 40,0 mmol) a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se concentró y se coevaporizó con EtOAc x 3. A continuación, el residuo se disolvió en MeOH (20 mL), se añadió NaHCO₃ (sólido), se agitó durante 15 min, se filtró y el filtrado se concentró y se repurificó por combiflash para dar el compuesto **7**.

30 *Etapa 3: Síntesis de 1-alil-5-hidroxi-3-[(1S)-1-metilalil]-4,6-dioxo-N-[(2,4,6-trifluorofenil)metil]-2H-pirido[2,1-f][1,2,4]triazina-7-carboxamida (8) y 1-alil-5-benciloxi-3-[(1S)-1-metilalil]-4,6-dioxo-N-[(2,4,6-trifluorofenil)metil]-2H-pirido[2,1-f][1,2,4]triazina-7-carboxamida (9):*

35 **[0229]** 1-(alilamino)-3-benciloxi-N2-[(1S)-1-metilalil]-4-oxo-N5-[(2,4,6-trifluorofenil)metil]piridina-2,5-dicarboxamida (**7**) (350 mg, 0,647 mmol) se disolvió en una mezcla de ACN (3,5 mL) y DCE (3,5 mL) a temperatura ambiente. A esta mezcla se añadió paraformaldehído (58,4 mg, 0,647 mmol). La mezcla resultante se calentó a 88 °C. A esta mezcla caliente se añadió ácido acético (0,35 mL) gota a gota seguido de TFA (0,15 mL) gota a gota. Se tapó la reacción y se calentó otros 30 min. La reacción se enfrió a rt, se diluyó con EtOAc, se basificó a pH~7 con solución de sodio. NaHCO₃, la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante combiflash (12 g de gel de sílice, 0-100% EtOAc, carga seca) para obtener la 1-alil-5-benciloxi-3-[(1S)-1-metilalil]-4,6-dioxo-N-[(2,4,6-trifluorofenil)metil]-2H-pirido[2,1-f][1,2,4]triazina-7-carboxamida(**9**)LCMS-ESI+ (m/z): calc. H+ para C₂₉H₂₇F₃N₄O₄, Teórica: 552,20, encontrada: 552.93. También se aisló la forma desbencilada (**8**). LCMS-ESI+ (m/z): calc. H+ para C₂₂H₂₁F₃N₄O₄, Teórica: 462,15, encontrada: 463.02.

40 **[0230]** El compuesto **8** se convirtió de nuevo en compuesto **9** tratando el compuesto **8** (120 mg, 0,26 mmol) en DMF (2,6 mL) con bromuro de bencilo (46,6 mg, 0,272 mmol) y CARBONATO DE CESIO (101 mg, 0,31 mmol) a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró, se mezcló con gel de sílice, se concentró hasta sequedad, se purificó por combiflash (4 g de gel de sílice, 0-100% EtOAc/Hexanos) para dar **9**. LCMS-ESI+ (m/z): calc. H+ para C₂₉H₂₇F₃N₄O₄, Teórica: 552,20, encontrada: 552.92.

50 *Etapa 4: Síntesis de (10S)-6-benciloxi-10-metil-5,8-dioxo-N-[(2,4,6-trifluorofenil)metil]-1,2,9-triazatriciclo[7.4.1.02,7]tetradeca-3,6,11-trieno-4-carboxamida (10):*

55 **[0231]** El compuesto **9** (130 mg, 0,23 mmol) se disolvió en DCM (29 mL), a esta mezcla se añadió el catalizador Hoveyda-Grubbs II (36,9 mg, 0,059 mmol). La mezcla resultante se roció con nitrógeno durante 5 minutos antes de taparla y calentarla a 70 °C durante toda la noche. A continuación, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró y se purificó por cromatografía en fase normal (12 g de gel de sílice, 0-100% EtOAc/Hexanos). LCMS-ESI+ (m/z): calc. H+ para C₂₇H₂₃F₃N₄O₄, Teórica: 524,17, encontrada: 524.91.

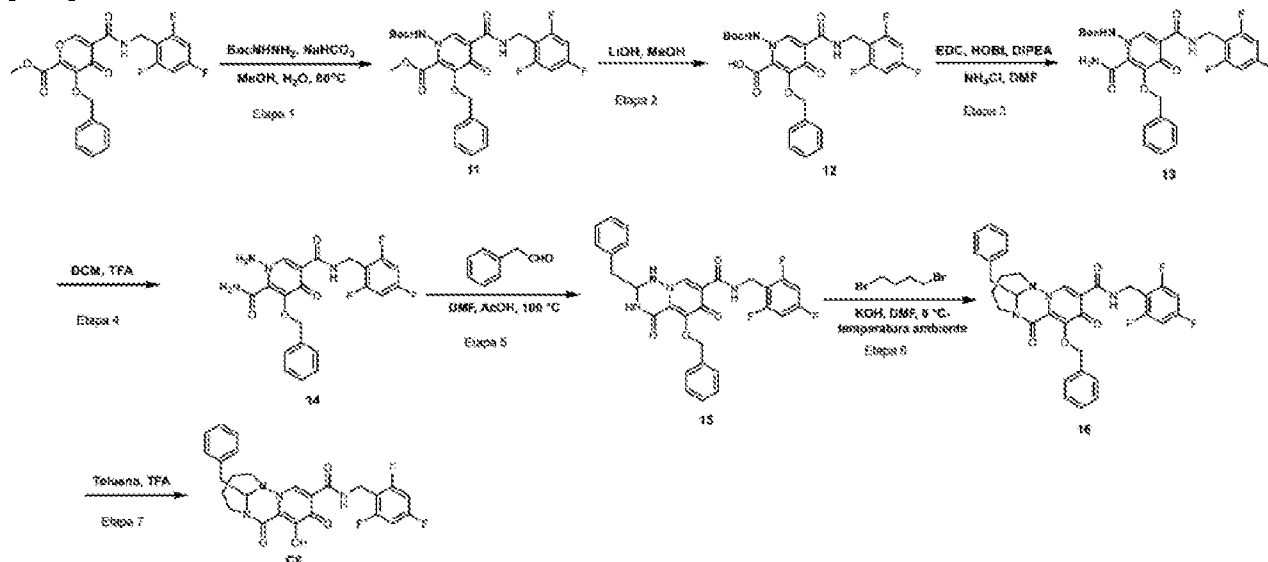
60 *Etapa 5: Síntesis de (10S)-6-hidroxi-10-metil-5,8-dioxo-N-[(2,4,6-trifluorofenil)metil]-1,2,9-triazatriciclo[7.4.1.02,7]tetradeca-3,6,11-trieno-4-carboxamida (C5):*

65 **[0232]** El compuesto **10** (8 mg, 0,015 mmol) se disolvió en DCM (1,0 mL) a temperatura ambiente y se trató con TFA (1,0

mL) a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se concentró, se redisolvió en DMF, se filtró y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa. LCMS-ESI+ (m/z): calc. H^+ para $C_{20}H_{17}F_3N_4O_4$, Teórica: 434,12, encontrada: 435.19. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 10.34 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.26 - 7.17 (m, 2H), 5.75 - 5.66 (m, 1H), 5.46 (ddt, $J = 12.0, 6.2, 3.3$ Hz, 1H), 5.34 - 5.22 (m, 1H), 4.92 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 4.72 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 4.65 - 4.50 (m, 3H), 4.27 - 4.17 (m, 1H), 3.70 - 3.62 (m, 1H), 1.29 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H).

Ejemplo de Referencia 6: Preparación de 13-bencil-8-hidroxi-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,3,4,5,7,9-hexahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,5]triazonina-10-carboxamida (C6):

[0233]



Etapas 1: Síntesis de 3-(benciloxi)-1-((terc-butoxicarbonil)amino)-4-oxo-5-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-1,4-dihidropiridina-2-carboxilato de metilo:

[0234] Se cargó un reactor con N-aminocarbamato de terc-butilo (390 mg, 2,95 mmol), $NaHCO_3$ (451 mg, 5,4 mmol) en MeOH/agua (9 ml/6 ml), después se añadió 3-(benciloxi)-4-oxo-5-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-4H-piran-2-carboxilato de metilo (1200 mg, 2,68 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante toda la noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica se concentró al vacío. El residuo se utilizó para la reacción de la etapa siguiente sin purificación. MS (m/z) 562.064 [$M+H$] $^+$.

Etapas 2: Síntesis del ácido 3-(benciloxi)-1-((terc-butoxicarbonil)amino)-4-oxo-5-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-1,4-dihidropiridin-2-carboxílico:

[0235] Al residuo anterior en MeOH (6 ml), se añadió una solución 2,5 N de LiOH (2 ml) a temperatura ambiente. Tras 2 horas a temperatura ambiente, la reacción se acidificó con HCl 2 N y se extrajo con acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica se concentró al vacío. El residuo se utilizó para la reacción de la etapa siguiente sin purificación. MS (m/z) 547.96 [$M+H$] $^+$.

Etapas 3: Síntesis de 3-(benciloxi)-2-carbamoil-4-oxo-5-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)piridin-1(4H)-il)carbamoilato de terc-butilo:

[0236] En la solución de ácido 3-(benciloxi)-1-((terc-butoxicarbonil)amino)-4-oxo-5-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-1,4-dihidropiridin-2-carboxílico (1720 mg, 3,14 mmol) en DMF (12 ml) se añadió EDC (1205 mg, 6,28 mmol), HOBT (722 mg, 4,7 mmol), DIPEA (4060 mg, 31,4 mmol) y cloruro de amonio (1680 mg, 31,4 mmol) a rt. Tras agitar toda la noche a rt, la reacción se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna. MS (m/z) 547.029 [$M+H$] $^+$. ^1H NMR (400 MHz, $Cloroformo-d$) δ 10.12 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.37 (dq, $J = 4.1, 3.0, 2.4$ Hz, 5H), 6.70 (dd, $J = 8.7, 7.5$ Hz, 3H), 5.84 (s, 1H), 5.33 (d, $J = 4.5$ Hz, 3H), 4.68 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 1.45 (s, 9H).

Etapas 4: Síntesis de 1-amino-3-(benciloxi)-4-oxo-N5-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4-dihidropiridina-2,5-dicarboxamida:

[0237] En la solución de 1-amino-3-(benciloxi)-4-oxo-N5-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4-dihidropiridina-2,5-dicarboxamida (200 mg, 0,366 mmol) en DCM (6 ml), se añadió TFA (0,5 ml) a rt. Tras 2 h de agitación a rt, eliminar el disolvente y el exceso de TFA al vacío. El residuo resultante se utilizó para la reacción de la etapa siguiente sin purificación. MS (m/z) 447.075

[M+H]⁺.

Etap 5: Síntesis de 2-bencil-5-(benciloxi)-4,6-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirido[2,1-f][1,2,4]triazina-7-carboxamida:

[0238] En la solución de 1-amino-3-(benciloxi)-4-oxo-N5-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4-dihidropiridina-2,5-dicarboxamida (165 mg, 0,37 mmol) en DMF (2 ml), se añadió AcOH (2 ml) y 2-fenilacetaldehído (44 mg, 0,37 mmol) a temperatura ambiente. Tras calentar a 100 °C durante 2 h, eliminar la DMF y el exceso de AcOH al vacío. El residuo restante se purificó mediante cromatografía en columna. MS (*m/z*) 549.065 [M+H]⁺.

Etap 6: Síntesis de 13-bencil-8-(benciloxi)-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,3,4,5,7,9-hexahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida:

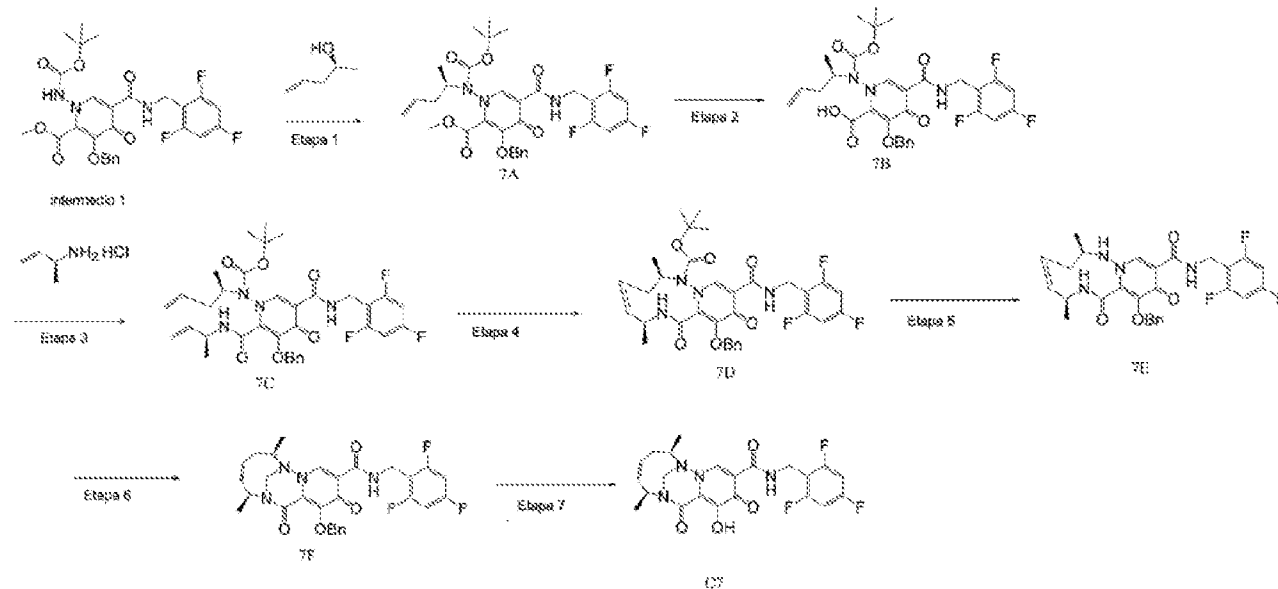
[0239] Se suspendió KOH sólido (106 mg, 1,9 mmol) en DMF (12 ml), se añadió la solución de mezcla de 2-bencil-5-(benciloxi)-4,6-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirido[2,1-f][1,2,4]triazina-7-carboxamida (129 mg, 0,235 mmol) y 1,4-dibromobutano (56 mg, 0,26 mmol) en DMF (10 ml) se añadió mediante bomba de jeringa en 2 h a 0 °C. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica se concentró al vacío. El residuo se utilizó para la reacción de la etapa siguiente sin purificación. MS (*m/z*) 601.033 [M-H]⁺.

Etap 7: Síntesis de 13-bencil-8-hidroxi-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,3,4,5,7,9-hexahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (C6):

[0240] A la solución de 13-bencil-8-(benciloxi)-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,3,4,5,7,9-hexahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida cruda (129 mg, 0,225 mmol) en tolueno (5 ml), se añadió TFA (1 ml) a temperatura ambiente. Tras agitar toda la noche a rt, se eliminó el disolvente y el exceso de TFA. El residuo resultante se purificó mediante HPLC preparativa para obtener la sal TFA del compuesto base. MS (*m/z*) 513.253 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 10.37 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.28 (s, 5H), 7.11 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 6.69 (t, *J* = 8.3 Hz, 2H), 4.90 - 4.60 (m, 2H), 4.56 - 4.22 (m, 2H), 3.58 - 3.24 (m, 2H), 3.06 - 2.74 (m, 2H).

Ejemplo 7: Preparación de (1S,2R,6S,Z)-9-hidroxi-2,6-dimetil-8,10-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-3,6,8,10-tetrahidro-2H-1,7-metanopirido [1,2-b] [1,2,5]triazecina-11-carboxamida (C7):

[0241]



Etap 1: Síntesis de (R)-3-(benciloxi)-1-((terc-butoxicarbonil)(pent-4-en-2-il)amino)-4-oxo-5-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-1,4-dihidropiridin-2-carboxilato de metilo (7A):

[0242] A una mezcla de reacción de 3-(benciloxi)-1-((terc-butoxicarbonil)amino)-4-oxo-5-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-1,4-dihidropiridin-2-carboxilato de metilo (3,5 g, 6,23 mmol), (2S)-pent-4-en-2-ol (805 mg, 9,35 mmol) y trifetilfosfina (3,27 g, 12,5 mmol) en 7 mL de THF se añadió diisopropilazodicarboxilato (2,45 mL, 12,5 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc / hexano para obtener el producto base. MS (*m/z*) 630.10 [M+H]⁺.

Etap 2: Síntesis del ácido (R)-3-(benciloxi)-1-((terc-butoxicarbonil)(pent-4-en-2-il)amino)-4-oxo-5-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-1,4-dihidropiridin-2-carboxilato de metilo (7A):

trifluorobencil)carbamoil)-1,4-dihidropiridin-2-carboxílico (7B):

[0243] El (R)-3-(benciloxi)-1-((terc-butoxicarbonil)(pent-4-en-2-il)amino)-4-oxo-5-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-1,4-dihidropiridin-2-carboxilato de metilo (7A, 3,17 g, 5,04 mmol) se disolvió en MeOH (20 mL), THF (30 mL) y agua (10 mL). Se añadió hidróxido de litio monohidratado (1,05 g, 25,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se diluyó con EtOAc, se acidificó a pH~4 con HCl 1N, se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para obtener el producto base. MS (*m/z*) 616.20 [M+H]⁺.

Etapa 3: Síntesis de (3-(benciloxi)-2-(((S)-but-3-en-2-il)carbamoil)-4-oxo-5-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)piridin-1(4H)-il)((R)-pent-4-en-2-il)carbamato de terc-butilo (7C):

[0244] A una mezcla de reacción de ácido (R)-3-(benzoiloxi)-1-((terc-butoxicarbonil)(pent-4-en-2-il)amino)-4-oxo-5-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-1,4-dihidropiridin-2-carboxílico (7B, 2,1g, 3,41 mmol), clorhidrato de (2S)-but-3-en-2-amina (477 mg, 4,43 mmol), EDCI.41 mmol), (2S)-but-3-en-2-amina;clorhidrato (477 mg, 4,43 mmol), EDCI.HCl (977 mg, 5,12 mmol) y HOAt (696 mg, 5,12 mmol) en DCM (34 mL) se añadió N,N-diisopropiletilamina (2,38 mL, 13,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, se diluyó con DCM, se lavó con NH₄Cl sat. y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc / hexano para obtener el producto base. MS (*m/z*) 669.83 [M+H]⁺.

Etapa 4: Síntesis de (2R,6S,Z)-9-(benciloxi)-2,6-dimetil-8,10-dioxo-11-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-2,3,6,7,8,10-hexahidro-1H-pirido[1,2-b][1,2,5]triazecina-1-carboxilato de terc-butilo (7D):

[0245] Una disolución de (3-(benciloxi)-2-(((S)-but-3-en-2-il)carbamoil)-4-oxo-5-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)piridin-1(4H)-il)((R)-pent-4-en-2-il)carbamato de terc-butilo (7C, 1.0 g, 1,5 mmol) y catalizador Grubbs de 2^a generación (63,5 mg, 0,075 mmol) en 500 ml de tolueno se purgó con gas Ar durante 30 min. La solución resultante se calentó a 80 °C en baño de aceite durante 5 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo EtOAc en hexano para obtener el producto base. MS (*m/z*) 641.29 [M+H]⁺.

Etapa 5 : Síntesis de (2R,6S,Z)-9-(benciloxi)-2,6-dimetil-8,10-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,3,6,7,8,10-hexahidro-1H-pirido[1,2-b][1,2,5]triazecina-11-carboxamida (7E):

[0246] (2R,6S,Z)-9-(benciloxi)-2,6-dimetil-8,10-dioxo-11-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-2,3,6,7,8,10-hexahidro-1H-pirido[1,2-b][1,2,5]triazecina-1-carboxilato de terc-butilo (7D, 170 mg, 0.265 mmol) se disolvió en DCM (5 ml), y se trató con HCl 4N en 1,4-dioxano (3 ml) a temperatura ambiente durante 3 horas. Después se añadió más HCl 4N en 1,4-dioxano (2 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de concentrar hasta sequedad, el residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con NaHCO₃ saturado y salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró hasta sequedad y se secó a alto vacío para obtener el producto base. MS (*m/z*) 541.24 [M+H]⁺.

Etapa 6: Síntesis de (1S,2R, 6S)-9-hidroxi-2,6-dimetil-8,10-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-3,4,5,6,8,10-hexahidro-2H-1,7-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazecina-11-carboxamida (7F):

[0247] En un vial de muestra de 8 mL, se mezclaron (2R,6S,Z)-9-(benciloxi)-2,6-dimetil-8,10-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,3,6,7,8,10-hexahidro-1H-pirido[1,2-b][1,2,5]triazecina-11-carboxamida (7E, 50 mg, 0.093) y paraformaldehído (6,1 mg, 2,2 eq basado en MW: 30) mezclado con acetonitrilo (1,25 mL) y DCE (1,25 mL) a temperatura ambiente, tapado y colocado enseguida en una placa caliente precalentada a 88 °C. Se añadió AcOH (0,25 mL, 10% en acetonitrilo) gota a gota seguido de TFA (0,25 mL, 10% en DCE) gota a gota. La mezcla de reacción resultante se siguió calentando durante 30 min. Se enfrió a temperatura ambiente y se vertió sobre una mezcla bifásica bien agitada de EtOAc-NaHCO₃ (aq). Se separó la fase orgánica. La capa acuosa se extrajo una vez con EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El residuo se concentró hasta sequedad y se purificó por RP-HPLC para obtener el producto base. MS (*m/z*) 553.17 [M+H]⁺.

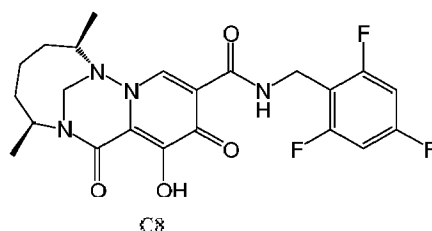
Etapa 7: Síntesis (1S,2R, 6S,Z)-9-hidroxi-2,6-dimetil-8,10-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-3,6,8,10-tetrahidro-2H-1,7-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazecina-11-carboxamida (7G):

[0248] (1S,2R,6S,Z)-9-(benciloxi)-2,6-dimetil-8,10-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-3,6,8,10-tetrahidro-2H-1,7-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazecina-11-carboxamida (7F, 30 mg, 0.054 mmol) disuelta en 2 mL de Tolueno, a la que se añadieron 2 mL de TFA. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 40 h. Se eliminó el disolvente y se purificó por RP-HPLC para obtener el producto base. La estructura se confirmó mediante cristalografía de rayos X. MS (*m/z*): 463.20 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, Acetonitrilo-d₃) δ 10.42 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 6.94 - 6.81 (m, 2H), 5.75 - 5.60 (m, 2H), 5.20 (q, J = 7.1, 6.7 Hz, 1H), 4.82 - 4.56 (m, 4H), 3.59 (p, J = 6.9 Hz, 1H), 2.39 (dd, J = 15.5, 7.3 Hz, 1H), 2.06 (ddd, J = 16.7, 7.9, 5.5 Hz, 1H), 1.29 (t, J = 7.3 Hz, 6H).

Ejemplo de Referencia 8: Preparación de (1S,2R,6S)-9-hidroxi-2,6-dimetil-8,10-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-3,4,5,6,8,10-hexahidro-2H-1,7-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazecina-11-carboxamida (C8):

[0249]

5

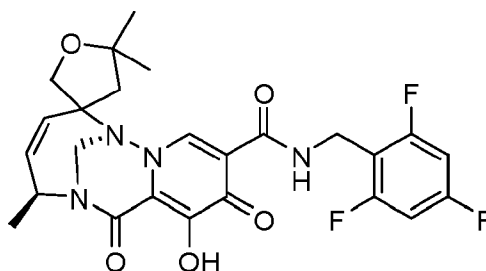


[0250] (1S,2R,6S,Z)-9-(benciloxi)-2,6-dimetil-8,10-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-3,6,8,10-tetrahidro-2H-1,7-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazecina-11-carboxamida (7F, 35 mg, 0.063 mmol) se disolvió en 3 mL de etanol y 3 mL de EtOAc y se roció bajo atmósfera de argón. Se añadió paladio sobre carbono (10 % en peso, húmedo) (13,5 mg) y se roció la mezcla bajo una atmósfera de hidrógeno (1 atm, globo). La mezcla se agitó enérgicamente durante dos horas y luego se roció bajo atmósfera de argón. Se filtró a través de una almohadilla de Celite®. La Celite® se lavó con etanol absoluto, el filtrado se concentró hasta sequedad y el residuo se purificó por RP-HPLC para obtener el producto base. MS (m/z): 465.200 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, Acetonitrilo-d₃) δ 10.37 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 6.94 - 6.81 (m, 2H), 4.87 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 4.71 - 4.59 (m, 3H), 4.39 (tt, J = 11.5, 6.6 Hz, 1H), 2.95 (dq, J = 8.6, 6.3 Hz, 1H), 2.10 - 1.97 (m, 2H), 1.87 - 1.72 (m, 2H), 1.63 - 1.49 (m, 1H), 1.30 (q, J = 12.0 Hz, 1H), 1.13 (dd, J = 14.3, 6.5 Hz, 6H).

Ejemplo 9: Preparación de (1'S,5'S)-8'-hidroxi-5,5,5'-trimetil-7',9'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-4,5,7',9'-tetrahidro-2H,5'H-spiro[furan-3,2'-[1,6]metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina]-10'-carboxamida (C9)

[0251]

25



30

[0252] (1'S,5'S)-8'-hidroxi-5,5,5'-trimetil-7',9'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-4,5,7',9'-tetrahidro-2H,5'H-espiro[furan-3,2'-[1,6]metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina]-10'-carboxamida se preparó usando un método similar al del Ejemplo 84, excepto que se usó 5,5-dimetiltetrahidrofurano-3-carbaldehído en lugar de tetrahidrofurano-3-carbaldehído en la Etapa 1 y sólo se aisló un producto de la reacción de metátesis de cierre de anillo en la Etapa 9. MS (m/z) 519.24 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8.79 (s, 1H), 6.91 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 6.01 (dd, J = 11.9, 2.3 Hz, 1H), 5.49 (dd, J = 12.0, 2.8 Hz, 1H), 5.19 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 5.01 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.37 (dt, J = 7.5, 2.6 Hz, 1H), 3.73 - 3.61 (m, 2H), 2.52 (dd, J = 13.5, 1.6 Hz, 1H), 2.07 - 1.94 (m, 1H), 1.87 (d, J = 7.4 Hz, 3H), 1.56 (s, 3H), 1.34 (s, 3H).

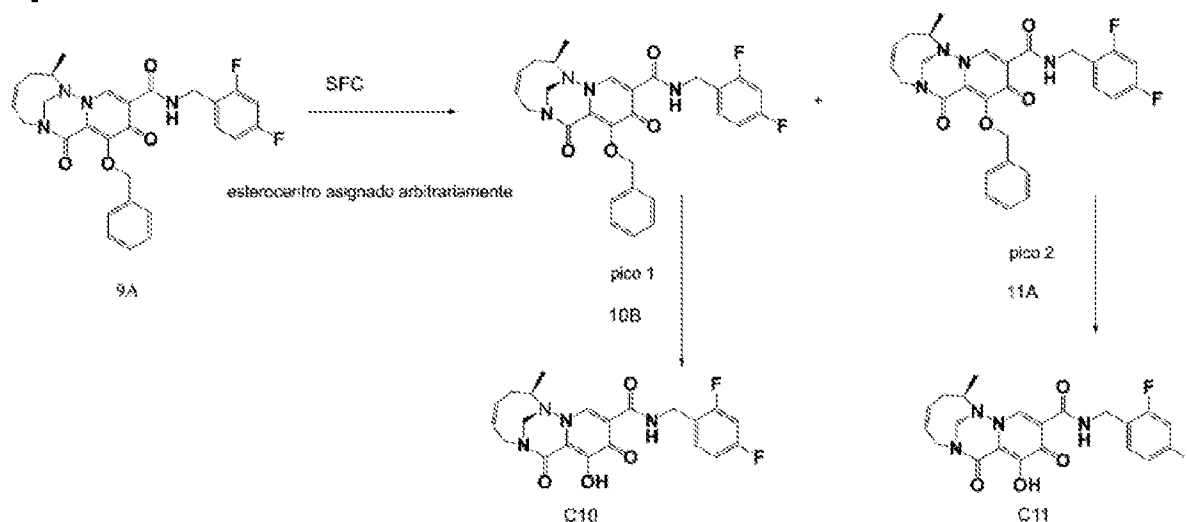
40

Ejemplos 10 y 11: Preparación de (1R,2R,Z)-N-(2,4-difluorobencil)-9-hidroxi-2-metil-8,10-dioxo-3,6,8,10-tetrahidro-2H-1,7-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazecina-11-carboxamida (C10) y (1S,2R,Z)-N-(2,4-difluorobencil)-9-hidroxi-2-metil-8,10-dioxo-3,6,8,10-tetrahidro-2H-1,7-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazecina-11-carboxamida (C11):

45

[0253]

50



55

60

65

[0254] (2R,Z)-9-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-2-metil-8,10-dioxo-3,6,8,10-tetrahidro-2H-1,7-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazecina-11-carboxamida (9A) se preparó de forma similar a (1S,2R,6S)-9-hidroxi-2,6-dimetil-8,10-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-3,4,5,6,8,10-hexahidro-2H-1,7-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazecina-11-carboxamida (7F en el ejemplo 7) utilizando metil 3-(benciloxi)-1-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-2-carboxilato de metilo en lugar de 3-(benciloxi)-1-((terc-butoxicarbonil)amino)-4-oxo-5-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-1,4-dihidropiridin-2-carboxilato de metilo en la etapa 1 y utilizando alilamina; clorhidrato en lugar de (2S)-but-3-en-2-amina; clorhidrato en la etapa 3. MS (m/z): 521.20 [M+H]⁺.

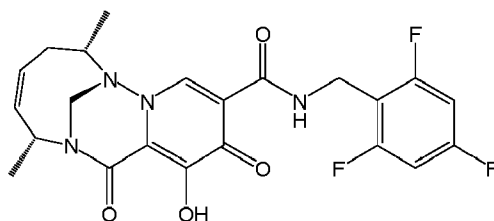
[0255] Se separó en sus diastereómeros individuales (10B y 11A) por cromatografía SFC preparativa en una columna IA usando etanol como co-solvente. Los diastereómeros separados se disolvieron en 1 mL de Tolueno y 1 mL de TFA y se agitaron a temperatura ambiente durante 1 h. Después de la concentración, se purificaron por RP-HPLC eluyendo con ACN/agua (0,1% TFA) para proporcionar los compuestos base **C10** y **C11**.

[0256] Pico 1: (1R,2R,Z)-N-(2,4-difluorobencil)-9-hidroxi-2-metil-8,10-dioxo-3,6,8,10-tetrahidro-2H-1,7-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazecina-11-carboxamida (**C10**): MS (m/z): 431.20 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, Acetonitrilo-d₃) δ 10.37 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.44 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 9.8 Hz, 2H), 5.83 (q, J = 9.7, 8.6 Hz, 1H), 5.66 - 5.58 (m, 1H), 5.15 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 4.94 (d, J = 17.8 Hz, 1H), 4.68 - 4.57 (m, 3H), 3.55 - 3.38 (m, 2H), 2.25 (dt, J = 16.7, 8.5 Hz, 1H), 1.97 - 1.86 (m, 1H), 1.15 (d, J = 6.9 Hz, 3H).

[0257] Pico 2: (1S,2R,Z)-N-(2,4-difluorobencil)-9-hidroxi-2-metil-8,10-dioxo-3,6,8,10-tetrahidro-2H-1,7-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazecina-11-carboxamida (**C11**): MS (m/z): 431.20 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, Acetonitrilo-d₃) δ 10.41 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.44 (q, J = 8.8, 8.3 Hz, 1H), 6.97 (tt, J = 10.8, 3.1 Hz, 2H), 5.79 - 5.64 (m, 2H), 4.98 - 4.88 (m, 2H), 4.69 - 4.58 (m, 3H), 3.61 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 3.53 (dd, J = 18.0, 4.0 Hz, 1H), 2.42 (dd, J = 15.4, 7.1 Hz, 1H), 2.16 - 2.03 (m, 1H), 1.29 (d, J = 7.1 Hz, 3H).

Ejemplo 12: Preparación de (1R,2S,6R,Z)-9-hidroxi-2,6-dimetil-8,10-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-3,6,8,10-tetrahidro-2H-1,7-metanopirido [1,2-b] [1,2,5]triazecina-11-carboxamida (C12):

[0258]

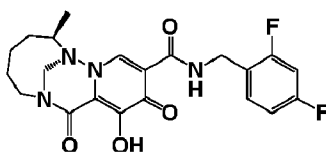


C12

[0259] El compuesto 12 se preparó de manera similar a (1S,2R,6S,Z)-9-hidroxi-2,6-dimetil-8,10-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-3,6,8,10-tetrahidro-2H-1,7-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazecina-11-carboxamida (C7 en el ejemplo 7) usando (2R)-pent-4-en-2-ol en lugar de (2S)-pent-4-en-2-ol en la etapa 1 y usando (2R)-but-3-en-2-amina; clorhidrato en lugar de (2S)-but-3-en-2-amina; clorhidrato en la etapa 3. MS (m/z): 431.20 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, Acetonitrilo-d₃) δ 10.43 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 6.94 - 6.81 (m, 2H), 5.75 - 5.60 (m, 2H), 5.20 (q, J = 7.5 Hz, 1H), 4.84 - 4.53 (m, 4H), 3.58 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 2.39 (dd, J = 15.2, 7.2 Hz, 1H), 2.12 - 2.00 (m, 1H), 1.29 (t, J = 7.3 Hz, 6H).

Ejemplo de Referencia 13: Preparación de (1S,2R)-N-(2,4-difluorobencil)-9-hidroxi-2-metil-8,10-dioxo-3,4,5,6,8,10-hexahidro-2H-1,7-metanopirido[1,2-b] [1,2,5]triazecina-11-carboxamida (C13):

[0260]



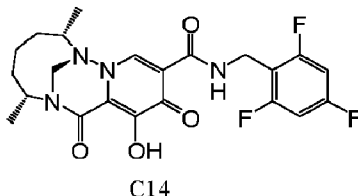
C13

[0261] El compuesto 13 se preparó de manera similar a (1S,2R,6S)-9-hidroxi-2,6-dimetil-8,10-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-3,4,5,6,8,10-hexahidro-2H-1,7-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazecina-11-carboxamida (C8) en el ejemplo 8 utilizando (1S,2R,Z)-N-(2,4-difluorobencil)-9-hidroxi-2-metil-8,10-dioxo-3,6,8,10-tetrahidro-2H-1,7-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazecina-11-carboxamida (11) instead of (2R,6S,Z)-9-(benciloxi)-2,6-dimetil-8,10-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-

3,6,8,10-tetrahidro-2H-1,7-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazecina-11-carboxamida (7F). MS (m/z): 433.20 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, Acetonitrilo-*d*₃) δ 10.39 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.57 - 7.20 (m, 1H), 7.03 - 6.91 (m, 2H), 4.86 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H), 4.78 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 4.60 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 4.14 (dd, *J* = 13.4, 5.9 Hz, 1H), 3.39 - 2.97 (m, 2H), 1.97 - 1.87 (m, 2H), 1.75 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 1.63 (dt, *J* = 16.9, 9.1 Hz, 1H), 1.55 - 1.20 (m, 2H), 1.17 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H).

Ejemplo de Referencia 14: Preparación de (1R,2S,6R)-9-hidroxi-2,6-dimetil-8,10-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-3,4,5,6,8,10-hexahidro-2H-1,7-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazecina-11-carboxamida (C14):

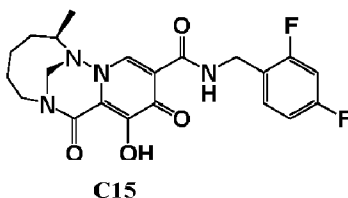
[0262]



[0263] El compuesto 14 se preparó de manera similar a (1S,2R,6S)-9-hidroxi-2,6-dimetil-8,10-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-3,4,5,6,8,10-hexahidro-2H-1,7-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazecina-11-carboxamida (C8) en el ejemplo 8 utilizando (1R,2S,6R,Z)-9-(benciloxi)-2,6-dimetil-8,10-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-3,6,8,10-tetrahidro-2H-1,7-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazecina-11-carboxamida instead of (2R,6S,Z)-9-(benciloxi)-2,6-dimetil-8,10-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-3,6,8,10-tetrahidro-2H-1,7-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazecina-11-carboxamida (7F). MS (m/z): 465.20 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, Acetonitrilo-*d*₃) δ 10.37 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 6.94 - 6.81 (m, 2H), 4.87 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H), 4.74 - 4.58 (m, 3H), 4.39 (ddd, *J* = 11.8, 6.7, 4.8 Hz, 1H), 3.01 - 2.89 (m, 1H), 2.07 - 1.97 (m, 1H), 1.87 - 1.72 (m, 2H), 1.56 (dt, *J* = 16.6, 10.1 Hz, 1H), 1.30 (q, *J* = 12.0 Hz, 1H), 1.13 (dd, *J* = 14.5, 6.5 Hz, 6H).

Ejemplo de Referencia 15: Preparación de (1R,2R)-N-(2,4-difluorobencil)-9-hidroxi-2-metil-8,10-dioxo-3,4,5,6,8,10-hexahidro-2H-1,7-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazecina-11-carboxamida (C15):

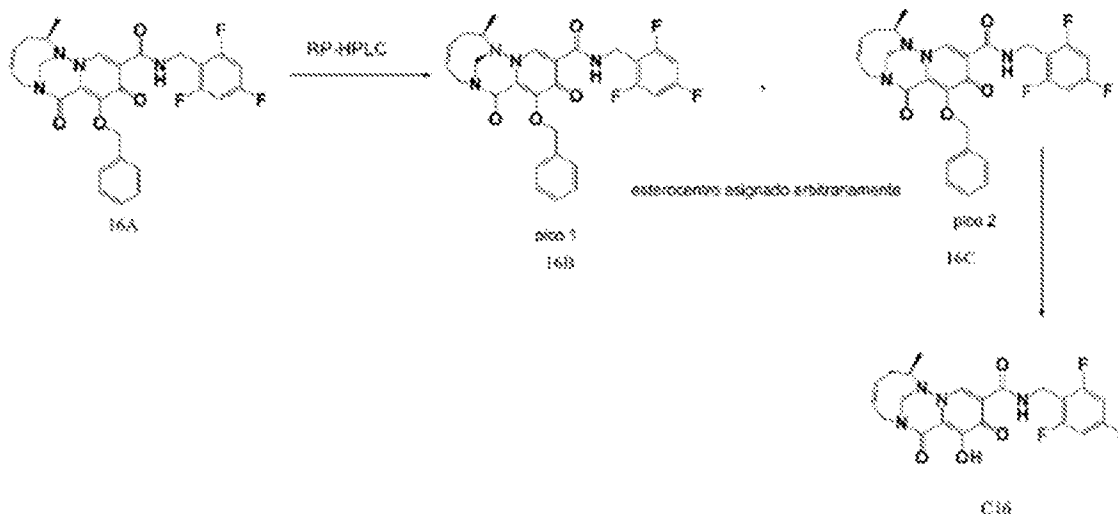
[0264]



[0265] El compuesto 15 se preparó de manera similar a (1R,2R,Z)-N-(2,4-difluorobencil)-9-hidroxi-2-metil-8,10-dioxo-3,6,8,10-tetrahidro-2H-1,7-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazecina-11-carboxamida (C8) en el ejemplo 8 usando (1R,2R,Z)-N-(2,4-difluorobencil)-9-hidroxi-2-metil-8,10-dioxo-3,6,8,10-tetrahidro-2H-1,7-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazecina-11-carboxamida (10) instead of (2R,6S,Z)-9-(benciloxi)-2,6-dimetil-8,10-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-3,6,8,10-tetrahidro-2H-1,7-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazecina-11-carboxamida (7F). MS (m/z): 433.20 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, Acetonitrilo-*d*₃) δ 11.50 (s, 1H), 10.41 (s, 1H), 8.32 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 7.49 - 7.38 (m, 1H), 6.97 (ddt, *J* = 13.4, 8.5, 3.0 Hz, 2H), 5.13 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 4.80 (t, *J* = 14.9 Hz, 1H), 4.60 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.22 (dt, *J* = 13.8, 4.6 Hz, 1H), 3.57 (p, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.02 (ddd, *J* = 14.0, 10.1, 4.2 Hz, 1H), 1.96 (d, *J* = 2.5 Hz, 3H), 1.70 - 1.55 (m, 1H), 1.53 - 1.16 (m, 2H), 1.13 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H).

Ejemplo 16: Preparación de (1S,2R,Z)-9-hidroxi-2-metil-8,10-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-3,6,8,10-tetrahidro-2H-1,7-metanopirido [1,2-b] [1,2,5]triazecina-11-carboxamida (C16):

[0266]

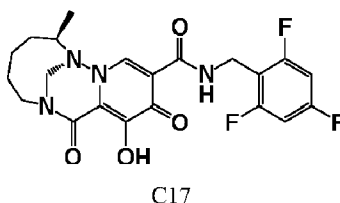


[0267] (2R,Z)-9-(benciloxi)-2-metil-8,10-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-3,6,8,10-tetrahidro-2H-1,7-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazecina-11-carboxamida (16A) se preparó de manera similar a (1S,2R,6S)-9-hidroxi-2,6-dimetil-8,10-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-3,4,5,6,8,10-hexahidro-2H-1,7-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazecina-11-carboxamida (7F en el ejemplo 7) utilizando alilamina; clorhidrato en lugar de (2S)-but-3-en-2-amina;clorhidrato en la etapa 3. MS (m/z): 539.20 [M+H]⁺.

[0268] Se separó en sus diastereómeros individuales (pico 1 y pico 2) por RP-HPLC eluyendo con acetonitrilo y agua (con 0,1% de TFA). Se toma el pico 2 (23 mg, 0,043 mmol) disuelto en 0,5 mL de Tolueno y 0,5 mL de TFA y se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. Tras la concentración, se purificó por RP-HPLC eluyendo con ACN/agua (0,1% TFA) para proporcionar el compuesto base. MS (m/z): 449.10 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, Acetonitrilo-*d*₃) δ 10.41 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 6.87 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 5.72 (q, *J* = 11.7, 9.1 Hz, 2H), 4.92 (d, *J* = 15.7 Hz, 2H), 4.64 (d, *J* = 14.6 Hz, 3H), 3.82 - 3.11 (m, 2H), 2.46 - 2.35 (m, 1H), 2.08 (dt, *J* = 13.7, 6.3 Hz, 1H), 1.28 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H).

Ejemplo de Referencia 17: Preparación de (1S,2R)-9-hidroxi-2-metil-8,10-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-3,4,5,6,8,10-hexahidro-2H-1,7-metanopirido [1,2-b] [1,2,5]triazecina-11-carboxamida (C17):

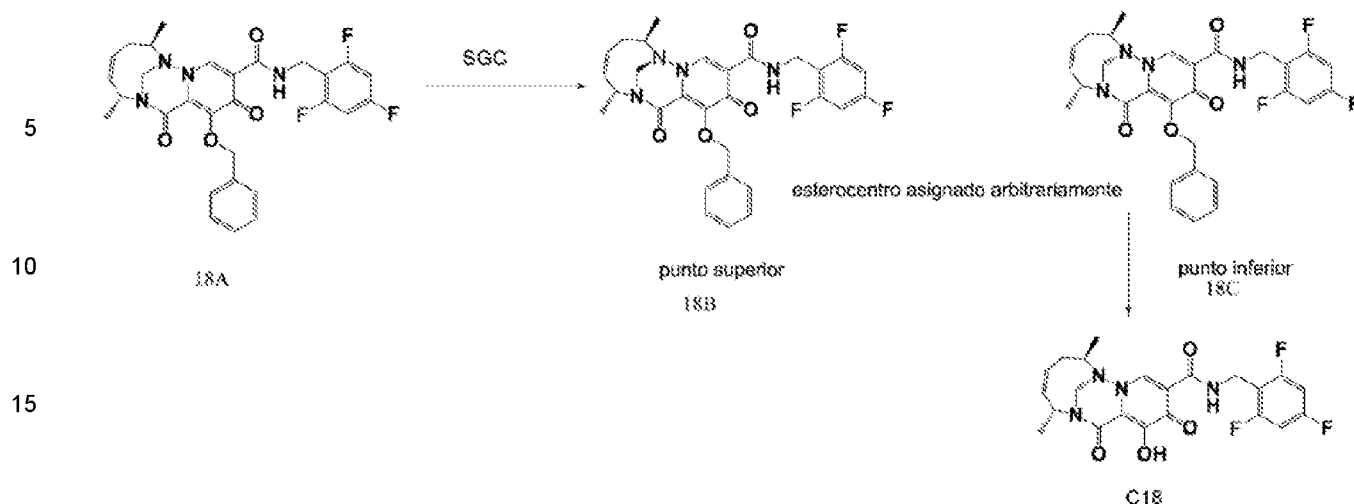
[0269]



[0270] El compuesto 17 se preparó de manera similar a (1S,2R,6S)-9-hidroxi-2,6-dimetil-8,10-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-3,4,5,6,8,10-hexahidro-2H-1,7-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazecina-11-carboxamida (C8) en el ejemplo 8 utilizando (1S,2R,Z)-9-hidroxi-2-metil-8,10-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-3,6,8,10-tetrahidro-2H-1,7-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazecina-11-carboxamida (16) en lugar de (2R,6S,Z)-9-(benciloxi)-2,6-dimetil-8,10-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-3,6,8,10-tetrahidro-2H-1,7-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazecina-11-carboxamida (7F). MS (m/z): 451.20 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, Acetonitrilo-*d*₃) δ 10.38 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 6.94 - 6.81 (m, 2H), 4.85 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 4.76 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 4.62 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 4.14 (dt, *J* = 14.0, 7.0 Hz, 1H), 3.06 (dt, *J* = 13.8, 4.4 Hz, 2H), 1.93 (d, *J* = 14.4 Hz, 3H), 1.75 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H), 1.63 (dt, *J* = 16.9, 8.9 Hz, 1H), 1.44 (q, *J* = 10.1 Hz, 1H), 1.16 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H).

Ejemplo 18 Preparación de (1S,2R,6R,Z)-9-hidroxi-2,6-dimetil-8,10-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-3,6,8,10-tetrahidro-2H-1,7-metanopirido [1,2-b] [1,2,5]triazecina-11-carboxamida (C18):

[0271]

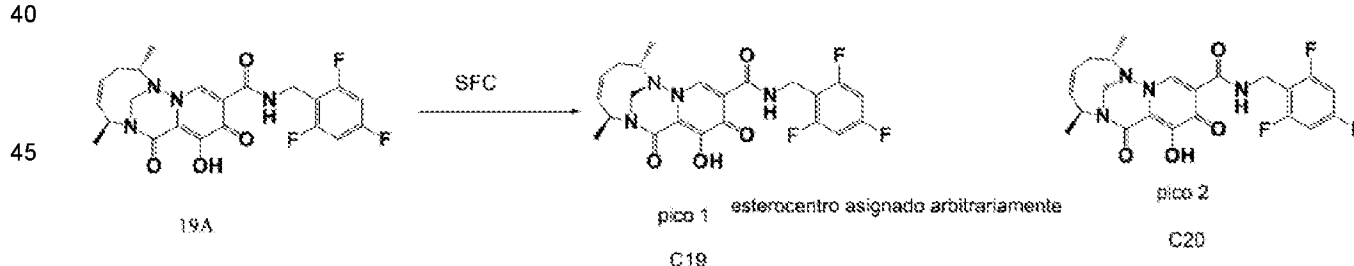


[0272] (2R,6R,Z)-9-(benciloxi)-2,6-dimetil-8,10-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-3,6,8,10-tetrahidro-2H-1,7-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazecina-11-carboxamida (18A) se preparó de manera similar a (1S,2R,6S)-9-hidroxi-2,6-dimetil-8,10-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-3,4,5,6,8,10-hexahidro-2H-1,7-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazecina-11-carboxamida (7F en ejemplo 7) utilizando (2R)-but-3-en-2-amina;clorhidrato en lugar de (2S)-but-3-en-2-amina;clorhidrato en la etapa 3. MS (m/z): 553.30 [M+H]⁺.

[0273] Se separó en sus diastereómeros individuales punto superior y punto inferior) por cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexano. Se tomó el punto inferior (15 mg, 0,027 mmol), se disolvió en 0,5 mL de Tolueno y 0,5 mL de TFA y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Tras la concentración, se purificó por RP-HPLC eluyendo con ACN/agua (0,1% TFA) para proporcionar el compuesto base (18). MS (m/z): 463.20 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, Acetonitrilo-d₃) δ 10.38 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 6.94 - 6.81 (m, 2H), 5.85 - 5.72 (m, 1H), 5.53 (dt, J = 11.6, 1.6 Hz, 1H), 5.27 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.96 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 4.73 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 4.62 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.48 - 3.35 (m, 1H), 2.29 - 2.15 (m, 1H), 1.96 - 1.87 (m, 1H), 1.27 (d, J = 7.4 Hz, 3H), 1.12 (d, J = 7.0 Hz, 3H).

Ejemplos 19 y 20: Preparación de (1R,2S,6S,Z)-9-hidroxi-2,6-dimetil-8,10-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-3,6,8,10-tetrahidro-2H-1,7-metanopirido [1,2-b] [1,2,5]triazecina-11-carboxamida (C19) y (1S,2S,6S,Z)-9-hidroxi-2,6-dimetil-8,10-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-3,6,8,10-tetrahidro-2H-1,7-metanopirido [1,2-b] [1,2,5]triazecina-11-carboxamida (C20):

[0274]



[0275] La (2S,6S,Z)-9-hidroxi-2,6-dimetil-8,10-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-3,6,8,10-tetrahidro-2H-1,7-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazecina-11-carboxamida (19A) se preparó de manera similar a la (1S,2R,6S,Z)-9-hidroxi-2,6-dimetil-8,10-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-3,6,8,10-tetrahidro-2H-1,7-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazecina-11-carboxamida (7 en el ejemplo 7) usando (2R)-pent-4-en-2-ol en lugar de (2S)-pent-4-en-2-ol en la etapa 1. MS (m/z): 463.20 [M+H]⁺.

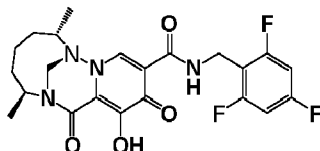
[0276] Se separó en sus diastereómeros individuales (pico 1 y pico 2) por cromatografía SFC preparativa en una columna AZ-H usando metanol como co-solvente.

[0277] Pico 1: (1R,2S,6S,Z)-9-hidroxi-2,6-dimetil-8,10-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-3,6,8,10-tetrahidro-2H-1,7-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazecina-11-carboxamida (19): MS (m/z): 463.20 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, Acetonitrilo-d₃) δ 11.45 (s, 1H), 10.38 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 6.94 - 6.81 (m, 2H), 5.85 - 5.72 (m, 1H), 5.53 (dt, J = 11.5, 1.6 Hz, 1H), 5.27 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.96 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 4.72 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 4.62 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.48 - 3.35 (m, 1H), 2.29 - 2.15 (m, 1H), 1.97 - 1.85 (m, 1H), 1.27 (d, J = 7.4 Hz, 3H), 1.12 (d, J = 7.0 Hz, 3H).

[0278] Pico 2: (1S,2S,6S,Z)-9-hidroxi-2,6-dimetil-8,10-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-3,6,8,10-tetrahidro-2H-1,7-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazecina-11-carboxamida (20): MS (m/z): 463.20 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, Acetonitrilo-d₃) δ 10.44 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 6.87 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 5.69 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 5.59 (dd, J = 18.9, 9.5 Hz, 1H), 4.93 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 4.76 - 4.42 (m, 3H), 4.06 (s, 1H), 3.55 (s, 1H), 2.60 (s, 1H), 2.07 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 1.81 (d, J = 7.4 Hz, 3H), 1.29 (d, J = 7.1 Hz, 3H).

5 Ejemplo de Referencia 21: Preparación de (1R,2S,6S)-9-hidroxi-2,6-dimetil-8,10-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-3,4,5,6,8,10-hexahidro-2H-1,7-metanopirido [1,2-b] [1,2,5]triazecina-11-carboxamida (C21):

[0279]

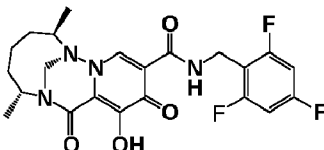


C21

[0280] Preparado de manera similar a (1S,2R,6S)-9-hidroxi-2,6-dimetil-8,10-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-3,4,5,6,8,10-hexahidro-2H-1,7-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazecina-11-carboxamida (C8) en el ejemplo 8 utilizando (1R,2S,6S,Z)-9-hidroxi-2,6-dimetil-8,10-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-3,6,8,10-tetrahidro-2H-1,7-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazecina-11-carboxamida (C19) en lugar de (2R,6S,Z)-9-(benciloxi)-2,6-dimetil-8,10-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-3,6,8,10-tetrahidro-2H-1,7-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazecina-11-carboxamida (7F). MS (m/z): 465.20 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, Acetonitrilo-d₃) δ 10.40 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 6.91 - 6.83 (m, 2H), 4.84 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.77 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 4.69 - 4.51 (m, 3H), 3.57 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 1.96 - 1.83 (m, 2H), 1.80 - 1.54 (m, 3H), 1.39 (dd, J = 13.0, 6.2 Hz, 1H), 1.18 (dd, J = 7.0, 2.3 Hz, 6H).

Ejemplo de Referencia 22: Preparación de (1S,2R,6R)-9-hidroxi-2,6-dimetil-8,10-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-3,4,5,6,8,10-hexahidro-2H-1,7-metanopirido [1,2-b] [1,2,5]triazecina-11-carboxamida (C22):

[0281]

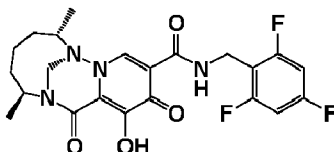


C22

[0282] Preparado de manera similar a (1S,2R,6S)-9-hidroxi-2,6-dimetil-8,10-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-3,4,5,6,8,10-hexahidro-2H-1,7-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazecina-11-carboxamida (C8) en el ejemplo 8 utilizando (1S,2R,6R,Z)-9-hidroxi-2,6-dimetil-8,10-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-3,6,8,10-tetrahidro-2H-1,7-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazecina-11-carboxamida (C18) en lugar de (2R,6S,Z)-9-(benciloxi)-2,6-dimetil-8,10-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-3,6,8,10-tetrahidro-2H-1,7-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazecina-11-carboxamida (7F). MS (m/z): 465.20 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, Acetonitrilo-d₃) δ 10.41 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 6.87 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 4.84 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.77 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.65 - 4.52 (m, 3H), 3.55 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 1.95 - 1.84 (m, 1H), 1.79 - 1.54 (m, 3H), 1.44 - 1.34 (m, 1H), 1.18 (dd, J = 6.9, 2.5 Hz, 7H).

50 Ejemplo de Referencia 23: Preparación de (1S,2S,6S)-9-hidroxi-2,6-dimetil-8,10-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-3,4,5,6,8,10-hexahidro-2H-1,7-metanopirido [1,2-b] [1,2,5]triazecina-11-carboxamida (C23)

[0283]



C23

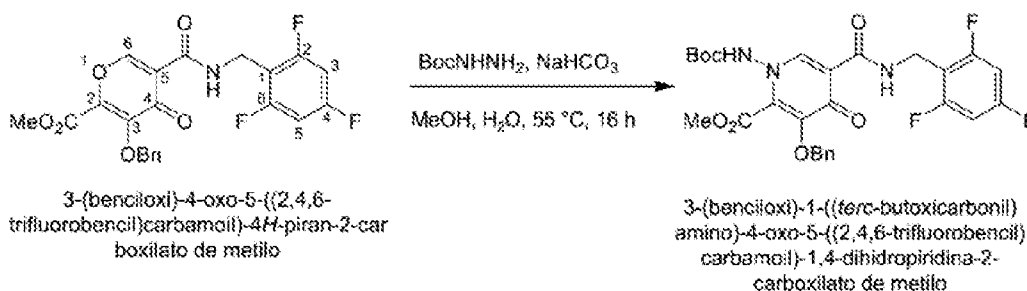
[0284] El compuesto 23 se preparó de manera similar a (1S,2R,6S)-9-hidroxi-2,6-dimetil-8,10-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-3,4,5,6,8,10-hexahidro-2H-1,7-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazecina-11-carboxamida (C8) en el ejemplo 8 utilizando (1S,2S,6S,Z)-9-hidroxi-2,6-dimetil-8,10-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-3,6,8,10-tetrahidro-2H-1,7-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazecina-11-carboxamida (C20): instead of (2R,6S,Z)-9-(benciloxi)-2,6-dimetil-8,10-dioxo-N-

(2,4,6-trifluorobencil)-3,6,8,10-tetrahidro-2H-1,7-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazecina-11-carboxamida (7F). MS (m/z): 465.20 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.10 (s, 1H), 10.41 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.21 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 6.53 (s, 0H), 5.00 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.88 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 4.60 (dd, J = 14.6, 6.0 Hz, 1H), 4.51 (dd, J = 14.6, 5.7 Hz, 1H), 3.53 - 3.50 (m, 2H), 2.11 - 1.96 (m, 1H), 1.76 (q, J = 12.1 Hz, 1H), 1.70 - 1.61 (m, 2H), 1.53 (d, J = 6.9 Hz, 5H), 1.32 (d, J = 7.1 Hz, 3H).

Ejemplo 24. Preparación de (1S,2R,SS)-8-hidroxi-2,5-dimetil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (C24)

Etapas 1: Preparación de 3-(benciloxi)-1-((terc-butoxicarbonil)amino)-4-oxo-5-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-1,4-dihidropiridin-2-carboxilato de metilo

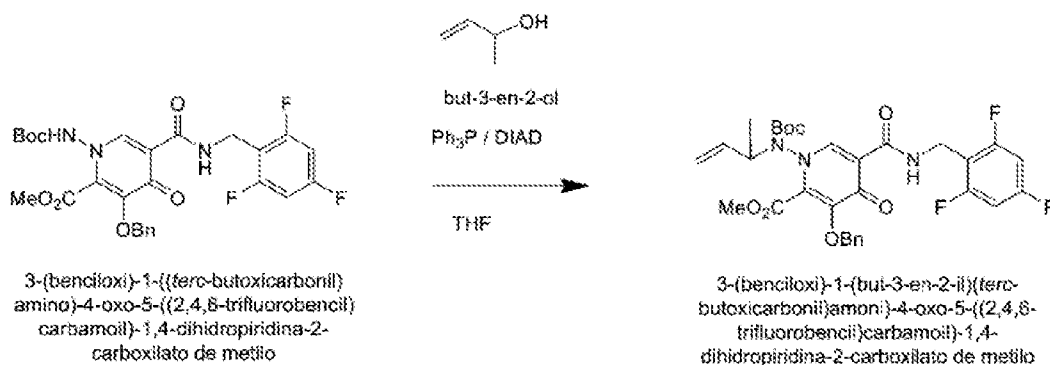
[0285]



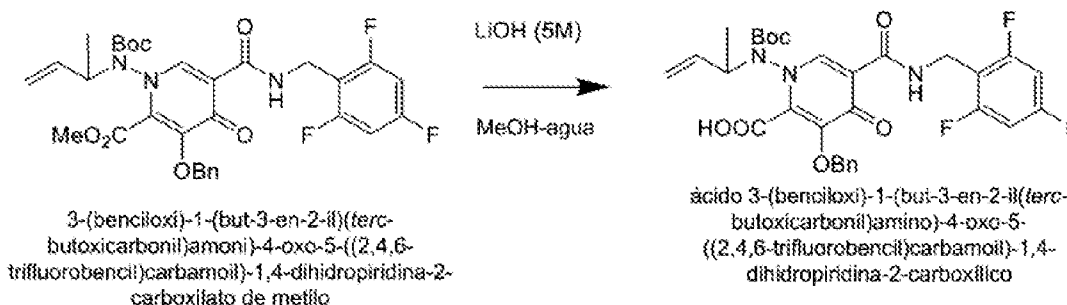
[0286] El 3-(benciloxi)-4-oxo-5-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-4H-piran-2-carboxilato de metilo (60,0 g, 134 mmol, 1,00 eq) se mezcló con MeOH (300 mL) y H₂O (60,0 mL). Se añadieron BocNHNH₂ (19,5 g, 147 mmol, 1,10 eq) y NaHCO₃ (22,5 g, 268 mmol, 10,4 mL, 2,00 eq) a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla de reacción se agitó a 55 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se puso al vacío para eliminar la mayor parte del MeOH. El residuo resultante se diluyó con H₂O (200 mL) y el producto bruto se extrajo con EtOAc (1500 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (500 mL), se secó con Na₂SO₄ y se concentró al vacío. La suspensión resultante se purificó con cromatografía en gel de sílice con éter de petróleo: Acetato de etilo = 5: 1 para permitirse el producto. MS (m/z): 562.5 [M+H].

Etapas 2: Preparación de 3-(benciloxi)-1-(but-3-en-2-il(terc-butoxicarbonil)amino)-4-oxo-5-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-1,4-dihidropiridin-2-carboxilato de metilo

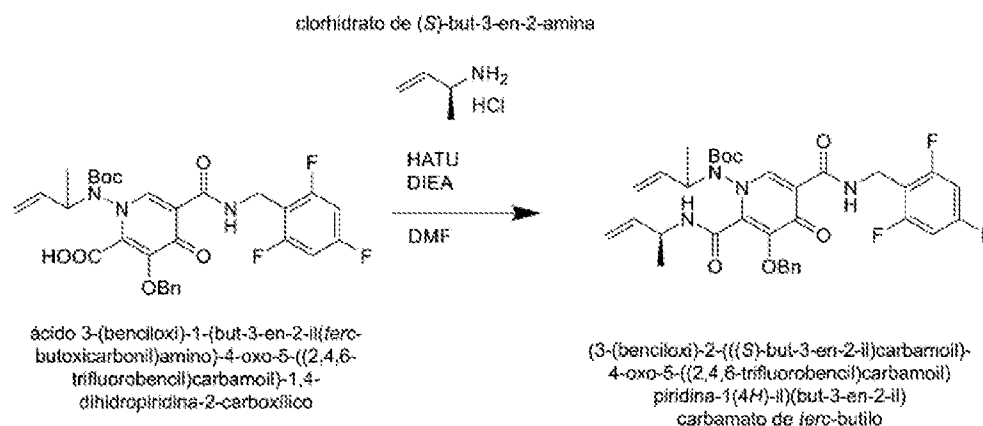
[0287]



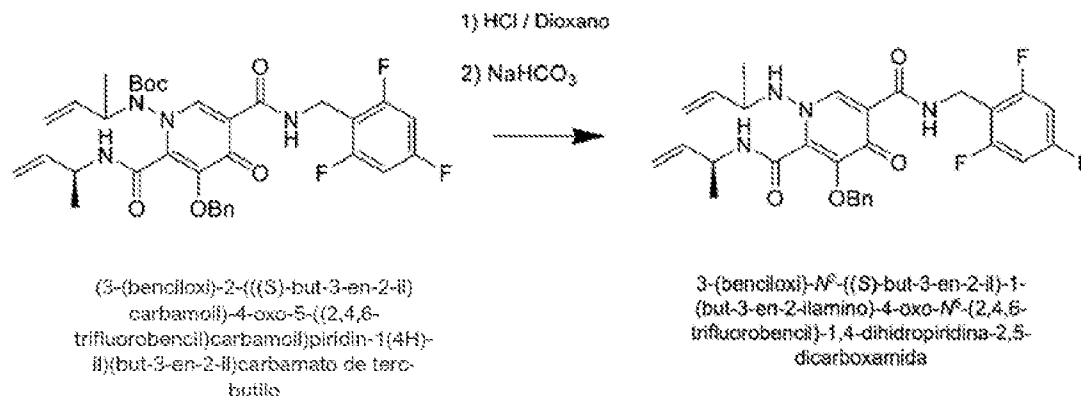
[0288] El 3-(benciloxi)-1-((terc-butoxicarbonil)amino)-4-oxo-5-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-1,4-dihidropiridin-2-carboxilato de metilo (5 g, 8,9 mmol) se disolvió en THF (100 mL) a rt. La solución se enfrió a 0 °C bajo argón. Se añadieron secuencialmente but-3-en-2-ol (963 mg, 13,4 mmol) y Ph₃P (3,5 g, 13,4 mmol). A continuación se añadió DIAD (2,7 g, 13,4 mmol) gota a gota durante 5 min. La reacción resultante se agitó a 0 °C durante 5 min. Se retiró el baño frío. La mezcla de reacción se agitó a rt durante 17 h. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó en columna de gel de sílice con 0-100% EtOAc / Hex para obtener el producto. MS (m/z): 616.0 [M+H].

Etapla 3: Preparación del ácido 3-(benciloxi)-1-(but-3-en-2-il(terc-butoxicarbonil)amino)-4-oxo-5-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-1,4-dihidropiridin-2-carboxílico**[0289]**

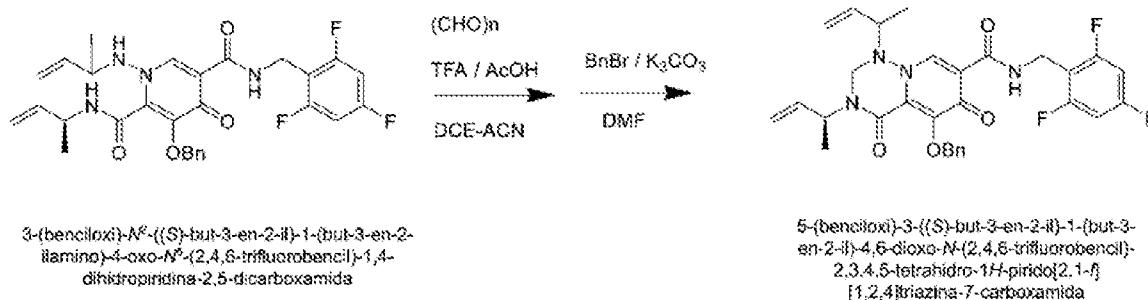
[0290] El 3-(benciloxi)-1-(but-3-en-2-il(terc-butoxicarbonil)amino)-4-oxo-5-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-1,4-dihidropiridin-2-carboxilato de metilo (5,4 g, 8,9 mmol) se mezcló con MeOH (125 mL) y agua (100 mL) a rt. Se añadió LiOH (5M en agua) (11 mL). Equipada con condensador de aire, la mezcla de reacción se calentó a 73°C con agitación durante 3,5 h. Añadir más LiOH (5M) (2 mL). A continuación, la mezcla de reacción se agitó a 40°C durante 17 h. La mezcla de reacción se concentró cuidadosamente para eliminar el MeOH. El residuo se diluyó y enjuagó con un poco de agua y se acidificó con 1N HCl hasta pH=3. Se añadió EtOAc (200 mL) para la extracción. Se separó la fase orgánica. La capa acuosa se extrajo con más EtOAc (100 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se separaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para obtener el producto. MS (*m/z*): 602.0 [M+H].

Etapla 4: Preparación de (3-(benciloxi)-2-(((S)-but-3-en-2-il)carbamoil)-4-oxo-5-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)piridin-1(4H)-il)(but-3-en-2-il)carbamato de terc-butilo**[0291]**

[0292] El ácido 3-(benciloxi)-1-(but-3-en-2-il(terc-butoxicarbonil)amino)-4-oxo-5-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-1,4-dihidropiridin-2-carboxílico (4,75 g, 7,9 mmol) se disolvió en DMF (20 mL) a rt. Se añadió DIEA (6,1 g, 47,4 mmol). A continuación, se añadieron secuencialmente clorhidrato de (S)-but-3-en-2-amina (1,27 g, 11,8 mmol) y HATU (4,5 g, 11,8 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a rt durante 17 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 mL) y se trató con NaHCO₃ (solución acuosa saturada, 100 mL) y agua (100 mL). La fase orgánica se separó y se lavó con agua (50 mL) y salmuera (50 mL). La fase orgánica final se concentró para eliminar los disolventes. El residuo se purificó en columna de gel de sílice con 0-100 % EtOAc / Hex para obtener el producto. MS (*m/z*): 655.0 [M+H].

Etap 5: Preparación de 3-(benciloxi)-N2-((S)-but-3-en-2-il)-1-(but-3-en-2-ilamino)-4-oxo-N5-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4-dihidropiridina-2,5-dicarboxamida**[0293]**

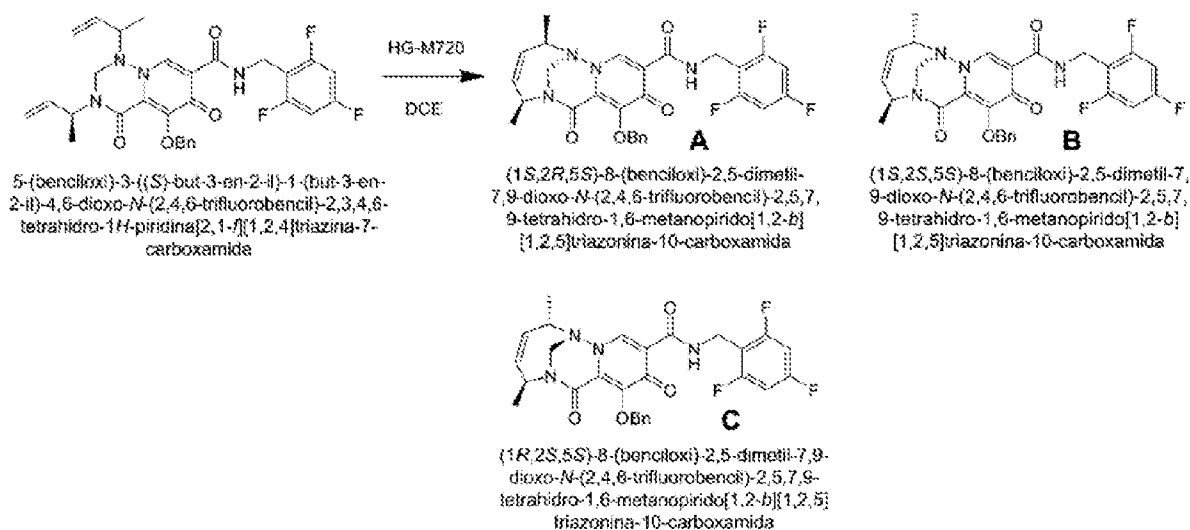
[0294] Se disolvió 3-(benciloxi)-2-(((S)-but-3-en-2-il)carbamoyl)-4-oxo-5-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoyl)piridin-1(4H)-(il)(but-3-en-2-il)carbamato de terc-butilo (4,42 g, 6,75 mmol) en DCM (10 mL) a rt. Se añadió HCl (4M en dioxano) (10 mL). La mezcla de reacción se agitó a rt durante 6 h. A continuación, la mezcla de reacción se concentró hasta sequedad. El residuo se repartió entre EtOAc (100 mL) y NaHCO₃ (solución acuosa saturada, 100 mL). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. Se eliminó el disolvente para obtener el producto. MS (*m/z*): 555.3 [M+H].

Etap 6: Preparación de 5-(benciloxi)-3-((S)-but-3-en-2-il)-1-(but-3-en-2-il)-4,6-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirido[2,1-f][1,2,4]triazina-7-carboxamida**[0295]**

[0296] 3-(Benciloxi)-N2-((S)-but-3-en-2-il)-1-(but-3-en-2-ilamino)-4-oxo-N5-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4-dihidropiridina-2,5-dicarboxamida (1,845 g, 3,33 mmol) se disolvió en acetonitrilo (18,45 mL) y dicloroetano (18,45 mL) a rt. Se añadió paraformaldehído (200 mg, 6,66 mmol). La mezcla resultante se colocó en un baño caliente precalentado a 88°C. A continuación, se añadieron secuencialmente AcOH (0,9 mL) y TFA (0,9 mL) a la mezcla de reacción precalentada en 5 min. La mezcla de reacción resultante se selló y se calentó con agitación durante 30 min. La mezcla de reacción resultante se concentró hasta sequedad para eliminar todos los disolventes y ácidos. El material bruto resultante se disolvió en DMF (17 mL). Se añadieron secuencialmente K₂CO₃ (2,76 g, 20 mmol) y bromuro de bencilo (2,56 g, 15 mmol). A continuación, la mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 3 h. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 mL) y se trató con NaHCO₃ (solución acuosa saturada) (100 mL) y agua (100 mL). La fase orgánica se separó y se lavó con agua (50 mL) y salmuera (50 mL). El disolvente se eliminó al vacío. El producto bruto residual se purificó en columna de gel de sílice con 0-100% EtOAc / Hex para obtener el producto. MS (*m/z*): 567.2 [M+H].

Etap 7: Preparación de (1S,2R,5S)-8-(benciloxi)-2,5-dimetil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (A), (1S,2S,5S)-8-(benciloxi)-2,5-dimetil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (B) y (1R,2S,5S)-8-(benciloxi)-2,5-dimetil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (C)

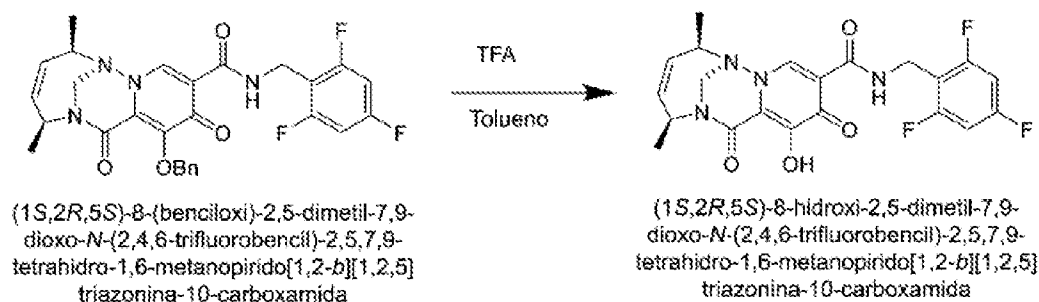
[0297]



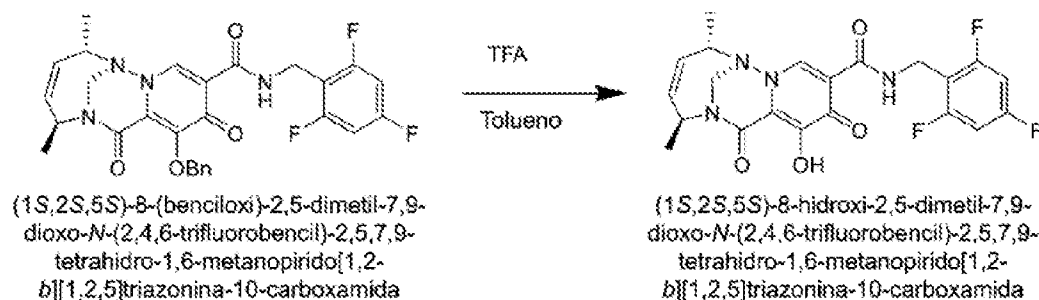
[0298] La 5-((benciloxi)-3-((S)-but-3-en-2-il)-1-(but-3-en-2-il)-4,6-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirido[2,1-f][1,2,4]triazina-7-carboxamida (931 mg, 1,64 mmol) se disolvió en dicloroetano (88 mL) a rt. Se hizo burbujear argón a través de la solución de reacción durante 5 min. A continuación, se añadió con agitación el catalizador HG-M720 (103,4 mg, 0,164 mmol). Se continuó purgando con argón durante 10 min. A continuación, la mezcla de reacción se calentó con agitación bajo atmósfera de argón durante 48 h. La mezcla de reacción resultante se concentró hasta sequedad. El material bruto se purificó en columna de gel de sílice con 0-100% EtOAc / Hex para obtener tres diastereómeros que pueden separarse: (1S,2R,5S)-8-(benciloxi)-2,5-dimetil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (**A**), 334 mg. MS (*m/z*): 539,2 [M+H] y (1S,2S,5S)-8-(benciloxi)-2,5-dimetil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (**B**), 96 mg. MS (*m/z*): 539,2 [M+H] y (1R,2S,5S)-8-(benciloxi)-2,5-dimetil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (**C**), 16 mg, MS (*m/z*): 539,2 [M+H]. Las configuraciones absolutas de esos dos compuestos están aún por determinar.

Preparación de (1S,2R,5S)-8-hidroxi-2,5-dimetil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (C24)

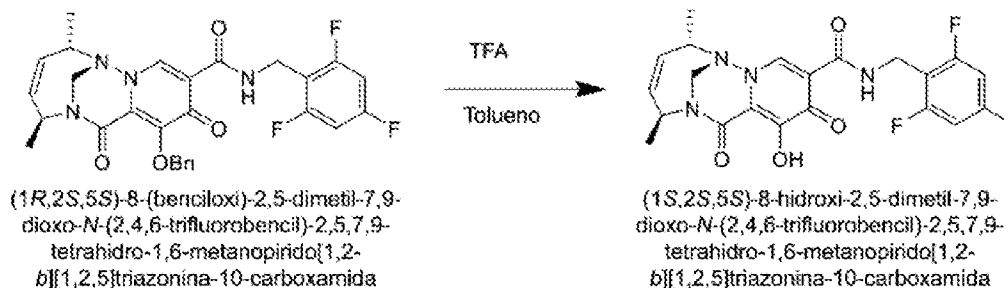
[0299]



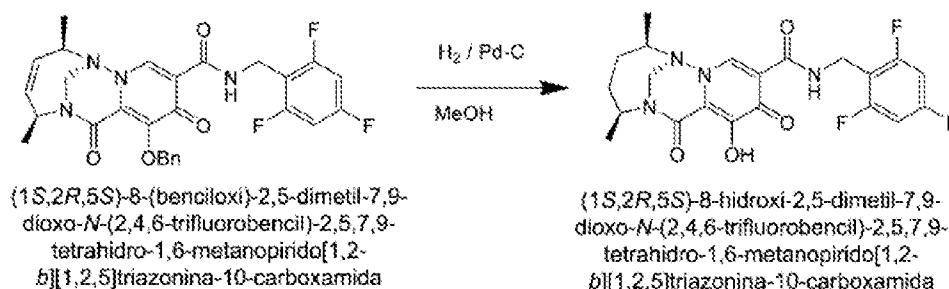
[0300] (1S,2R,5S)-8-(benciloxi)-2,5-dimetil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (110 mg, 0,188 mmol) se disolvió en tolueno (1 mL) a rt. Se añadió cuidadosamente TFA (1 mL) con agitación. La mezcla de reacción resultante se agitó a rt durante 17 h. A continuación, la mezcla de reacción se concentró hasta sequedad. El residuo se recogió en MeOH y se purificó con HPLC prep. de fase inversa con 0-100% de CH₃CN en agua con 0,1% de TFA para obtener el producto deseado. La liofilización permite obtener el producto como sal TFA mono. 50 mg. MS (*m/z*): 449,2 [M+H]. ¹HNMR (400 MHz, Acetonitrilo-d₃) δ 10,21 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 6,87 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 5,65 (dt, J = 11,4, 2,4 Hz, 1H), 5,47 - 5,27 (m, 2H), 5,01 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 4,62 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 4,57 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 3,82 (tp, J = 6,6, 3,3 Hz, 1H), 1,35 (d, J = 2,0 Hz, 3H), 1,33 (d, J = 2,6 Hz, 3H).

Ejemplo 25 Preparación de (1S,2S,5S)-8-hidroxi-2,5-dimetil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (C25)**[0301]**

[0302] Se disolvió (1S,2S,5S)-8-(benziloxy)-2,5-dimetil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (78 mg, 0,145 mmol) en tolueno (1 mL) a rt. Se añadió cuidadosamente TFA (1 mL) con agitación. La mezcla de reacción resultante se agitó a rt durante 17 h. A continuación, la mezcla de reacción se concentró hasta sequedad. El residuo se recogió en MeOH y se purificó con HPLC prep. de fase inversa con 0-100% de CH₃CN en agua con 0,1% de TFA para obtener el producto deseado. La liofilización permite obtener el producto como sal TFA mono. 34 mg. MS (*m/z*): 449.2 [M+H]. ¹HNMR (400 MHz, Acetonitrilo-d₃) δ 10.28 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.11 - 6.61 (m, 2H), 5.61 (ddd, J = 12.3, 3.3, 2.1 Hz, 1H), 5.50 - 5.27 (m, 2H), 4.93 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.72 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.66 - 4.53 (m, 3H), 1.35 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.01 (d, J = 7.4 Hz, 3H).

Ejemplo 26 Preparación de (1R,2S,5S)-8-hidroxi-2,5-dimetil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (C26)**[0303]**

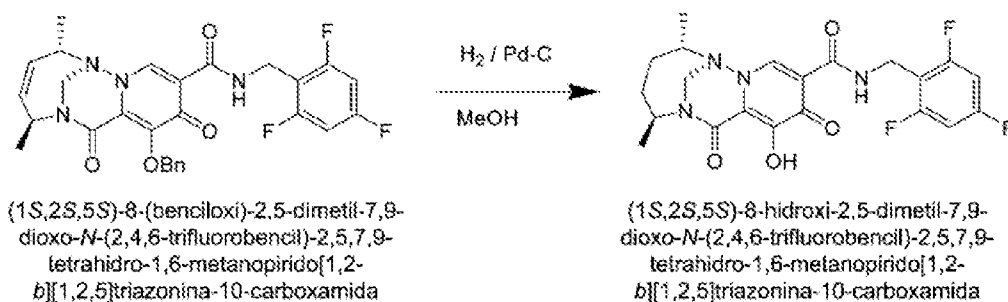
[0304] (1R,2S,5S)-8-(benziloxy)-2,5-dimetil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (16 mg, mmol) se disolvió en tolueno (1 mL) a rt. Se añadió cuidadosamente TFA (1 mL) con agitación. La mezcla de reacción resultante se agitó a rt durante 17 h. A continuación, la mezcla de reacción se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó con EtOAc al 0-100% en hexano para obtener el producto en forma neural. 8 mg. MS (*m/z*): 449.2 [M+H]. ¹HNMR (400 MHz, Acetonitrilo-d₃) δ 10.30 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 6.97 - 6.77 (m, 2H), 5.80 (ddd, J = 11.7, 2.7, 1.9 Hz, 1H), 5.45 (ddd, J = 11.7, 4.2, 2.4 Hz, 1H), 4.81 - 4.69 (m, 2H), 4.65 - 4.59 (m, 2H), 4.32 (dt, J = 7.5, 5.0, 2.5 Hz, 1H), 4.01 (ddq, J = 7.0, 4.8, 2.4 Hz, 1H), 1.79 (d, J = 7.5 Hz, 3H), 1.40 (d, J = 7.0 Hz, 3H).

Ejemplo de Referencia 27: Preparación de (1S,2R,5S)-8-hidroxi-2,5-dimetil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,3,4,5,7,9-hexahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (C27)**[0305]**

[0306] (1*S*,2*R*,5*S*)-8-(Benciloxi)-2,5-dimetil-7,9-dioxo-*N*-(2,4,6-trifluorobencil)-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-*b*][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (92,8 mg, 0,172 mmol) se disolvió en MeOH (10 mL). Se añadió Pd-C (10%) (23 mg). La hidrogenólisis se realizó con globo de H₂ a rt durante 7 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celita. Se recogió el filtrado y se concentró hasta sequedad. El residuo se recogió en MeOH y se purificó con HPLC prep. de fase inversa con 0-100% de CH₃CN en agua con 0,1% de TFA para obtener el producto deseado. La liofilización permite obtener el producto como sal TFA mono. 34 mg. MS (*m/z*): 451.3 [M+H]. ¹HNMR (400 MHz, Acetonitrilo-*d*₃) δ 10.37 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.02 - 6.78 (m, 2H), 4.71 - 4.45 (m, 5H), 3.51 (dq, *J* = 7.2, 3.6 Hz, 1H), 2.02 (ddd, *J* = 8.2, 6.1, 3.3 Hz, 1H), 1.78 - 1.66 (m, 1H), 1.55 (dt, *J* = 8.6, 3.3 Hz, 2H), 1.31 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.27 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

Ejemplo de Referencia 28: Preparación de (1*S*,2*S*,5*S*)-8-hidroxi-2,5-dimetil-7,9-dioxo-*N*-(2,4,6-trifluorobencil)-2,3,4,5,7,9-hexahidro-1,6-metanopirido[1,2-*b*][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (C28)

[0307]

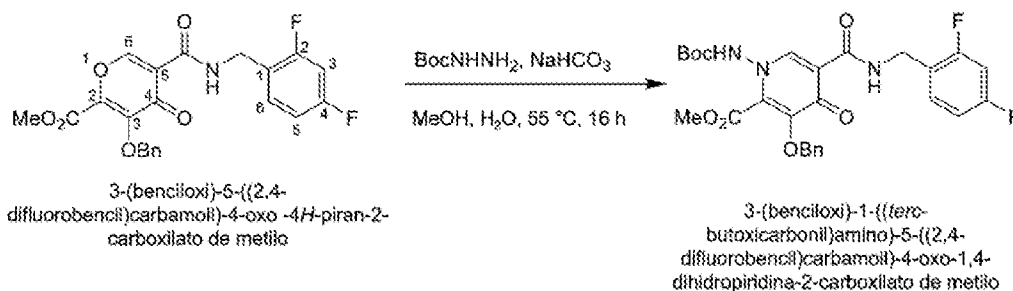


[0308] (1*S*,2*S*,5*S*)-8-(Benciloxi)-2,5-dimetil-7,9-dioxo-*N*-(2,4,6-trifluorobencil)-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-*b*][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (18 mg, 0,172 mmol) se disolvió en MeOH (8 mL). Se añadió Pd-C (10%) (10 mg). La hidrogenólisis se realizó con globo de H₂ a rt durante 7 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celita. Se recogió el filtrado y se concentró hasta sequedad. El residuo se recogió en MeOH y se purificó con HPLC prep. de fase inversa con 0-100% de CH₃CN en agua con 0,1% de TFA para obtener el producto deseado. La liofilización permite obtener el producto como sal TFA mono. 7 mg. MS (*m/z*): 451.3 [M+H]. ¹H NMR (400 MHz, Acetonitrilo-*d*₃) δ 10.36 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 6.98 - 6.77 (m, 2H), 4.76 - 4.59 (m, 5H), 3.41 (dd, *J* = 11.6, 6.3 Hz, 1H), 2.20 (dt, *J* = 14.2, 6.8 Hz, 1H), 1.80 - 1.49 (m, 2H), 1.26 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.30 - 1.17 (m, 1H), 1.08 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H).

Ejemplo 29: Preparación de (1*S*,2*R*,5*S*)-*N*-(2,4-difluorobencil)-8-hidroxi-2,5-dimetil-7,9-dioxo-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-*b*][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (C29)

Etapa 1: Preparación de 3-(benciloxi)-1-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-5-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-2-carboxilato de metilo

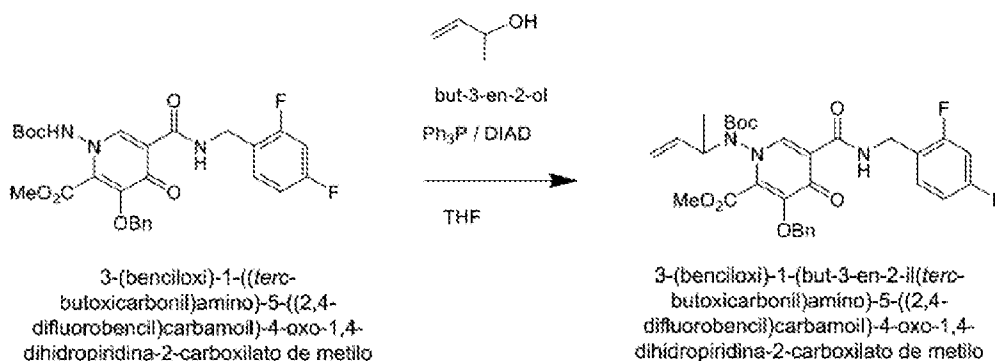
[0309]



[0310] El 3-(benciloxi)-5-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-4-oxo-4*H*-piran-2-carboxilato de metilo (15 g, 34,9 mmol) se mezcló con MeOH (100 mL) y H₂O (30,0 mL). Se añadieron BocNHNH₂ (5 g, 37,8 mmol) y NaHCO₃ (5,87 g, 69,9 mmol) a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla de reacción se agitó a 55 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se puso al vacío para eliminar la mayor parte del MeOH. El residuo resultante se diluyó con H₂O (200 mL) y el producto bruto se extrajo con EtOAc (500 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (500 mL), se secó con Na₂SO₄ y se concentró al vacío. La suspensión resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice con hexano: Acetato de etilo = 5: 1 para obtener el producto 18 g como sólido blanco. MS (*m/z*): 543.95 [M+H].

Etapa 2: Preparación de 3-(benciloxi)-1-(but-3-en-2-il(terc-butoxicarbonil)amino)-4-oxo-5-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-1,4-dihidropiridin-2-carboxilato de metilo

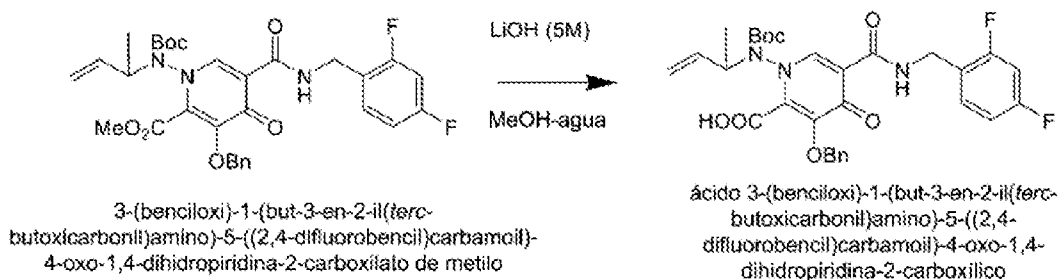
[0311]



[0312] Se disolvió 3-(benciloxi)-1-((terc-butoxicarbonil)amino)-4-oxo-5-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-1,4-dihidropiridin-2-carboxilato de metilo (10,5 g, 19,3 mmol) en THF (200 mL) a rt. La solución se enfrió a 0°C bajo argón. Se añadieron secuencialmente but-3-en-2-ol (2,37 g, 32,8 mmol) y Ph₃P (8,6 g, 32,8 mmol). A continuación se añadió DIAD (6,64 g, 32,8 mmol) gota a gota durante 5 min. La mezcla de reacción resultante era una solución ligeramente anaranjada. Se dejó agitar a 0°C durante 5 min. Se retiró el baño frío. Dejar que la mezcla de reacción se agite a rt durante 17hr. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó en columna de gel de sílice con 0-100% EtOAc / Hex para obtener un producto de 10 g. MS (*m/z*): 598.04 [M+H].

Etapa 3: Preparación del ácido 3-(benciloxi)-1-(but-3-en-2-il(terc-butoxicarbonil)amino)-4-oxo-5-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-1,4-dihidropiridin-2-carboxílico

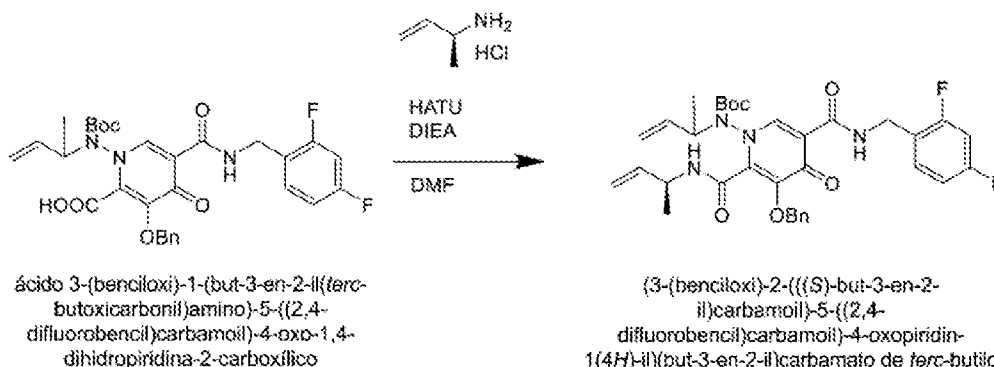
[0313]



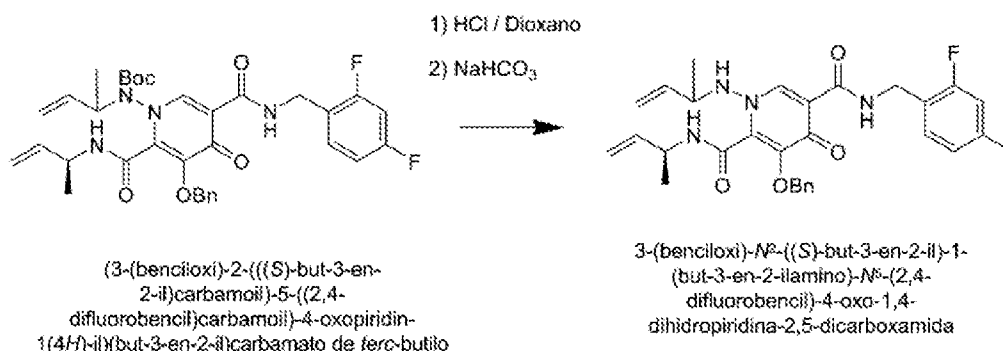
[0314] El 3-(benciloxi)-1-(but-3-en-2-il(terc-butoxicarbonil)amino)-4-oxo-5-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-1,4-dihidropiridin-2-carboxilato de metilo (12,5 g, 20,9 mmol) se mezcló con MeOH (200 mL) y agua (100 mL) a rt. Se añadió LiOH (5M en agua) (33,5 mL, 167 mmol). Equipada con condensador de aire, la mezcla de reacción se calentó a 63°C con agitación durante 17 h. La mezcla de reacción se concentró cuidadosamente para eliminar el MeOH. El residuo se diluyó y enjuagó con un poco de agua y se acidificó con 1N HCl hasta pH=3. Apareció Solid. Se añadió EtOAc (200 mL) para la extracción. Se separó la fase orgánica. La capa acuosa se extrajo con más EtOAc (100 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera. Se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para obtener el producto ácido 9 g. MS (*m/z*): 584.30 [M+H].

Etap 4: Preparación de (3-(benciloxi)-2-(((S)-but-3-en-2-il)carbamoi)-4-oxo-5-((2,4-difluorobencil)carbamoi)piridin-1(4H)-il)(but-3-en-2-il)carbamato de terc-butilo**[0315]**

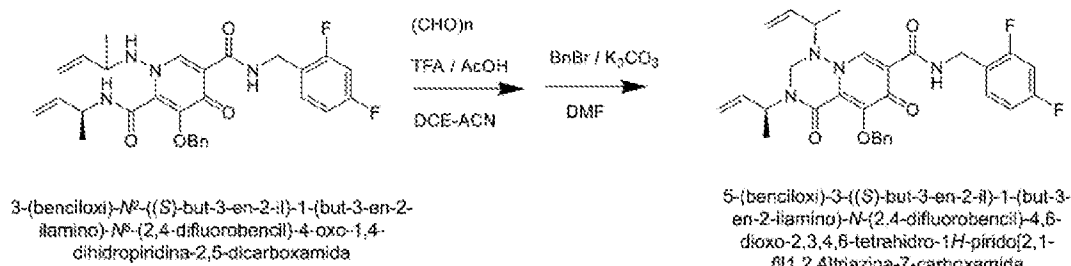
clorhidrato de (S)-but-3-en-2-amina



[0316] El ácido 3-(benciloxi)-1-(but-3-en-2-il(terc-butoxicarbonil)amino)-4-oxo-5-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoi)-1,4-dihidropiridin-2-carboxílico (5 g, 8,56 mmol) se disolvió en DMF (40 mL) a rt. DIEA (5,52 g, 42,8 mmol) y la mezcla de reacción se enfrió con un baño de agua helada. Se añadió HATU (6,52 g, 17,14 mmol) en una porción. A continuación, la mezcla de reacción se calentó hasta rt con agitación durante 1h. A continuación se añadió clorhidrato de (S)-but-3-en-2-amina (2,3 g, 21,4 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a rt durante 17 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (200 mL) y se trató con NaHCO₃ (solución acuosa saturada, 100 mL) y agua (100 mL). La fase orgánica se separó y se lavó con agua (50 mL) y salmuera (50 mL). La fase orgánica final se concentró para eliminar los disolventes. El residuo era lo suficientemente puro para la siguiente etapa. 4 g. MS (*m/z*): 637.03 [M+H].

Etap 5: Preparación de 3-(benciloxi)-N²-((S)-but-3-en-2-il)-1-(but-3-en-2-ilamino)-4-oxo-N⁵-(2,4-difluorobencil)-1,4-dihidropiridina-2,5-dicarboxamida**[0317]**

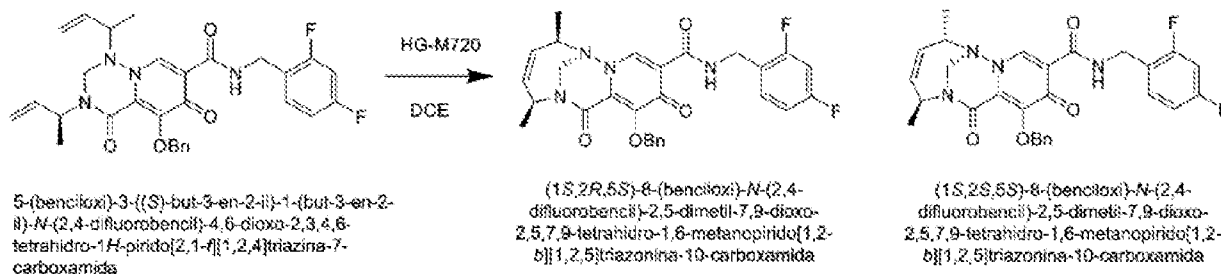
[0318] Se disolvió (3-(benciloxi)-2-(((S)-but-3-en-2-il)carbamoi)-4-oxo-5-((2,4-difluorobencil)carbamoi)piridin-1(4H)-il)(but-3-en-2-il)carbamato de terc-butilo (4 g, 6,29 mmol) en DCM (10 mL) a rt. Se añadió HCl (4M en dioxano) (10 mL). La mezcla de reacción se agitó a rt durante 6 h. A continuación, la mezcla de reacción se concentró hasta sequedad. El residuo se repartió entre EtOAc (100 mL) y NaHCO₃ (solución acuosa saturada, 100 mL). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. Se eliminó el disolvente para obtener el producto 3 g. MS (*m/z*): 537.17 [M+H].

Etap 6: Preparación de 5-(benciloxi)-3-((S)-but-3-en-2-il)-1-(but-3-en-2-il)-4,6-dioxo-N-(2,4-difluorobencil)-2,3,4,6-tetrahidro-1H-piridof[2,1-f][1,2,4]triazina-7-carboxamida**[0319]**

[0320] 3-(Benciloxi)-N2-((S)-but-3-en-2-il)-1-(but-3-en-2-ilamino)-4-oxo-NS-(2,4-difluorobencil)-1,4-dihidropiridina-2,5-dicarboxamida (2,52 g, 4,7 mmol) se disolvió en acetonitrilo (25 mL) y dicloroetano (25 mL) a rt. Se añadió paraformaldehído (278 mg, 9,25 mmol). La pasta resultante se colocó en un baño caliente precalentado a 88°C. A continuación, se añadieron secuencialmente AcOH (1,15 mL) y TFA (1,15 mL) a la mezcla de reacción precalentada en 5 min. La mezcla de reacción resultante se selló y se calentó con agitación durante 30 min. La mezcla de reacción resultante se concentró hasta sequedad para eliminar todos los disolventes y ácidos. El material bruto resultante se disolvió en DMF (17 mL). Se añadieron secuencialmente K₂CO₃ (10 g, 72,4 mmol) y bromuro de bencilo (6,63 g, 38,8 mmol). A continuación, la mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 3 h. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 mL) y se trató con NaHCO₃ (solución acuosa saturada) (100 mL) y agua (100 mL). La fase orgánica se separó y se lavó con agua (50 mL) y salmuera (50 mL). El disolvente se eliminó al vacío. El producto bruto residual se purificó en columna de gel de sílice con 0-100% EtOAc / Hex para obtener el producto 1 g. MS (m/z): 549.2 [M+H].

Etapa 7: Preparación de (1S,2R, 5S)-8-(benciloxi)-2,5-dimetil-7,9-dioxo-N-(2,4-difluorobencil)-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida y (1S,2S,5S)-8-(benciloxi)-2,5-dimetil-7,9-dioxo-N-(2,4-difluorobencil)-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida

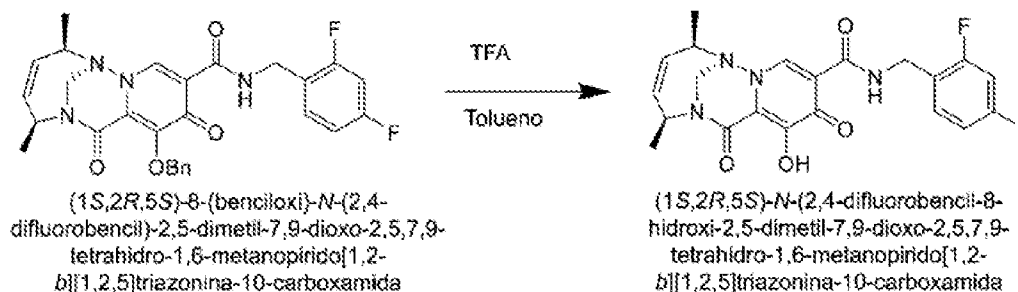
[0321]



[0322] La 5-(benciloxi)-3-((S)-but-3-en-2-il)-1-(but-3-en-2-il)-4,6-dioxo-N-(2,4-difluorobencil)-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirido[2,1-f][1,2,4]triazina-7-carboxamida (753 mg, 1,37 mmol) se disolvió en dicloroetano (83 mL) a rt. Se hizo burbujear argón a través de la solución de reacción durante 5 min. A continuación, se añadió con agitación el catalizador HG-M720 (146,4 mg, 0,233 mmol). Se continuó purgando con argón durante 10 min. A continuación, la mezcla de reacción se calentó con agitación bajo atmósfera de argón durante 48 h. La mezcla de reacción resultante se concentró hasta sequedad. El material bruto se purificó en columna de gel de sílice con 0-100% EtOAc / Hex para obtener dos productos como diastereómeros simples: (1S,2R,5S)-8-(benciloxi)-2,5-dimetil-7,9-dioxo-N-(2,4-difluorobencil)-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida, 230 mg. MS (m/z): 521.2 [M+H] and (1S,2S,5S)-8-(benciloxi)-2,5-dimetil-7,9-dioxo-N-(2,4-difluorobencil)-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida, 15 mg. MS (m/z): 521.2 [M+H]. Las configuraciones absolutas de esos dos compuestos están aún por determinar.

Etapa 8: Preparación de (1S,2R,5S)-8-hidroxi-2,5-dimetil-7,9-dioxo-N-(2,4-difluorobencil)-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida

[0323]

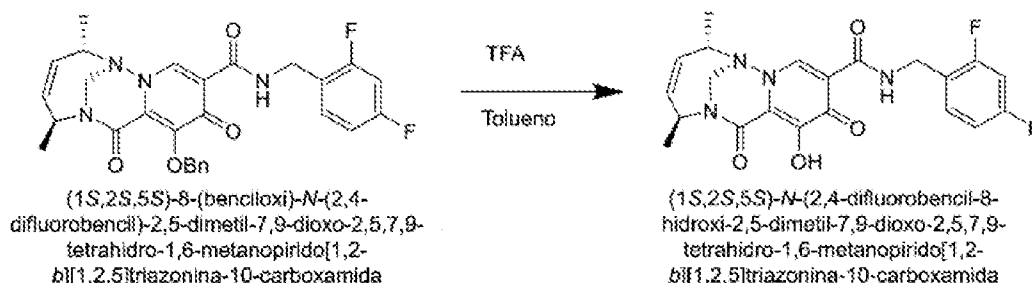


[0324] (1S,2R,5S)-8-(Benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-2,5-dimetil-7,9-dioxo-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (230 mg, 0,188 mmol) se disolvió en tolueno (1 mL) a rt. Se añadió cuidadosamente TFA (1 mL) con agitación. La mezcla de reacción resultante se agitó a rt durante 17 h. A continuación, la mezcla de reacción se concentró hasta sequedad. El residuo se recogió en MeOH y se purificó con HPLC prep. de fase inversa con 0-100% de CH₃CN en agua con 0,1% de TFA para obtener el producto deseado. La liofilización permite obtener el producto como sal TFA mono. 150 mg. MS (m/z): 431.2 [M+H]. ¹H NMR (400 MHz, Acetonitrilo-d₃) δ 10.21 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.44 (td, J = 8.8, 6.5 Hz, 1H), 7.21 - 6.84 (m, 2H), 5.66 (dt, J = 11.4, 2.4 Hz, 1H), 5.46 - 5.32 (m, 2H), 5.02 (d, J = 14.4 Hz,

1H), 4.67 - 4.50 (m, 3H), 3.84 (qq, J = 6.6, 3.0 Hz, 1H), 1.35 (dd, J = 7.1, 4.1 Hz, 6H).

Ejemplo 30: Preparación de (1S,2S,5S)-N-(2,4-difluorobencil)-8-hidroxi-2,5-dimetil-7,9-dioxo-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (C30)

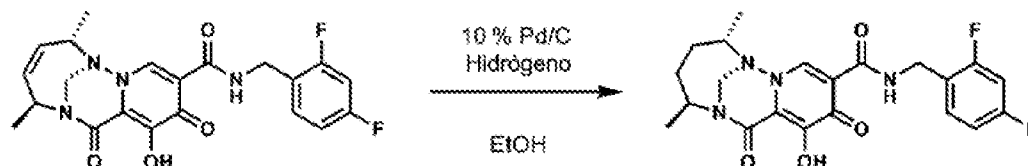
[0325]



[0326] (1S,2S,5S)-8-(benziloxy)-2,5-dimetil-7,9-dioxo-N-(2,4-difluorobencil)-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (15 mg, 0,0288 mmol) se disolvió en tolueno (1 mL) a rt. Se añadió cuidadosamente TFA (1 mL) con agitación. La mezcla de reacción resultante se agitó a rt durante 17 h. A continuación, la mezcla de reacción se concentró hasta sequedad. El residuo se recogió en MeOH y se purificó con HPLC prep. de fase inversa con 0-100% de CH₃CN en agua con 0,1% de TFA para obtener el producto deseado. La liofilización permite obtener el producto como sal TFA mono. 5 mg. MS (*m/z*): 431.2 [M+H]. ¹H NMR (400 MHz, Acetonitrilo-d₃) δ 10.27 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.44 (td, J = 8.8, 6.5 Hz, 1H), 6.97 (dddd, J = 10.7, 5.2, 4.3, 2.5 Hz, 2H), 5.62 (ddd, J = 12.2, 3.3, 2.1 Hz, 1H), 5.46 - 5.31 (m, 2H), 4.94 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.73 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 1.36 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.03 (d, J = 7.4 Hz, 3H).

Ejemplo de Referencia 31: Preparación de (1S,2S,5S)-N-(2,4-difluorobencil)-8-hidroxi-2,5-dimetil-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9-hexahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (C31):

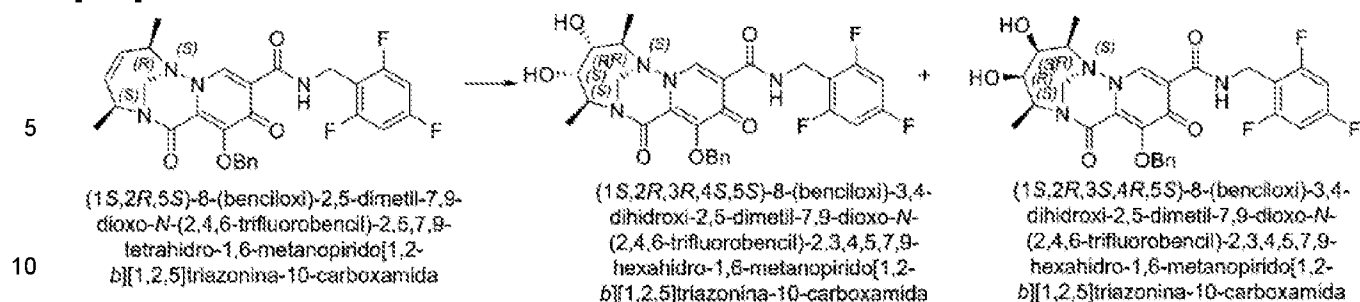
[0327]



[0328] Una solución de (1S,2S,5S)-N-(2,4-difluorobencil)-8-hidroxi-2,5-dimetil-7,9-dioxo-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (Ejemplo 30, 0,291 mmol, 125 mg) en EtOH (9 mL) se evacuó y se volvió a llenar con argón (5x ciclos) y después se trató con Pd/C al 10% (25 mg) y se volvió a evacuar y a llenar con argón (5x ciclos) seguido de hidrógeno (5x ciclos). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo un globo de hidrógeno durante una noche y después se filtró a través de Celite, se lavó con EtOH y se concentró. El residuo resultante se disolvió de nuevo en EtOH (22 mL) y se trató con Pd/C al 10% (50 mg) e hidrógeno según lo indicado anteriormente. Tras 4 horas, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite, se lavó con EtOH y se concentró, después se purificó por HPLC preparativa (MeCN al 10-100% en agua con TFA al 0,1%) y se liofilizó para obtener el compuesto base como sal de ácido trifluoroacético (62 mg, rendimiento del 39%). MS (*m/z*) 433.25 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8.43 (s, 1H), 7.43 (td, J = 8.5, 6.4 Hz, 1H), 7.02 - 6.88 (m, 2H), 4.85 - 4.76 (m, 2H), 4.69 (dt, J = 10.6, 6.7 Hz, 1H), 4.63 (s, 2H), 3.55 - 3.44 (m, 1H), 2.22 (dt, J = 14.2, 6.8 Hz, 1H), 1.75 (dt, J = 15.0, 11.3 Hz, 1H), 1.66 (dd, J = 15.7, 6.9 Hz, 1H), 1.30 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.36 - 1.20 (m, 1H), 1.11 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

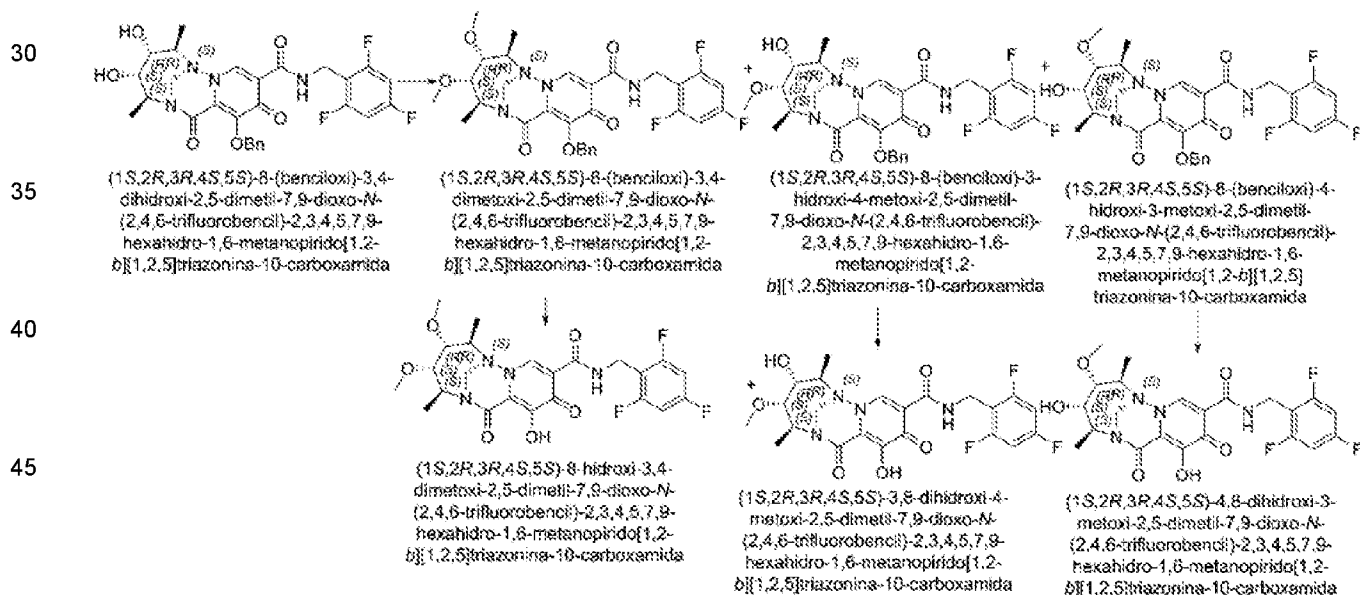
Ejemplo de Referencia 32: Preparación de (1S,2R,3R,4S,5S)-8-(benciloxi)-3,4-dihidroxi-2,5-dimetil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,3,4,5,7,9-hexahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida: (C32)

[0329]



Preparación de (1S,2R,3R,4S,5S)-8-(benciloxi)-3,4-dihidroxi-2,5-dimetil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,3,4,5,7,9-hexahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida:

[0330] En un matraz de 50 mL, (1S,2R,5S)-8-(benciloxi)-2,5-dimetil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (Ejemplo 24, etapa 7, A) (140 mg, 0.26 mmol) se disolvió en una mezcla de acetona (8 mL) y agua (1 mL), después se enfrió a 0 °C en un baño de agua helada. Se añadió lentamente óxido N de 4-metilmorfolina (50% en agua, 0.1 mL, 2 eq.) a la solución de reacción anterior. Después se añadió tetróxido de osmio al 2,5% (0.01 mL, 4% eq.). La mezcla se agitó a 0 °C y se calentó a t.r. durante 2 días. La reacción se extinguió añadiendo una solución acuosa de sulfito sódico al 10%. La mezcla de reacción se extrajo con (1:1) EtOAc:n-BnOH. La capa orgánica se concentró y se purificó mediante columna de sílice (eluyendo con 0-10% de MeOH/DCM) para dar (1S,2R,3S,4R,5S)-8-(benciloxi)-3,4-dihidroxi-2,5-dimetil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,3,4,5,7,9-hexahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (producto secundario no polar) y (1S,2R,3R,4S,5S)-8-(benciloxi)-3,4-(3R,4S)triazonina-10-carboxamida (producto secundario no polar), 5]triazonina-10-carboxamida (no polar, producto secundario) y (1S,2R,3R,4S,5S)-8-(benciloxi)-3,4-dihidroxi-2,5-dimetil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,3,4,5,7,9-hexahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (producto polar, principal). MS (m/z) 573.3 [M+H]⁺.



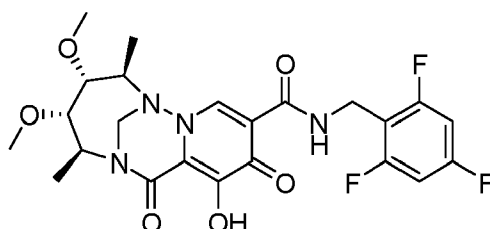
Preparación de (1S,2R,3R,4S,5S)-8-(benziloixi)-3,4-dimetoxi-2,5-dimetil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,3,4,5,7,9-hexahidro-1,2-b[1,2,5]triazonina-10-carboxamida, 6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida, (1S,2R,3R,4S,5S)-8-(benciloxi)-3-hidroxi-4-metoxi-2,5-dimetil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,3,4,5,7,9-hexahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida, y (1S,2R,3R,4S,5S)-8-(benciloxi)-4-hidroxi-3-metoxi-2,5-dimetil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,3,4,5,7,9-hexahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida:

[0331] En un matraz de 50 mL, se disolvió (1S,2R,3R,4S,5S)-8-(benziloixi)-3,4-dihidroxi-2,5-dimetil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,3,4,5,7,9-hexahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (77 mg, 0.134 mmol) en DMF (3 mL). 134 mmol) se disolvió en DMF (3 mL), después se enfrió a 0 °C en baño de agua helada. Se añadió hidruro sódico (60%, 11 mg, 2.2 eq.) a la solución de reacción anterior. Después de 10 minutos, se añadió yoduro de metilo (diluido con DCM a 100 veces diluido, 1 mL, 1.3 eq.). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos. La LC-MS mostró un producto bis-Me, dos productos mono-Me y algo de material de partida. La reacción se extinguió añadiendo una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa, eluyendo 10-100% acetonitrilo (0.1% TFA) en agua (0.1% de TFA) para dar (1S,2R,3R,4S,5S)-8-(benciloxi)-3,4-dimetoxi-2,5-dimetil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,3,4,5,7,9-hexahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida MS (m/z) 601.3 [M+H]⁺ y (1S,2R,3R,4S,5S)-8-(benciloxi)-3-

hidroxi-4-metoxi-2,5-dimetil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,3,4,5,7,9-hexahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (producto polar, principal mono-Me MS (m/z) 587.3 [M+H]⁺) y (1S,2R,3R,4S,SS)-8-(benciloxi)-4-hidroxi-3-metoxi-2,5-dimetil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,3,4,5,7,9-hexahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (no polar, producto secundario mono-Me MS (m/z) 587.3 [M+H]⁺)

Preparación de (1S,2R,3R,4S,5S)-8-hidroxi-3,4-dimetoxi-2,5-dimetil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,3,4,5,7,9-hexahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (C32):

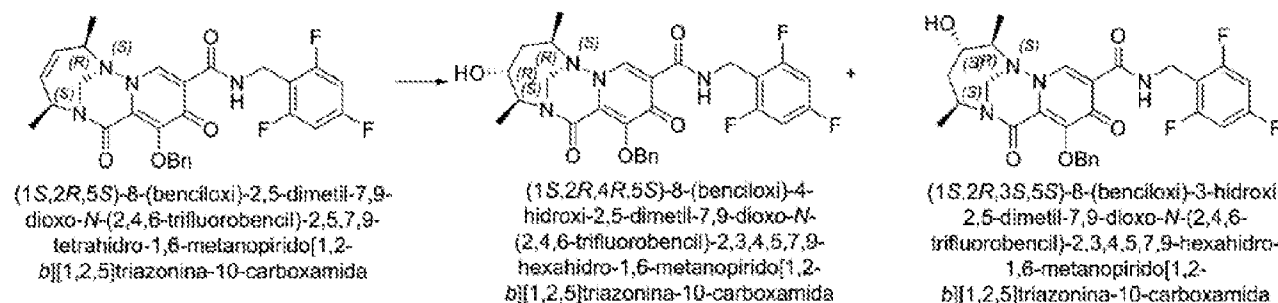
[0332]



[0333] (1S,2R,3R,4S,SS)-8-(benciloxi)-3,4-dimetoxi-2,5-dimetil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,3,4,5,7,9-hexahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (15 mg) se disolvió en tolueno (0.5 mL), se añadió ácido trifluoroacético (1 mL). La reacción se agitó a t.r. durante 2 horas. La reacción se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa, eluyendo 10-100% acetonitrilo (0,1% TFA) en agua (0,1% TFA) para dar 7,2 mg del compuesto base. MS (m/z) 511.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, Acetonitrilo-d₃) δ 10.40 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 6.99 - 6.80 (m, 2H), 4.70 - 4.59 (m, 2H), 4.52 (t, J = 14.8 Hz, 2H), 4.26 - 4.12 (m, 1H), 3.81 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.61 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 3.47 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 1.48 - 1.25 (m, 6H).

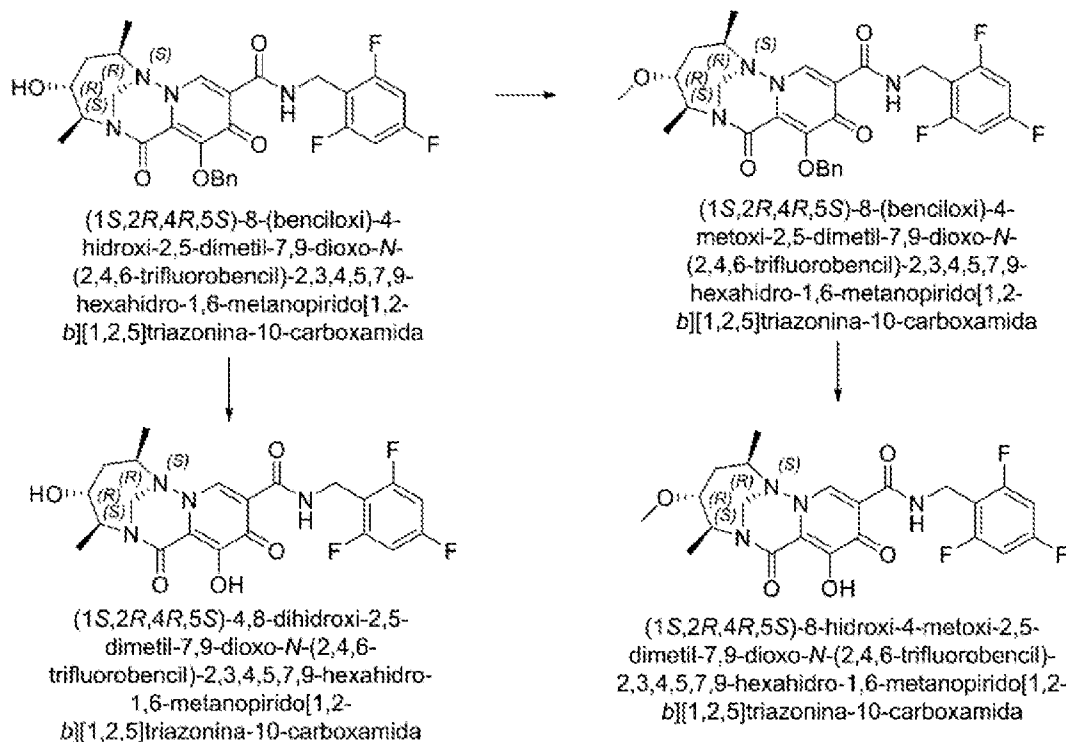
Ejemplo de Referencia 33: Preparación de (1S,2R,4R,5S)-8-hidroxi-4-metoxi-2,5-dimetil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,3,4,5,7,9-hexahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (C33):

[0334]



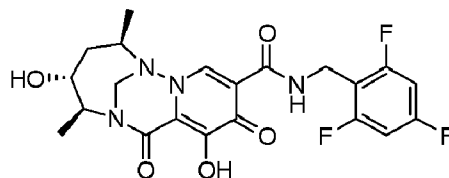
Preparación de (1S,2R,4R,5S)-8-(benciloxi)-4-hidroxi-2,5-dimetil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,3,4,5,7,9-hexahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida y (1S,2R,3S,5S)-8-(benciloxi)-3-hidroxi-2,5-dimetil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,3,4,5,7,9-hexahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida:

[0335] En un matraz de 100 mL, se disolvió (1S,2R,5S)-8-(benciloxi)-2,5-dimetil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (Ejemplo 24, etapa 7, A) (384 mg, 0.71 mmol) se disolvió en isopropanol (15 mL) y se purgó con argón. Se añadieron fenilsilano (2 eq.) y catalizador de Shenvi (tris[(Z)-1-terc-butil-4,4-dimetil-3-oxo-pent-1-enoxi]manganeso) (3%) a la solución de reacción anterior. Se aplicó un globo de oxígeno. La mezcla se agitó a t.r. durante un día. LC-MS muestra productos, todavía material de partida. La reacción se extinguió añadiendo una solución acuosa de tiosulfato sódico al 10%. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se concentró y se purificó mediante columna de sílice (eluyendo con 0-10% MeOH/DCM) para dar (1S,2R,4R,5S)-8-(benciloxi)-4-hidroxi-2,5-dimetil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,3,4,5,7,9-hexahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (producto polar, MS (m/z) 573.3 [M+H]⁺, los estudios de NMR HMBC, COSY, NOE confirmaron la estructura) y (1S,2R,3S,5S)-8-(benciloxi)-3-hidroxi-2,5-dimetil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,3,4,5,7,9-hexahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (no polar, MS (m/z) 573.3 [M+H]⁺).



Preparación de (1S,2R,4R,5S)-4,8-dihidroxi-2,5-dimetil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,3,4,5,7,9-hexahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida:

[0336]



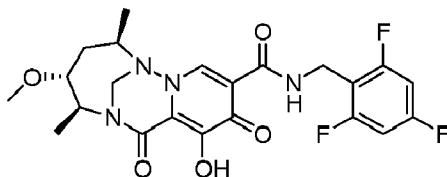
[0337] (1S,2R,4R,5S)-8-(benciloxi)-4-hidroxi-2,5-dimetil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,3,4,5,7,9-hexahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (4 mg) se disolvió en tolueno (0.2 mL), se añadió ácido trifluoroacético (0.4 mL). La reacción se agitó a t.r. durante 2 horas. La reacción se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa, eluyendo 10-100% acetonitrilo (0,1% TFA) en agua (0,1% TFA) para dar el compuesto base. MS (m/z) 467.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Acetonitrilo- d_3) δ 10.35 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 6.87 (t, $J = 8.5$ Hz, 2H), 4.71 - 4.43 (m, 4H), 4.36 (p, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.88 (dd, $J = 9.2, 6.0$ Hz, 1H), 3.49 (m, 1H), 1.87 - 1.69 (m, 1H), 1.51 - 1.19 (m, 7H).

Preparación de (1S,2R,4R,5S)-8-(benciloxi)-4-metoxi-2,5-dimetil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,3,4,5,7,9-hexahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida:

[0338] En un matraz de 50 mL, se disolvió (1S,2R,4R,5S)-8-(benciloxi)-4-hidroxi-2,5-dimetil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,3,4,5,7,9-hexahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (10 mg, 0,018 mmol) en DMF (1 mL). 0,018 mmol se disolvió en DMF (1 mL), después se enfrió a 0 °C en baño de agua helada. Se añadió hidruro sódico (60%, 1,4 mg, 2 eq.) a la solución de reacción anterior. Después de 10 minutos, se añadió yoduro de metilo (diluido con DCM a 100 veces diluido, 0,11 mL, 1 eq.). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos. La LC-MS mostró el producto bis-Me, el principal fue el producto mono-Me. La reacción se extinguió añadiendo una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa, eluyendo 10-100% acetonitrilo (0,1% TFA) en agua (0,1% TFA) para dar el compuesto titulado. MS (m/z) 571.3 $[M+H]^+$.

Preparación de (1S,2R,4R,5S)-8-(benciloxi)-4-hidroxi-2,5-dimetil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,3,4,5,7,9-hexahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (C33):

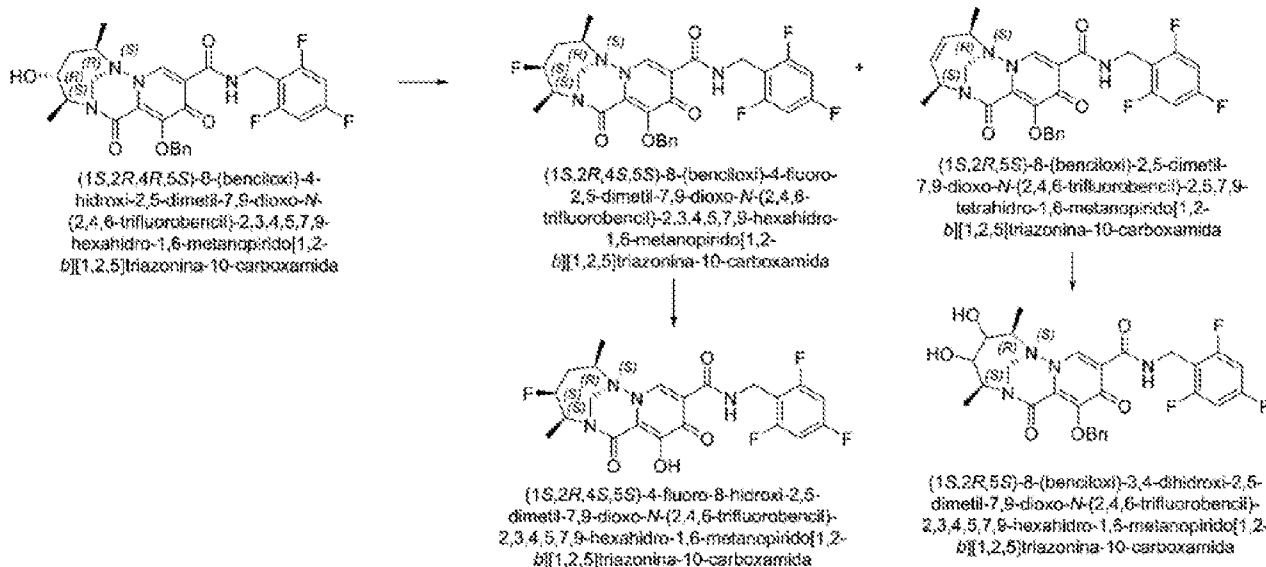
[0339]



[0340] (1S,2R,4R,5S)-8-(benciloxi)-4-hidroxi-2,5-dimetil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,3,4,5,7,9-hexahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (4 mg) se disolvió en tolueno (0.2 mL), se añadió ácido trifluoroacético (0.4 mL). La reacción se agitó a t.r. durante 2 horas. La reacción se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa, eluyendo 10-100% acetonitrilo (0.1% TFA) en agua (0.1% TFA) para dar 1,6 mg del compuesto base. MS (m/z) 481.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Acetonitrilo- d_3) δ 10.33 (s, 1H), 8.42 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.87 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 4.76 - 4.46 (m, 4H), 3.45 (dd, J = 9.0, 5.4 Hz, 2H), 3.30 (s, 3H), 1.90 - 1.74 (m, 2H), 1.55 - 1.21 (m, 7H).

Ejemplo de Referencia 34: Preparación de (1S,2R,4S,5S)-4-fluoro-8-hidroxi-2,5-dimetil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,3,4,5,7,9-hexahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (C34):

[0341]

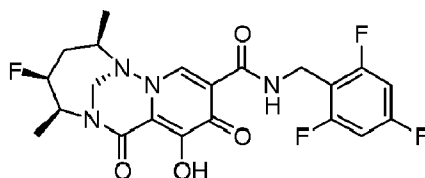


Preparación de (1S,2R,4S,5S)-8-(benciloxi)-4-fluoro-2,5-dimetil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,3,4,5,7,9-hexahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida:

[0342] En un matraz de 50 mL, se disolvió (1S,2R,4R,5S)-8-(benciloxi)-4-hidroxi-2,5-dimetil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,3,4,5,7,9-hexahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (28 mg, 0.05 mmol) en DCM (1.5 mL). 0.05 mmol se disolvió en DCM (1.5 mL), después se enfrió a 0 °C en baño de agua helada. Se añadió trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminosulfuro (50% en tolueno, 2.7 M, 0.037 mL, 2 eq.) a la solución de reacción anterior. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos. La LC-MS mostró producto de fluoración y producto de eliminación. La reacción se extinguió añadiendo una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se concentró, se intentó la purificación mediante columna de sílice de fase normal y HPLC preparativa, sin separación. La mezcla se disolvió en una mezcla de acetona (4 mL) y agua (0.5 mL) y se enfrió a 0 °C en un baño de agua helada. Se añadió lentamente óxido N de 4-metilmorfolina (50% en agua, 0.017 mL, 1.5 eq.) a la solución de reacción anterior. Después se añadió tetróxido de osmio al 2.5% (0.023 mL, 4% eq.). La mezcla se agitó a 0 °C y se calentó a t.r. durante 2 días. La reacción se extinguió añadiendo una solución acuosa de sulfito sódico al 10%. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se concentró, y se purificó mediante HPLC preparativa, eluyendo 10-100% acetonitrilo (0.1% TFA) en agua (0.1% TFA), se recogió el producto no polar para dar (1S,2R,4S,5S)-8-(benciloxi)-4-fluoro-2,5-dimetil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,3,4,5,7,9-hexahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (no polar). MS (m/z) 559.3 $[M+H]^+$.

Preparación de (1S,2R,4S,5S)-4-fluoro-8-hidroxi-2,5-dimetil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,3,4,5,7,9-hexahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (C34):

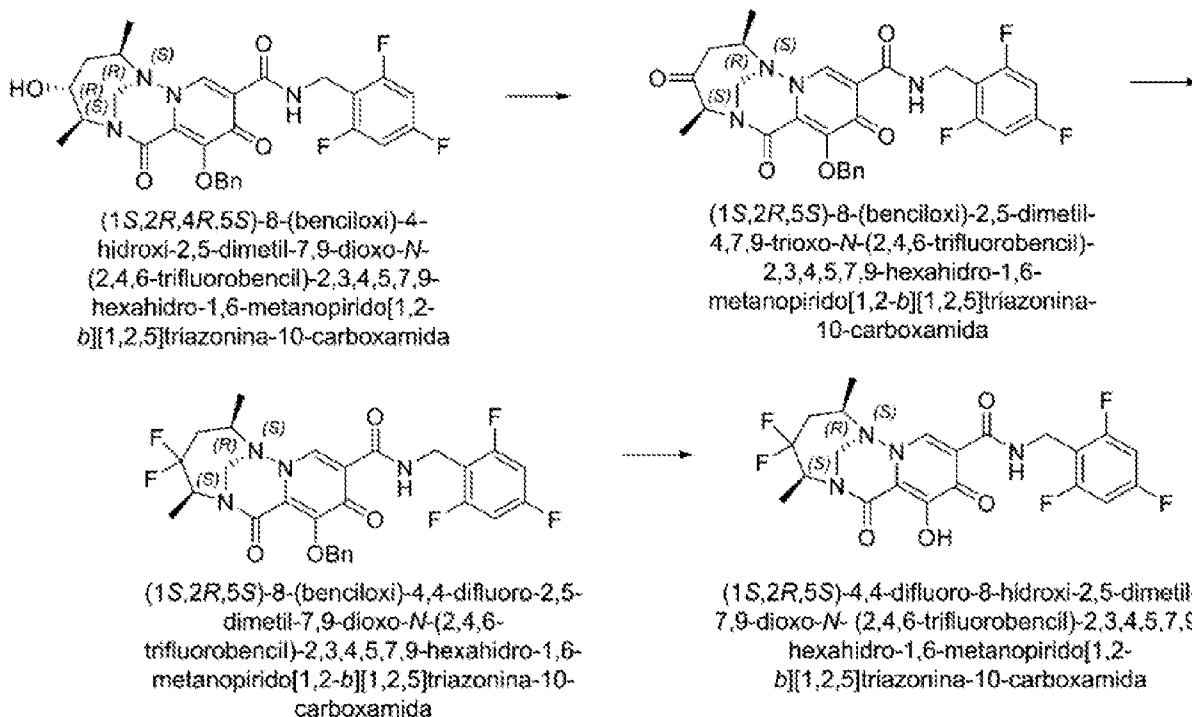
[0343]



[0344] (1S,2R,4S,5S)-8-(benciloxi)-4-fluoro-2,5-dimetil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,3,4,5,7,9-hexahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (8 mg) se disolvió en tolueno (0.2 mL), se añadió ácido trifluoroacético (0.4 mL). La reacción se agitó a t.r. durante 2 horas. La reacción se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa, eluyendo 10-100% acetonitrilo (0,1% TFA) en agua (0,1% TFA) para dar el compuesto base. MS (m/z) 469.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Acetonitrilo- d_3) δ 10.26 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.01 - 6.75 (m, 2H), 5.11 - 4.92 (m, 1H), 4.91 - 4.81 (m, 2H), 4.66 - 4.59 (m, 2H), 3.49 - 3.34 (m, 1H), 2.39 - 2.23 (m, 1H), 1.95 - 1.79 (m, 1H), 1.51, 1.30 (m, 1H), 1.45 (dd, $J = 7.1, 2.0$ Hz, 3H), 1.35 (dd, $J = 7.2, 2.9$ Hz, 3H).

Ejemplo de Referencia 35: Preparación de (1S,2R,SS)-4,4-difluoro-8-hidroxi-2,5-dimetil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,3,4,5,7,9-hexahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida: (C35)

[0345]



Preparación de (1S,2R,5S)-8-(benciloxi)-2,5-dimetil-4,7,9-trioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,3,4,5,7,9-hexahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida:

[0346] En un matraz de 50 mL, (1S,2R,4R,SS)-8-(benciloxi)-4-hidroxi-2,5-dimetil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,3,4,5,7,9-hexahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (127 mg, 0.228 mmol) se disolvió en DCM (3 mL), después se enfrió a 0 °C en un baño de agua helada. 228 mmol se disolvió en DCM (3 mL), después se enfrió a 0 °C en baño de agua helada. Se añadió periodinano Dess-Martin (194 mg, 2 eq.) a la solución de reacción anterior. La mezcla se agitó a 0 °C y se calentó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se extinguió añadiendo una solución acuosa de tiosulfato sódico al 10%. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se concentró y se purificó mediante columna de sílice (eluyendo con 0-10% de MeOH/DCM) para dar (1S,2R,SS)-8-(benciloxi)-2,5-dimetil-4,7,9-trioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,3,4,5,7,9-hexahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (93 mg). MS (m/z) 555.3 $[M+H]^+$.

Preparación de (1S,2R,5S)-8-(benciloxi)-4,4-difluoro-2,5-dimetil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,3,4,5,7,9-hexahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida:

[0347] En un matraz de 50 mL, se disolvió (1S,2R,SS)-8-(benciloxi)-2,5-dimetil-4,7,9-trioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,3,4,5,7,9-hexahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (110 mg, 0.2 mmol) en DCM (5 mL). 2

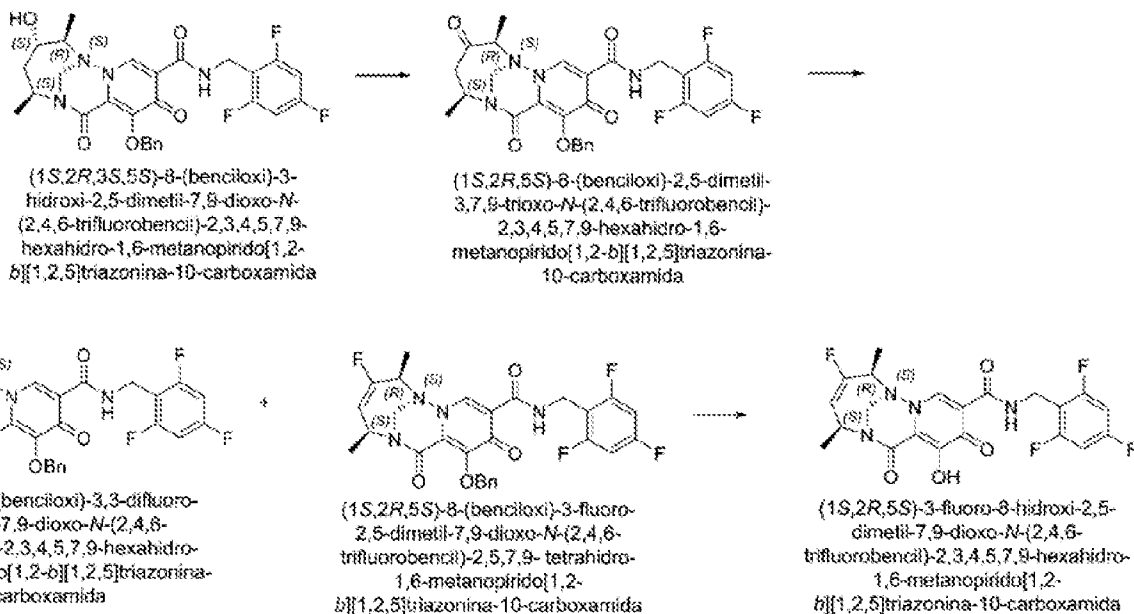
mmol) se disolvió en DCM (5 mL), después se enfrió a 0 °C en baño de agua helada. Se añadió trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminosulfuro (50% en tolueno, 2,7 M, 0,147 mL, 2 eq.) a la solución de reacción anterior. La mezcla se agitó a 0 °C y se calentó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se extinguió añadiendo una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se concentró y se purificó mediante columna de sílice (eluyendo con 0-10% MeOH/DCM) para dar (1S,2R,5S)-8-(benciloxi)-4,4-difluoro-2,5-dimetil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,3,4,5,7,9-hexahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida. MS (*m/z*) 577.2 [M+H]⁺.

Preparación de (1S,2R,5S)-4,4-difluoro-8-hidroxi-2,5-dimetil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,3,4,5,7,9-hexahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (C35):

[0348] (1S,2R,5S)-8-(benciloxi)-4,4-difluoro-2,5-dimetil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,3,4,5,7,9-hexahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (25 mg) se disolvió en tolueno (0,5 mL) y se añadió ácido trifluoroacético (2 mL). La reacción se agitó a t.r. durante 2 horas. La reacción se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa, eluyendo 10-100% acetonitrilo (0,1% TFA) en agua (0,1% TFA) para dar el compuesto base. MS (*m/z*) 487.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.47 (s, 1H), 10.29 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.31 - 7.16 (m, 2H), 5.76 (s, 1H), 5.07 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 4.91 (dq, J = 15.0, 7.2 Hz, 1H), 4.76 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.21 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 2.83 (ddd, J = 32.9, 16.3, 10.1 Hz, 2H), 1.33 (dd, J = 7.0, 3.1 Hz, 6H).

Ejemplo 36: Preparación de (1S,2R,5S)-3-fluoro-8-hidroxi-2,5-dimetil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida: (C36)

[0349]



Preparación de (1S,2R,5S)-8-(benciloxi)-3-fluoro-2,5-dimetil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,3,4,5,7,9-hexahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida:

[0350] En un matraz de 25 mL, se disolvió (1S,2R,3S,SS)-8-(benciloxi)-3-hidroxi-2,5-dimetil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,3,4,5,7,9-hexahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (16 mg, 0,028 mmol) en DCM (1 mL). 0,028 mmol se disolvió en DCM (1 mL), después se enfrió a 0 °C en baño de agua helada. Se añadió periodinano Dess-Martin (11 mg, 2 eq.) a la solución de reacción anterior. La mezcla se agitó a 0 °C y se calentó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se extinguió añadiendo una solución acuosa de tiosulfato sódico al 10%. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se concentró y se purificó mediante columna de sílice (eluyendo con 0-10% de MeOH/DCM) para dar (1S,2R,SS)-8-(benciloxi)-2,5-dimetil-3,7,9-trioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,3,4,5,7,9-hexahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida. MS (*m/z*) 555.3 [M+H]⁺.

Preparación de (1S,2R,5S)-8-(benciloxi)-3-fluoro-2,5-dimetil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida:

[0351] En un matraz de 50 mL, se disolvió (1S,2R,SS)-8-(benciloxi)-2,5-dimetil-3,7,9-trioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,3,4,5,7,9-hexahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (12 mg, 0,2 mmol) en DCM (2 mL). 0,2 mmol

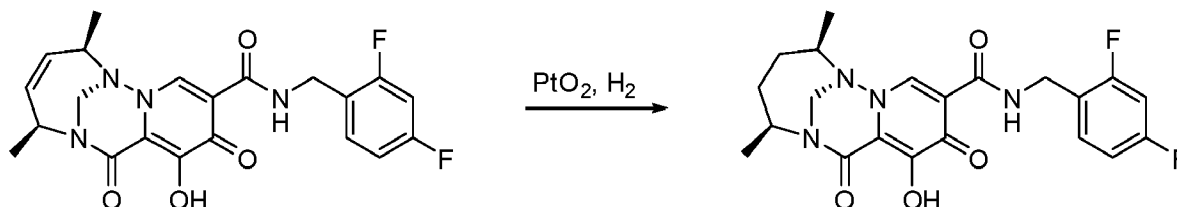
se disolvió en DCM (2 mL), después se enfrió a 0 °C en baño de agua helada. Se añadió trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminosulfuro (50% en tolueno, 2,7 M, 0,018 mL, 2 eq.) a la solución de reacción anterior. La mezcla se agitó a 0 °C y se calentó a temperatura ambiente durante 3 horas. La LC-MS mostró producto de eliminación y producto di-F. La reacción se extinguió añadiendo una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se concentró, y se purificó mediante HPLC preparativa, eluyendo 10-100% acetonitrilo (0,1% TFA) en agua (0,1% TFA) para dar (1S,2R,5S)-8-(benciloxi)-3-fluoro-2,5-dimetil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida. MS (*m/z*) 557.3 [M+H]⁺.

Preparación de (1S,2R, 5S)-3-fluoro-8-hidroxi-2,5-dimetil-7,9-dioxo-N-(2,4, 6-trifluorobencil)-2,5, 7,9-tetrahdvdo-1, 6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (C36):

[0352] (1S,2R,5S)-8-(benciloxi)-3-fluoro-2,5-dimetil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (6 mg) se disolvió en tolueno (0,2 mL) y se añadió ácido trifluoroacético (0,5 mL). La reacción se agitó a t.r. durante 2 horas. La reacción se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa, eluyendo 10-100% acetonitrilo (0,1% TFA) en agua (0,1% TFA) para dar el compuesto base. MS (*m/z*) 467.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, Acetonitrilo-d₃) δ 10.20 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 6.87 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 5.70 - 5.48 (m, 1H), 5.32 - 5.17 (m, 1H), 5.00 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.78 - 4.57 (m, 3H), 4.22 - 4.08 (m, 1H), 1.52 (dd, J = 6.9, 3.0 Hz, 3H), 1.37 (d, J = 7.2 Hz, 3H).

Ejemplo de Referencia 37: Preparación de (1S,2R,SS)-N-(2,4-difluorobencil)-8-hidroxi-2,5-dimetil-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9-hexahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (C37)

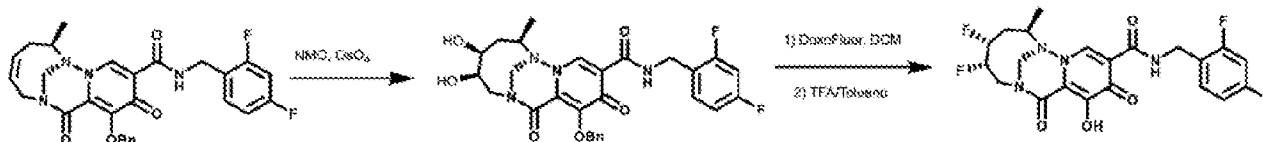
[0353]



[0354] A una solución de (1S,2R,5S)-N-(2,4-difluorobencil)-8-hidroxi-2,5-dimetil-7,9-dioxo-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (10.2 mg, 0,023 mmol) en EtOH (5 mL), se añadió PtO₂ (2 mg, 0,009 mmol). La reacción se agitó a rt bajo globo de H₂ durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celita, el filtrado se concentró y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa, eluyendo con acetonitrilo al 5-100% en agua para dar el producto deseado. MS (*m/z*): 433.11 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8.50 (s, 1H), 7.51 - 7.38 (m, 1H), 6.97 (q, J = 10.0, 9.5 Hz, 2H), 4.78 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 4.65 (s, 4H), 3.57 (s, 1H), 2.05 (dd, J = 15.0, 7.6 Hz, 1H), 1.82 (dd, J = 15.1, 9.4 Hz, 1H), 1.62 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 1.40 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.33 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

Ejemplo de Referencia 38: Preparación de (1S,2R,4R,SS)-N-(2,4-difluorobencil)-4,5-difluoro-9-hidroxi-2-metil-8,10-dioxo-3,4,5,6,8,10-hexahidro-2H-1,7-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazecina-11-carboxamida (C38):

[0355]



Etapa 1: Síntesis de (1S,2R,4S,5R)-9-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-4,5-dihidroxi-2-metil-8,10-dioxo-3,4,5,6,8,10-hexahidro-2H-1,7-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazecina-11-carboxamida (15A):

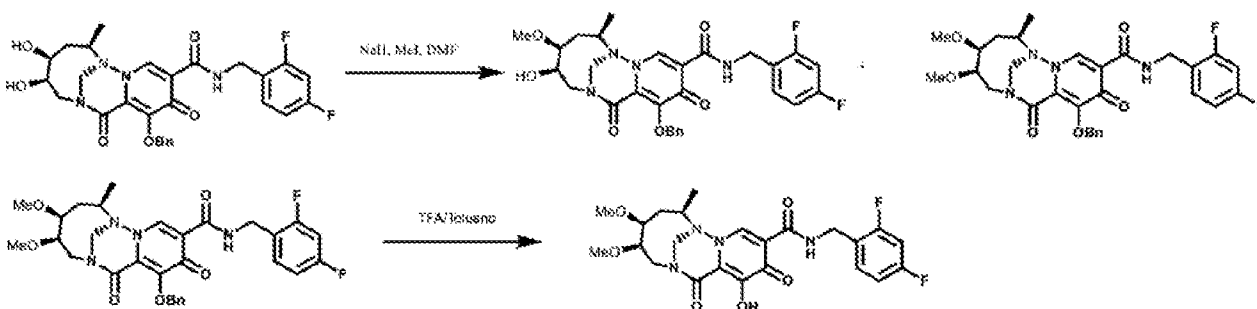
[0356] (1S,2R,Z)-9-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-2-metil-8,10-dioxo-3,6,8,10-tetrahidro-2H-1,7-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazecina-11-carboxamida (11A, 190 mg, 0,36 mmol) en 3 mL de acetona y 0,45 mL de agua se enfrió a 0 °C. Se añadió n-óxido de 4-metilmorfolina (50% en agua, 0,076 mL, 0,36 mmol) y tetróxido de osmio (2,5% en t-BuOH, 0,15 mL, 0,0014 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. Se añadió solución acuosa de sulfito sódico al 10 % (3 mL) a la reacción y se agitó durante 15 minutos. Se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con metanol en diclorometano para obtener el producto base. Ambos estereocentros hidroxi se asignaron arbitrariamente. MS (*m/z*) 555.300 [M+H]⁺.

Etap 2: Síntesis de (1S,2R,4R, 5S)-N-(2, 4-difluorobencil)-4,5-difluoro-9-hidroxi-2-metil-8,10-dioxo-3,4,5,6,8,10-hexahidro-2H-1,7-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazecina-11-carboxamida (C38):

[0357] (1S,2R,4S,5R)-9-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-4,5-dihidroxi-2-metil-8,10-dioxo-3,4,5,6,8,10-hexahidro-2H-1,7-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazecina-11-carboxamida (10 mg, 0.018 mmol) en diclorometano (2 mL) se enfrió a 0 °C bajo argón. Se añadió Deoxo-fluro (50 % en tolueno, 0,02 ml, 0,054 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante tres horas. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se enfrió en un baño de hielo/agua y se extinguió añadiendo gota a gota bicarbonato sódico acuoso saturado. La mezcla resultante se agitó durante 20 minutos, se añadió más bicarbonato sódico acuoso saturado hasta que dejó de burbujear. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó por RP-HPLC eluyendo con acetonitrilo/agua (con 01 % de TFA) para obtener (1S,2R,4R,5S)-9-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-4,5-difluoro-2-metil-8,10-dioxo-3,4,5,6,8,10-hexahidro-2H-1,7-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazecina-11-carboxamida que se disolvió en 0,5 ml de tolueno y 0,5 ml de TFA. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC eluyendo con acetonitrilo/agua (con 0,1% de TFA) para obtener el producto base. MS (*m/z*) 469.200 [*M*+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, Acetonitrilo-*d*₃) δ 10.32 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.43 (q, *J* = 9.1, 8.4 Hz, 1H), 7.00 - 6.95 (m, 2H), 4.82 (s, 2H), 4.69 (s, 0H), 4.60 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.37 (dq, *J* = 8.5, 4.4 Hz, 1H), 4.19 (dd, *J* = 14.2, 7.9 Hz, 1H), 3.45 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 3.39 - 3.31 (m, 1H), 2.29 - 2.06 (m, 2H), 1.20 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H).

Ejemplo de Referencia 39: Preparación de (1S,2R,4S,SR)-N-(2,4-difluorobencil)-9-hidroxi-4,5-dimetoxi-2-metil-8,10-dioxo-3,4,5,6,8,10-hexahidro-2H-1,7-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazecina-11-carboxamida (C39):

[0358]



Etap 1: Síntesis de (1S,2R, 4S, 5R)-9-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-5-hidroxi-4-metoxi-2-metil-8,10-dioxo-3,4,5,6,8,10-hexahidro-2H-1,7-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazecina-11-carboxamida y (1S,2R,4S,5R)-9-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-4,5-dimetoxi-2-metil-8,10-dioxo-3,4,5,6,8,10-hexahidro-2H-1,7-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazecina-11-carboxamida:

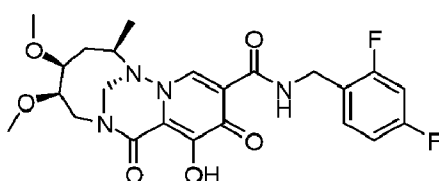
[0359] (1S,2R,4S,5R)-9-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-4,5-dihidroxi-2-metil-8,10-dioxo-3,4,5,6,8,10-hexahidro-2H-1,7-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazecina-11-carboxamida (40 mg, 0.072 mmol) se disolvió en 2 ml de DMF seca y se enfrió a 0 °C mediante baño de agua helada. Se añadió hidruro sódico (3,8 mg de 60 % en peso en aceite, 0,094 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Se añadió yodometano (0,0056 ml, 0,09 mmol), se agitó la mezcla a 0 °C durante 10 min, se extinguió la reacción con solución acuosa saturada de cloruro amónico y se extrajo con acetato de etilo tres veces. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución acuosa de cloruro de litio al 5% y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en hexano para obtener los productos base.

[0360] (1S,2R,4S,SR)-9-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-5-hidroxi-4-metoxi-2-metil-8,10-dioxo-3,4,5,6,8,10-hexahidro-2H-1,7-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazecina-11-carboxamida: (*m/z*): 569.300 [*M*+H]⁺.

[0361] (1S,2R,4S,5R)-9-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-4,5-dimetoxi-2-metil-8,10-dioxo-3,4,5,6,8,10-hexahidro-2H-1,7-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazecina-11-carboxamida: (*m/z*): 583.300 [*M*+H]⁺.

Etap 2: Síntesis de (1S,2R,4S,5R)-N-(2,4-difluorobencil)-9-hidroxi-4,5-dimetoxi-2-metil-8,10-dioxo-3,4,5,6,8,10-hexahidro-2H-1,7-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazecina-11-carboxamida (C39):

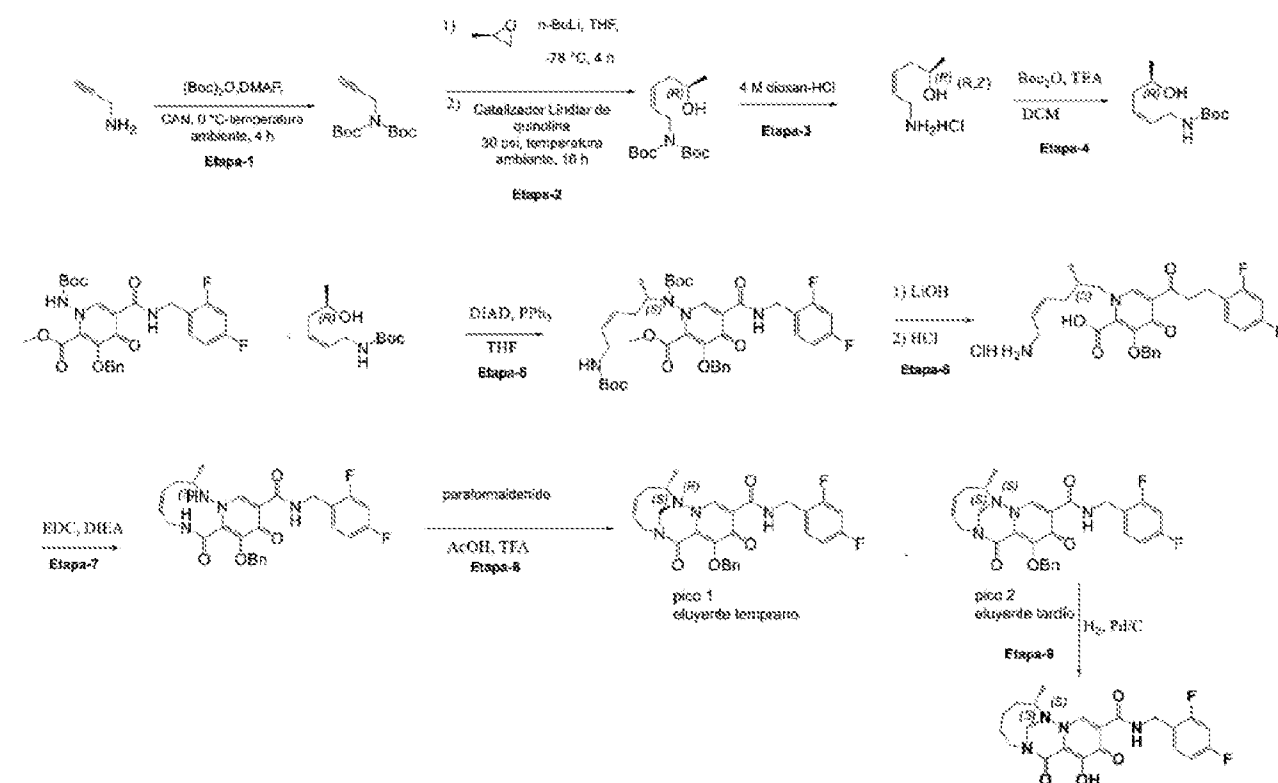
[0362]



[0363] (1S,2R,4S,5R)-9-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-4,5-dimetoxi-2-metil-8,10-dioxo-3,4,5,6,8,10-hexahidro-2H-1,7-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazecina-11-carboxamida (10 mg, 0.017 mmol) se disolvió en 0,5 ml de tolueno y 0,5 ml de TFA y se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC eluyendo con acetonitrilo/agua (con 0,1% de TFA) para obtener el producto base. MS (m/z) 493.200 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Acetonitrilo- d_3) δ 10.37 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.49 - 7.38 (m, 1H), 6.97 (ddt, $J = 14.4, 8.4, 3.0$ Hz, 2H), 4.81 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 4.59 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 3.79 (dd, $J = 7.0, 3.6$ Hz, 2H), 3.46 - 3.37 (m, 0H), 3.41 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 3.32 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 3.19 (d, $J = 33.1$ Hz, 1H), 3.20-3.08 (m, 1H), 2.18 (s, 1H), 1.94 (d, $J = 2.5$ Hz, 0H), 1.89 - 1.74 (m, 0H), 1.18 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H).

Ejemplo de Referencia 40: Preparación de (1S,2S)-N-(2,4-difluorobencil)-9-hidroxi-2-metil-8,10-dioxo-3,4,5,6,8,10-hexahidro-2H-1,7-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazecina-11-carboxamida (C40):

[0364]



Etapa 1: Síntesis de (terc-butoxicarbonil)(prop-2-yn-1-il)carbamato de terc-butilo:

[0365] A una solución agitada de prop-2-yn-1-amina (100 g, 181,65 mmol) en acetonitrilo (2 L) se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (991 g, 4541 mmol) seguido de DMAP (221,9 g, 181,65 mmol) en porciones a temperatura ambiente y después se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. Una vez completada la reacción, la mezcla se extinguió con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a presión reducida para obtener el compuesto bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en hexano para obtener el producto base como un líquido incoloro. MS (m/z): 256.31 $[M+H]^+$.

Etapa 2: Síntesis de (R,Z)-(terc-butoxicarbonil)(5-hidroxihex-2-en-1-il)carbamato de terc-butilo:

[0366] A una solución agitada de (terc-butoxicarbonil)(prop-2-yn-1-il)carbamato de terc-butilo (100 g, 390,6 mmol) en THF (1 L) se añadió n-BuLi (1,6 M en hexano, 244,14 ml, 390,6 mmol) gota a gota a -78 °C durante 30 minutos. A esto se añadió éterato de BF₃ (119,7 g, 390,6 mmol) seguido de una solución de (R)-2-metiloxirano (21,51 g, 390,6 mmol) en THF (0,5 L) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 4 h. Una vez completada, la mezcla de reacción se extinguió con solución saturada de cloruro amónico y agua. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con solución saturada de NaHCO₃ y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó para obtener bruto que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en hexano para obtener (R)-(terc-butoxicarbonil)(5-hidroxihex-2-en-1-il)carbamato de terc-butilo como líquido incoloro. Se tomaron 20 g (63,89 mmol), se cargaron en un aparato parr y se añadieron 400 ml de acetato de etilo. Se añadió catalizador Lindlar (4,4 g) en atmósfera inerte seguido de quinoleína y se hidrogenó a 30 Psi a temperatura ambiente

durante 16 h. Una vez completada, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celita. La almohadilla de celita se lavó con acetato de etilo. El filtrado se lavó con HCl 1 N y se concentró a presión reducida para obtener el bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en hexano para obtener el producto base. MS (m/z): 316.29 [M+H]⁺.

Etapas 3: Síntesis de clorhidrato de (R,Z)-6-aminohe-4-en-2-ol:

[0367] Se agitó a temperatura ambiente durante 1 h una solución de (R,Z)-(terc-butoxicarbonil)(5-hidroxihex-2-en-1-il)carbamato de terc-butilo (14 g, 44,44 mmol) y HCl 4 M en dioxano (210 ml). Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el bruto se lavó con éter dietílico, se filtró y se secó al vacío para obtener el producto base. MS (m/z): 116.3 [M+H]⁺.

Etapas 4: Síntesis de (R,Z)-(5-hidroxihex-2-en-1-il)carbamato de terc-butilo:

[0368] A una solución agitada de clorhidrato de (R,Z)-6-aminohe-4-en-2-ol (2 g, 13,2 mmol) en 30 ml de DCM se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (4,3 g, 19,8 mmol) seguido de trietilamina (5,52 ml, 39,6 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante una noche y se concentró hasta sequedad. El compuesto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en hexano para obtener el producto base. ¹H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 5.59 (dq, J = 10.4, 5.4 Hz, 2H), 4.67 (s, 1H), 3.94 - 3.78 (m, 2H), 3.71 (dd, J = 15.0, 5.0 Hz, 1H), 2.44 - 2.18 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.25 (d, J = 6.3 Hz, 3H).

Etapas 5: Síntesis de (S,Z)-3-(benciloxi)-1-((terc-butoxicarbonil)6-((terc-butoxicarbonil)amino)hex-4-en-2-il)amino)-5-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-2-carboxilato de metilo (26E):

[0369] Preparado de manera similar al (R)-3-(benzoiloxi)-1-((terc-butoxicarbonil)(pent-4-en-2-il)amino)-4-oxo-5-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-1,4-dihidropiridin-2-carboxilato de metilo (7A) utilizando 3-(benzoiloxi)-1-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-2-carboxilato y (R,Z)-(5-hidroxihex-2-en-1-il)carbamato de terc-butilo en lugar de 3-(benciloxi)-1-((terc-butoxicarbonil)amino)-4-oxo-5-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-1,4-dihidropiridin-2-carboxilato y (2S)-pent-4-en-2-ol. MS (m/z): 741.400 [M+H]⁺.

Etapas 6: Síntesis del clorhidrato de ácido (S,Z)-1-((6-aminohe-4-en-2-il)amino)-3-(benciloxi)-5-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-2-carboxílico (26F):

[0370] A una solución de (S,Z)-3-(benciloxi)-1-((terc-butoxicarbonil)6-((terc-butoxicarbonil)amino)hex-4-en-2-il)amino)-5-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-2-carboxilato de metilo (5,4 g, 7,29 mmol) en 140 ml de THF/MeOH/H₂O (3/2/1) se añadió hidróxido de litio (698 mg, 29,2 mmol). 4 g, 7,29 mmol) en 140 ml de THF/MeOH/H₂O (3/2/1) se añadió hidróxido de litio (698 mg, 29,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 2 horas. La LCMS mostró una alta conversión al ácido carboxílico. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se acidificó a pH~4 con HCl 1 N. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para obtener ácido (S,Z)-3-(benciloxi)-1-((terc-butoxicarbonil)6-((terc-butoxicarbonil)amino)hex-4-en-2-il)amino)-5-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-2-carboxílico disuelto en 50 ml de DCM, tratado con HCl 4 N en 1,4-dioxano (7,3 mL) a temperatura ambiente. 3 mL) a temperatura ambiente durante una noche y se concentró hasta sequedad. Se secó al alto vacío para obtener el producto base. MS (m/z): 527.300 [M+H]⁺.

Etapas 7: Síntesis de (S,Z)-9-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-2-metil-8,10-dioxo-2,3,6,7,8,10- hexahidro-1H-pirido[1,2-b][1,2,5]triazecina-11-carboxamida:

[0371] El clorhidrato de ácido (S,Z)-1-((6-aminohe-4-en-2-il)amino)-3-(benciloxi)-5-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-2-carboxílico (5,29 g, 8,8 mmol) se disolvió en 500 ml de DCM. Se añadió EDCI-HCl (2,5 g, 13,2 mmol), HOAt (1,8 g, 13,2 mmol) seguido de N,N-diisopropiletilamina (7,69 ml, 44,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexano para obtener el producto base. MS (m/z): 509.300 [M+H]⁺.

Etapas 8: Síntesis de (1R,2S,Z)-9-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-2-metil-8,10-dioxo-3,6,8,10- tetrahidro-2H-1,7-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazecina-11-carboxamida (26H) y (1S,2S,Z)-9-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-2-metil-8,10-dioxo-3,6,8,10-tetrahidro-2H-1,7-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazecina-11-carboxamida:

[0372] Preparado de manera similar a (1S,2R,6S)-9-hidroxi-2,6-dimetil-8,10-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)3,4,5,6,8,11,2,5]triazecina-11-carboxamida,10-hexahidro-2H-1,7-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazecina-11-carboxamida (7F) utilizando (S,Z)-9-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-2-metil-8,10-dioxo-2,3,6,7,8,10-hexahidro-1H-pirido[1,2-b][1,2,5]triazecina-11-carboxamida instead of (2R,6S,Z)-9-(benciloxi)-2,6-dimetil-8,10-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,3,6,7,8,10-hexahidro-1H-pirido[1,2-b][1,2,5]triazecina-11-carboxamida (7E). Tras cromatografía en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en hexano se obtuvieron dos productos: Pico 1: (1R,2S,Z)-9-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-2-metil-8,10-dioxo-3,6,8,10-tetrahidro-2H-1,7-metanopirido[1,2-

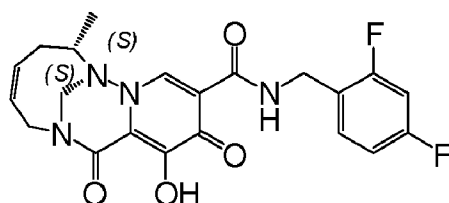
b][1,2,5]triazecina-11-carboxamida: MS (m/z): 521.300 [M+H]⁺.
 Pico 2: (1S,2S,Z)-9-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-2-metil-8,10-dioxo-3,6,8,10-tetrahidro-2H-1,7-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazecina-11-carboxamida: MS (m/z): 521.300 [M+H]⁺.

5 **Etapla 9: Síntesis de (1S,2S)-N-(2,4-difluorobencil)-9-hidroxi-2-metil-8,10-dioxo-3,4,5,6,8,10-hexahidro-2H-1,7-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazecina-11-carboxamida (C40):**

10 **[0373]** Preparado de manera similar a (1S,2R,6S)-9-hidroxi-2,6-dimetil-8,10-dioxo-N-(2,4,6 trifluorobencil)-3,4,5,6,8,10-hexahidro-2H-1,7-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazecina-11 carboxamida (C8) utilizando (1S,2S,Z)-9-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-2-metil-8,10-dioxo-3,6,8,10-tetrahidro-2H-1,7-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazecina-11-carboxamida instead of (2R,6S,Z)-9-(benciloxi)-2,6-dimetil-8,10-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil) 3,6,8,10-tetrahidro-2H-1,7-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazecina-11-carboxamida (7F). MS (m/z): 433.200 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, Acetonitrilo-*d*₃) δ 11.45 (s, 1H), 10.40 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.49 - 7.38 (m, 1H), 7.04 - 6.91 (m, 2H), 5.12 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 4.80 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 4.59 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 4.21 (dt, *J* = 13.8, 4.7 Hz, 1H), 3.57 (p, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.02 (ddd, *J* = 14.1, 10.1, 4.2 Hz, 1H), 1.97 (p, *J* = 2.5 Hz, 3H), 1.84 - 1.70 (m, 1H), 1.71 - 1.54 (m, 2H), 1.50 - 1.25 (m, 1H), 1.12 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H).

Ejemplo 41: Preparación de (1S,2S,Z)-N-(2,4-difluorobencil)-9-hidroxi-2-metil-8,10-dioxo-3,6,8,10-tetrahidro-2H-1,7-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazecina-11-carboxamida (C41):

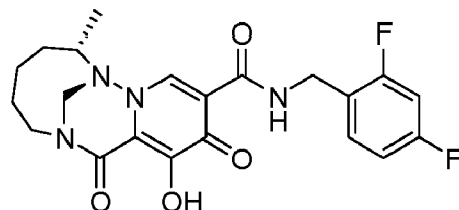
20 **[0374]**



30 **[0375]** Preparado de manera similar a (2R,6S,Z)-9-hidroxi-2,6-dimetil-8,10-dioxo-N-(2,4,6 trifluorobencil)-3,6,8,10-tetrahidro-2H-1,7-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazecina-11 carboxamida (C7) utilizando (1S,2S,Z)-9-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-2-metil-8,10-dioxo-3,6,8,10-tetrahidro-2H-1,7-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazecina-11-carboxamida instead of (1S,2R,6S,Z)-9-(benciloxi)-2,6-dimetil-8,10-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil) 3,6,8,10-tetrahidro-2H-1,7-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazecina-11-carboxamida (7F). MS (m/z): 431.200 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, Acetonitrilo-*d*₃) δ 10.37 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.50 - 7.39 (m, 1H), 6.97 (ddt, *J* = 12.9, 8.4, 3.0 Hz, 2H), 5.89 - 5.77 (m, 1H), 5.62 (ddt, *J* = 11.8, 4.3, 1.8 Hz, 1H), 5.14 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 4.94 (d, *J* = 18.1 Hz, 1H), 4.68 - 4.57 (m, 3H), 3.55 - 3.38 (m, 2H), 2.26 (dt, *J* = 16.1, 8.4 Hz, 1H), 1.97 - 1.86 (m, 1H), 1.15 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H).

40 **Ejemplo de Referencia 42: Preparación de (1R,2S)-N-(2,4-difluorobencil)-9-hidroxi-2-metil-8,10-dioxo-3,4,5,6,8,10-hexahidro-2H-1,7-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazecina-11-carboxamida (C42):**

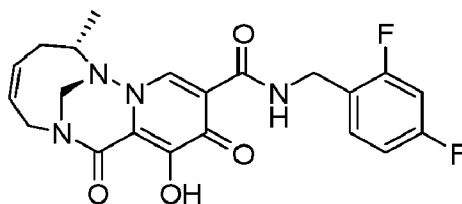
[0376]



55 **[0377]** Preparado de manera similar a (1S,2R,6S)-9-hidroxi-2,6-dimetil-8,10-dioxo-N-(2,4,6 trifluorobencil)-3,4,5,6,8,10-hexahidro-2H-1,7-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazecina-11 carboxamida (C8) utilizando (1R,2S,Z)-9-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-2-metil-8,10-dioxo-3,6,8,10-tetrahidro-2H-1,7-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazecina-11-carboxamida instead of (2R,6S,Z)-9-(benciloxi)-2,6-dimetil-8,10-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil) 3,6,8,10-tetrahidro-2H-1,7-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazecina-11-carboxamida (7F). MS (m/z): 433.200 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, Acetonitrilo-*d*₃) δ 10.38 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.44 (td, *J* = 9.2, 8.8, 6.5 Hz, 1H), 7.03 - 6.91 (m, 2H), 4.86 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 4.78 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 4.60 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 4.15 (ddd, *J* = 14.1, 7.4, 5.2 Hz, 1H), 3.14 - 3.02 (m, 2H), 1.96 - 1.91 (m, 1H), 1.77 (dd, *J* = 16.7, 7.1 Hz, 1H), 1.71 - 1.57 (m, 1H), 1.45 (q, *J* = 10.3 Hz, 2H), 1.17 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H).

Ejemplo 43: Preparación de (1R,2S,Z)-N-(2,4-difluorobencil)-9-hidroxi-2-metil-8,10-dioxo-3,6,8,10-tetrahidro-2H-1,7-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazecina-11-carboxamida (C43):

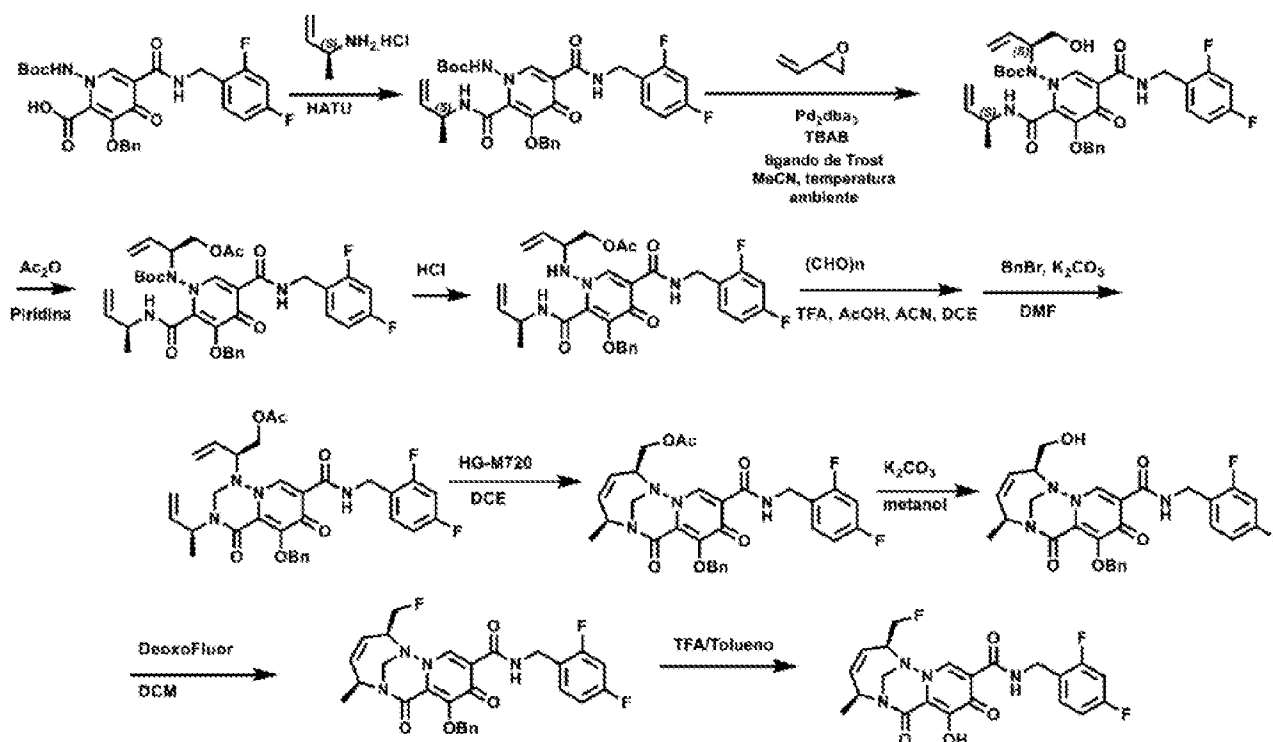
[0378]



[0379] Preparado de manera similar a (2R,6S,Z)-9-hidroxi-2,6-dimetil-8,10-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-3,6,8,10-tetrahidro-2H-1,7-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazecina-11-carboxamida (C7) utilizando (1R,2S,Z)-9-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-2-metil-8,10-dioxo-3,6,8,10-tetrahidro-2H-1,7-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazecina-11-carboxamida instead of (2R,6S,Z)-9-(benciloxi)-2,6-dimetil-8,10-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-3,6,8,10-tetrahidro-2H-1,7-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazecina-11-carboxamida (7F). MS (m/z): 431.200 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, Acetonitrilo-*d*₃) δ 10.41 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.44 (td, *J* = 8.8, 6.5 Hz, 1H), 6.97 (ddt, *J* = 10.8, 8.2, 3.0 Hz, 2H), 5.79 - 5.63 (m, 2H), 5.00 - 4.88 (m, 2H), 4.69 - 4.57 (m, 3H), 3.61 (p, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.58 - 3.48 (m, 1H), 2.42 (dd, *J* = 15.5, 7.1 Hz, 1H), 2.10 (ddd, *J* = 14.7, 8.4, 5.5 Hz, 1H), 1.29 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H).

Ejemplo 44: Preparación de (2S,SS)-N-(2,4-difluorobencil)-2-(fluorometil)-8-hidroxi-5-metil-7,9-dioxo-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (C44):

[0380]



Síntesis del ácido 3-(benciloxi)-1-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-2-carboxílico:

[0381] Preparado de manera similar al ácido 3-(benciloxi)-1-((terc-butoxicarbonil)amino)-4-oxo-5-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-1,4-dihidropiridin-2-carboxílico (12) del ejemplo 6 usando 3-(benciloxi)-1-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-2-carboxilato de metilo en lugar de 3-(benciloxi)-1-((terc-butoxicarbonil)amino)-4-oxo-5-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-1,4-dihidropiridin-2-carboxilato de metilo. MS (m/z): 530.200[M+H]⁺.

Síntesis de (S)-(3-(benciloxi)-2-(but-3-en-2-ilcarbamoil)-5-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-4-oxopiridin-1(4H)-il)carbamato de terc-butilo:

[0382] Una mezcla de reacción de ácido 3-(benzoiloxi)-1-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-2-carboxílico (200 mg, 0,378 mmol) e hidrocloreto de (2S)-but-3-en-2-amina (61 mg, 0,567 mmol) y

HATU (172 mg, 0,453 mmol). 378 mmol), clorhidrato de (2S)-but-3-en-2-amina (61 mg, 0,567 mmol), HATU (172 mg, 0,453 mmol) y HOAt (61,7 mg, 0,453 mmol) en 10 ml de DMF se enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota DIPEA (0,2 ml, 1,13 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar durante 10 minutos y luego se vertió en agua. Se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa de cloruro de litio al 5 % y salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice. MS (*m/z*) 583.300 [M+H]⁺.

Síntesis de (3-(benciloxi)-2-(((S)-but-3-en-2-il)carbamoil)-5-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-4-oxopiridin-1(4H)-il)((S)-1-hidroxibut-3-en-2-il)carbamoilato de terc-butilo:

[0383] El (S)-3-(benciloxi)-2-(but-3-en-2-ilcarbamoil)-5-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-4-oxopiridin-1(4H)-il)carbamoilato de terc-butilo (430 mg, 0,738 mmol) y el bromuro de tetrabutilamonio (476 mg, 1,48 mmol) se cargaron en un matraz de fondo redondo. 48 mmol) se cargó en un matraz de fondo redondo y después se añadió acetonitrilo (20 ml, desgasificado inmediatamente antes de su uso mediante burbujeo a través de argón) seguido del ligando (R,R)-DACH naftil Trost (58,4 mg, 0,0738 mmol) y el aducto tris(dibencilideneacetona)dipaladio-cloroformo (22,9 mg, 0,0221 mmol). La solución se agitó bajo argón a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se añadió monóxido de butadieno (0,149 ml, 1,85 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró in vacuo y se purificó por cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo en hexano para obtener el producto base. MS (*m/z*) 653.300 [M+H]⁺.

Síntesis de acetato de (S)-2-((3-(benciloxi)-2-(((S)-but-3-en-2-il)carbamoil)-5-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-4-oxopiridin-1(4H)-il)(terc-butoxicarbonil)amino)but-3-en-1-il:

[0384] El (S)-3-(benciloxi)-2-(((S)-but-3-en-2-il)carbamoil)-5-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-4-oxopiridin-1(4H)-il)((S)-1-hidroxibut-3-en-2-il)carbamoilato de terc-butilo (280 mg, 0,429 mmol) se disolvió en 14 ml de piridina. Se añadió DMAP (105 mg, 0,858 mmol) y anhídrido acético (0,40 ml, 4,29 mmol). La reacción se calentó a 60 °C durante 2 días, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró hasta sequedad. La mezcla de reacción se particionó entre acetato de etilo y HCl 1 N, se lavó la fase orgánica con más HCl 1 N, después NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera. Secar la fase orgánica sobre MgSO₄, filtrar y concentrar al vacío. Se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en hexano para obtener el producto base. MS (*m/z*) 695.400 [M+H]⁺.

Síntesis de acetato de (S)-2-((3-(benciloxi)-2-(((S)-but-3-en-2-il)carbamoil)-5-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-4-oxopiridin-1(4H)-il)amino)but-3-en-1-il:

[0385] Se disolvió acetato de (S)-2-((3-(benziloiloxi)-2-(((S)-but-3-en-2-il)carbamoil)-5-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-4-oxopiridin-1(4H)-il)(terc-butoxicarbonil)amino)but-3-en-1-il (202 mg, 0,29 mmol) en 4 ml de DCM. 29 mmol) se disolvió en 4 ml de DCM, al que se añadió cloruro de hidrógeno, solución 4,0 M en 1,4-dioxano (0,73 ml, 2,9 mmol). Se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se secó al alto vacío para obtener el producto base. MS (*m/z*) 595.300 [M+H]⁺.

Síntesis de (S)-2-(5-(benciloxi)-3-((S)-but-3-en-2-il)-7-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirido[2,1-f][1,2,4]triazin-1-il)but-3-en-1-il acetato:

[0386] Preparado de forma similar a 5-(benciloxi)-3-((S)-but-3-en-2-il)-1-(but-3-en-2-il)-4,6-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirido[2,1-f][1,2,4]triazina-7-carboxamida en el ejemplo 24 utilizando (S)-2-((3-(benciloxi)-2-((S)-but-3-en-2-il)carbamoil)-5-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-4-oxopiridin-1(4H)-il)amino)but-3-en-1-il acetato en lugar de 3-(benciloxi)-N2-((S)-but-3-en-2-il)-1-(but-3-en-2-ilamino)-4-oxo-N5-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4-dihidropiridin-2,5-dicarboxamida. MS (*m/z*) 607.300 [M+H]⁺.

Síntesis de ((2S,5S)-8-(benciloxi)-10-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-5-metil-7,9-dioxo-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonin-2-il)acetato de metilo:

[0387] Preparado de manera similar a (1R,2R,5S)-8-(benziloiloxi)-2,5-dimetil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,5,7,9-tetrahidro-16-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida en el ejemplo 24 utilizando (S)-2-(5-(benciloxi)-3-((S)-but-3-en-2-il)-7-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirido[2,1-f][1,2,4]triazin-1-il)but-3-en-1-il acetate instead of 5-(benciloxi)-3-((S)-but-3-en-2-il)-1-(but-3-en-2-il)-4,6-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirido[2,1-f][1,2,4]triazina-7-carboxamida. MS (*m/z*) 579.300 [M+H]⁺.

Síntesis de (2S,5S)-8-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-2-(hidroximetil)-5-metil-7,9-dioxo-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida:

[0388] ((2S,5S)-8-(benciloxi)-10-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-5-metil-7,9-dioxo-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonin-2-il)acetato de metilo (46 mg, 0,79 mmol) se disolvió en 2 ml de metanol. Se añadió carbonato potásico (22 mg, 0,16 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y después se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró hasta sequedad para obtener el producto base. MS (*m/z*) 537.300 [M+H]⁺.

Síntesis de (2S, 5S)-8-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-2-(fluorometil)-5-metil-7,9-dioxo-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida:

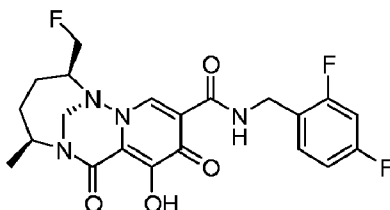
[0389] (2S,SS)-8-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-2-(hidroximetil)-5-metil-7,9-dioxo-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (xxH, 15 mg, 0.028 mmol) en DCM (2 mL) se enfrió a 0 °C bajo argón. a ello se añadió Deoxo-fluro (50 % en tolueno, 0,031 ml, 0,084 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, se enfrió en un baño de hielo/agua y se extinguió añadiendo gota a gota NaHCO₃ acuoso saturado. La mezcla resultante se agitó durante 20 min, se añadió más NaHCO₃ acuoso saturado y se agitó durante 10 min hasta que dejó de burbujear. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexano para obtener el producto base. MS (*m/z*) 539.200[M+H]⁺.

Síntesis de (2S,5S)-N-(2,4-difluorobencil)-2-(fluorometil)-8-hidroxi-5-metil-7,9-dioxo-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (C44):

[0390] (2S,SS)-8-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-2-(fluorometil)-5-metil-7,9-dioxo-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (11 mg, 0.02 mmol) se disolvió en 0,5 ml de tolueno y 0,5 ml de TFA y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC eluyendo con acetonitrilo/agua (con 0,1% de TFA) para obtener el producto base. MS (*m/z*) 449.200[M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, Acetonitrilo-*d*₃) δ 10.19 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.44 (td, *J* = 9.2, 8.7, 6.4 Hz, 1H), 6.97 (ddt, *J* = 11.1, 8.5, 3.0 Hz, 2H), 5.83 (dt, *J* = 11.8, 2.7 Hz, 1H), 5.39 (ddt, *J* = 14.5, 12.0, 2.9 Hz, 2H), 4.96 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 4.70 - 4.57 (m, 4H), 4.52 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.10 (ddq, *J* = 20.0, 5.7, 2.9 Hz, 1H), 1.36 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H).

Ejemplo de Referencia 45: Preparación de (1S,2S,SS)-N-(2,4-difluorobencil)-2-(fluorometil)-8-hidroxi-5-metil-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9-hexahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (C45):

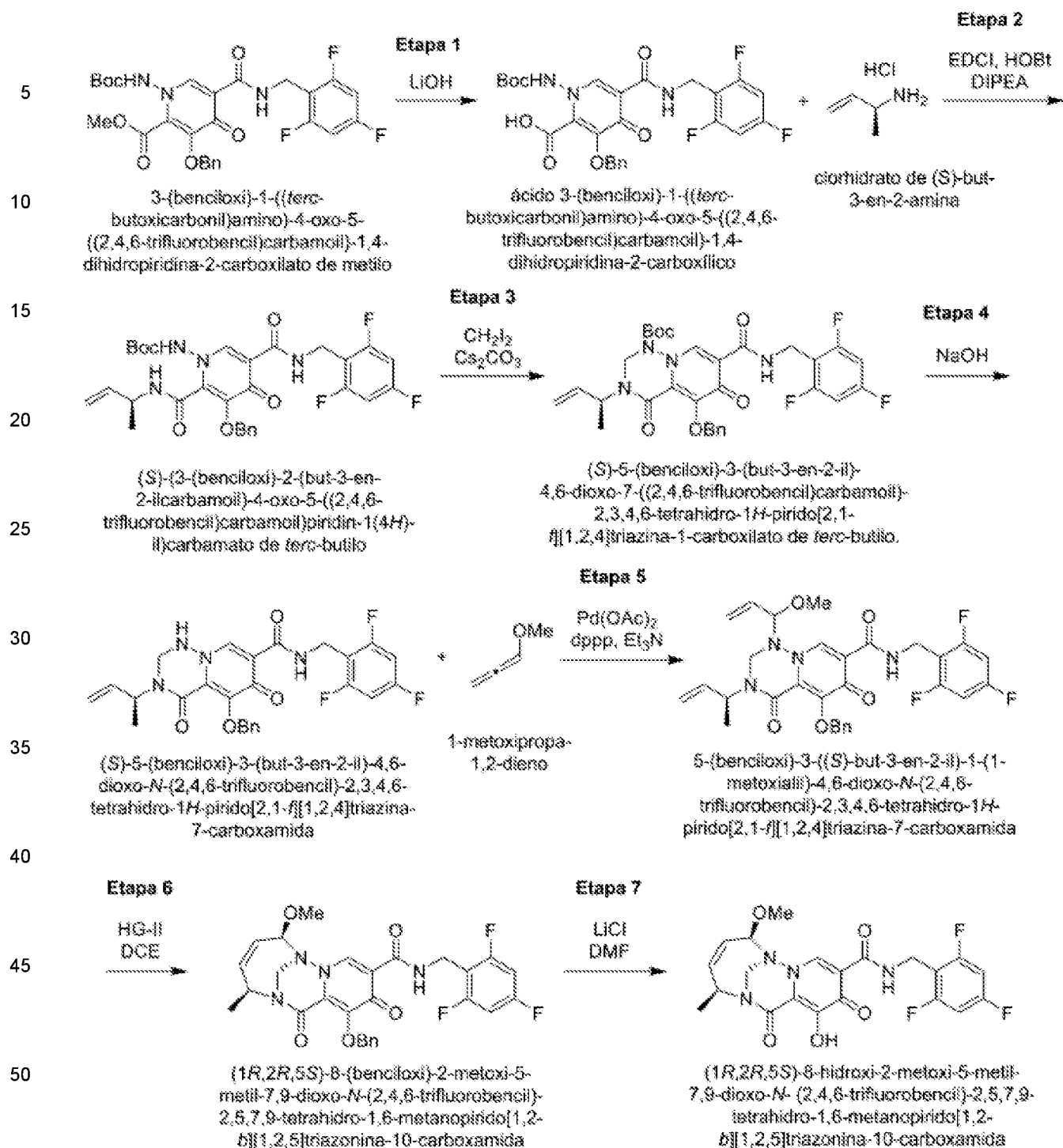
[0391]



[0392] (1S,2S,5S)-8-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-2-(fluorometil)-5-metil-7,9-dioxo-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (10 mg, 0.19 mmol) se disolvió en 3 ml de etanol y 3 ml de acetato de etilo, y se roció bajo atmósfera de argón. Se añadió paladio sobre carbono (10% en peso, húmedo) E101 NE/W (2 mg) y se roció la mezcla bajo una atmósfera de hidrógeno (1 atm, globo). La mezcla se agitó enérgicamente durante una hora y luego se roció bajo atmósfera de argón. Se filtró a través de una almohadilla de Celite®. La Celite® se lavó con etanol absoluto y el filtrado se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó por RP-HPLC para obtener el producto base. MS (*m/z*) 451.200[M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, Acetonitrilo-*d*₃) δ 10.31 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.44 (td, *J* = 9.2, 8.7, 6.3 Hz, 1H), 7.03 - 6.91 (m, 2H), 5.05 - 4.26 (m, 7H), 3.62 - 3.51 (m, 1H), 2.13 - 2.00 (m, 1H), 1.84 (ddd, *J* = 15.6, 8.0, 4.1 Hz, 1H), 1.77 - 1.57 (m, 2H), 1.26 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

Ejemplo 46: Preparación de (1R,2R,5S)-8-hidroxi-2-metoxi-5-metil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (C46):

[0393]



Etapa 1: Síntesis del ácido 3-(benciloxi)-1-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-4-oxo-5-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-1,4-dihidropiridin-2-carboxílico:

[0394] A una suspensión de 3-(benzoiloxi)-1-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-4-oxo-5-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-1,4-dihidropiridin-2-carboxilato de metilo (10,0 g, 17,8 mmol, 8 mmol, 1 equiv.), preparado según el Ejemplo 24, etapa 3, en metanol (200 mL) y agua (100 mL) se añadió hidróxido de litio monohidratado (5,979 g, 142 mmol, 8 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 18 h, se diluyó con agua y se acidificó con HCl 1 N (aq). La suspensión se extrajo con EtOAc (2x) y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para obtener ácido 3-(benciloxi)-1-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-4-oxo-5-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-1,4-dihidropiridin-2-carboxílico. MS (*m/z*) 547.82 [*M*+*H*]⁺.

Etapas 2: Síntesis de (S)-(3-(benciloxi)-2-(but-3-en-2-ilcarbamoyl)-4-oxo-5-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoyl)piridin-1(4H)-**il)carbamato de terc-butilo:**

[0395] A una disolución de ácido 3-(benciloxi)-1-((terc-butoxicarbonil)amino)-4-oxo-5-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoyl)-1,4-dihidropiridin-2-carboxílico (6,00 g, 11,0 mmol, 1 equiv.), clorhidrato de (S)-but-3-en-2-amina (1,769 g, 16,4 mmol, 1,5 equiv.), y HOBt (2,221 g, 16,4 mmol, 1,5 equiv.) en CH₂Cl₂ (120 mL). 769 g, 16,4 mmol, 1,5 equiv.), y HOBt (2,221 g, 16,4 mmol, 1,5 equiv.) en CH₂Cl₂ (120 mL) a 0 °C se añadió DIPEA (9,54 mL, 54,8 mmol, 5 equiv.) y EDCI (3,151 g, 16,4 mmol, 1,5 equiv.). La mezcla de reacción se calentó hasta rt y se dejó agitar durante 18 h. La mezcla de reacción se extinguió con agua y HCl 1 M y se extrajo con CH₂Cl₂ (3x). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna (0-100% EtOAc/hexanos) y se concentró para obtener (S)-(3-(benciloxi)-2-(but-3-en-2-ilcarbamoyl)-4-oxo-5-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoyl)piridin-1(4H)-il)carbamato de terc-butilo. MS (*m/z*) 600.90 [M+H]⁺.

Etapas 3: Síntesis de (S)-5-(benciloxi)-3-(but-3-en-2-il)-4,6-dioxo-7-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoyl)-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirido[2,1-f][1,2,4]triazina-1-carboxilato de terc-butilo:

[0396] A una suspensión de (S)-(3-(benciloxi)-2-(but-3-en-2-ilcarbamoyl)-4-oxo-5-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoyl)piridin-1(4H)-il)carbamato de terc-butilo (2,20 g, 3,66 mmol, 1 equiv.) y carbonato de cesio (4,77 g, 14,7 mmol, 4 equiv.) en MeCN (55 mL) se añadió diiodometano (0,59 mL, 7,33 mmol, 2 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 8 h y se extinguió con NH₄Cl (aq). La mezcla se extrajo con EtOAc (2x) y la fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (0-100% EtOAc/hexanos) para obtener (S)-5-(benciloxi)-3-(but-3-en-2-il)-4,6-dioxo-7-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoyl)-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirido[2,1-f][1,2,4]triazina-1-carboxilato de terc-butilo. MS (*m/z*) 612.79 [M+H]⁺.

Etapas 4: Síntesis de (S)-5-(benciloxi)-3-(but-3-en-2-il)-4,6-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirido[2,1-f][1,2,4]triazina-7-carboxamida:

[0397] A una disolución de (S)-5-(benciloxi)-3-(but-3-en-2-il)-4,6-dioxo-7-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoyl)-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirido[2,1-f][1,2,4]triazina-1-carboxilato de terc-butilo (2,00 g de 3,26 mmol, 1 equiv.) en metanol (55 mL) se añadió NaOH acuoso 2 N (2,45 mL, 4,90 mmol, 1,5 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a 40 °C durante 1 h, se extinguió con solución de ácido cítrico al 10% y se diluyó con CH₂Cl₂. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂. La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se suspendió en 1: 1 EtOAc/hexanos y el precipitado se recogió por filtración para obtener (S)-5-(benciloxi)-3-(but-3-en-2-il)-4,6-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirido[2,1-f][1,2,4]triazina-7-carboxamida. MS (*m/z*) 512.96 [M+H]⁺.

Etapas 5: Síntesis de 5-(benciloxi)-3-((S)-but-3-en-2-il)-1-(1-metoxialil)-4,6-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirido[2,1-f][1,2,4]triazina-7-carboxamida:

[0398] A una solución de (S)-5-(benciloxi)-3-(but-3-en-2-il)-4,6-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirido[2,1-f][1,2,4]triazina-7-carboxamida (0.122 g, 0,237 mmol, 1 equiv.) en acetonitrilo (5 mL) se añadió Pd(OAc)₂ (0.0027 g, 0,012 mmol, 0,05 equiv.), 1,3-bis(difenilfosfino)propano (dppp) (0,0049 g, 0,012 mmol, 0,05 equiv.), trietilamina (0,050 mL, 0,356 mmol, 1,5 equiv.) y metoxialeno (0,100 mL, 1,19 mmol, 5 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 20 min. Se añadieron agua y salmuera y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2x). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (0-100% EtOAc/hexanos) para proporcionar 5-(benciloxi)-3-((S)-but-3-en-2-il)-1-(1-metoxialil)-4,6-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirido[2,1-f][1,2,4]triazina-7-carboxamida. MS (*m/z*) 583.00 [M+H]⁺.

Etapas 6: Síntesis de (1R,2R,5S)-8-(benciloxi)-2-metoxi-5-metil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida:

[0399] A una solución de 5-(benciloxi)-3-((S)-but-3-en-2-il)-1-(1-metoxialil)-4,6-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirido[2,1-f][1,2,4]triazina-7-carboxamida (0.112 g, 0,192 mmol, 1 equiv.) en 1,2-dicloroetano (5 mL) se añadió catalizador Hoveyda-Grubbs II (0,024 g, 0,038 mmol, 0,2 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 24 h y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna, Gemini 10μ C18 110A, AXI/; 250 x 21,2 mm) eluyendo 5-100% acetonitrilo (0,1% TFA) en agua (0,1% TFA) durante 20 minutos. Las fracciones combinadas se liofilizaron para obtener (1R,2R,5S)-8-(benciloxi)-2-metoxi-5-metil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida. MS (*m/z*) 554.98.

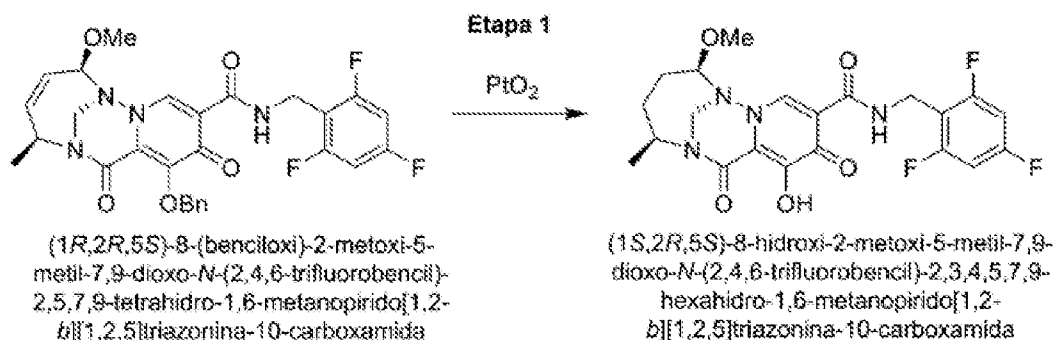
Etapas 7: Síntesis de (1R,2R,5S)-8-hidroxi-2-metoxi-5-metil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (C46):

[0400] A una solución de (1R,2R,5S)-8-(benciloxi)-2-metoxi-5-metil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (0.0455 g, 0,0821 mmol, 1 equiv.) en DMF (2 mL) se añadió cloruro de litio (0,0348 g, 0,821 mmol, 10 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 1 h y se filtró. El filtrado se purificó por HPLC preparativa (columna, Gemini 10μ C18 110A, AXI/; 250 x 21,2 mm) eluyendo 5-100% acetonitrilo (0,1% TFA) en agua (0,1% TFA) durante 20 minutos. Las fracciones combinadas se liofilizaron para obtener

(1R,2R,5S)-8-hidroxi-2-metoxi-5-metil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida. MS (*m/z*) 465.02 [*M*+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.31 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.20 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.76 (dt, *J* = 12.1, 2.3 Hz, 1H), 5.55 (dt, *J* = 12.0, 2.4 Hz, 1H), 5.29 - 5.17 (m, 2H), 5.06 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 4.75 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 4.57 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.39 (s, 3H), 1.28 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -109.25 (ddd, *J* = 15.5, 9.3, 6.2 Hz), -112.45 - -112.69 (m).

Ejemplo de Referencia 47: Preparación de (1R,2R,5S)-8-hidroxi-2-metoxi-5-metil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,3,4,5,7,9-hexahidro-1,6-metanopirido [1,2-b] [1,2,5]triazonina-10-carboxamida (C47):

[0401]

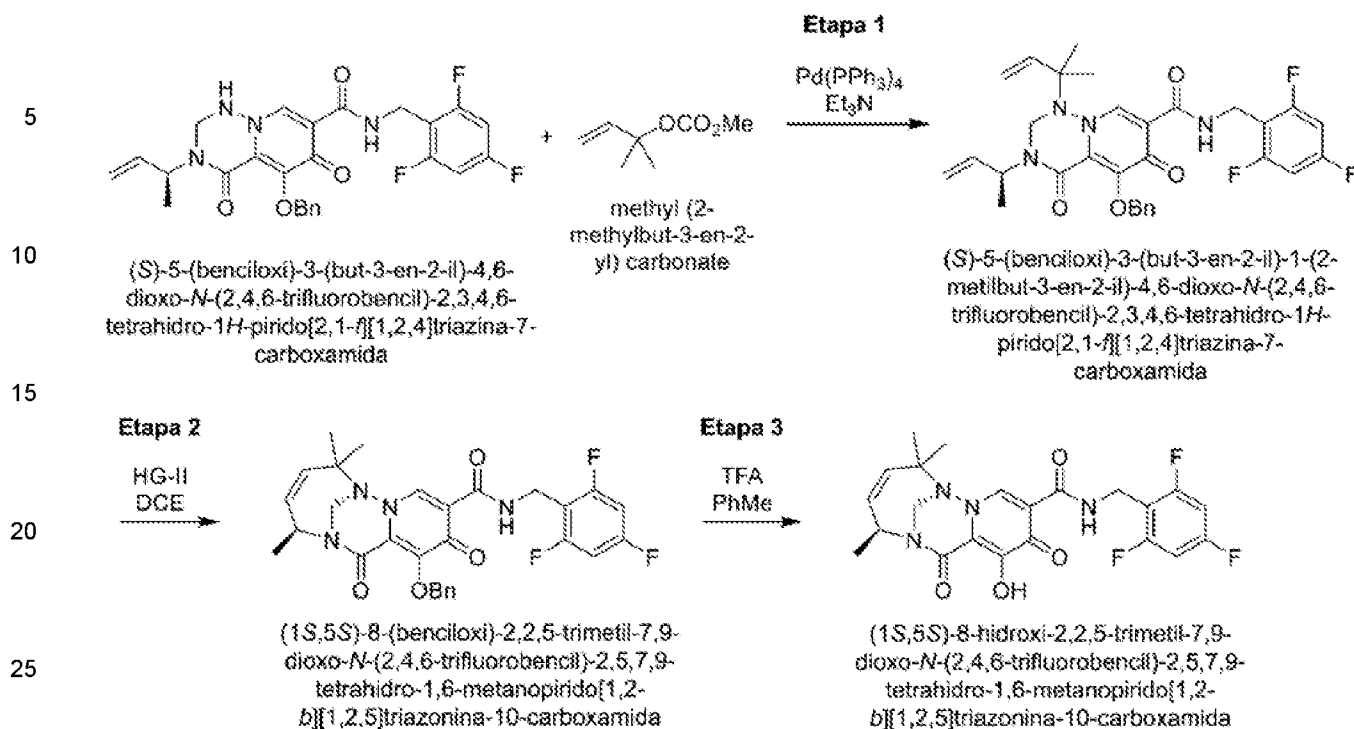


Etapa 1: Síntesis de (1R,2R,5S)-8-hidroxi-2-metoxi-5-metil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,3,4,5,7,9-hexahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida):

[0402] A una solución de (1R,2R,5S)-8-(benziloxy)-2-metoxi-5-metil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (0.008 g, 0.0144 mmol, 1 equiv.), preparada según el Ejemplo 46, en metanol (1 mL) se añadió óxido de platino(IV) (0.0003 g, 0.0014 equiv. 0.1 equiv). La mezcla de reacción se evacuó y se rellenó con gas hidrógeno (2x), se roció con gas hidrógeno durante 5 min y se dejó agitar en atmósfera de globo de hidrógeno durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró, concentró y purificó por HPLC preparativa (columna, Gemini 10μ C18 110A, AXI/; 250 x 21,2 mm) eluyendo 5-100% acetonitrilo (0,1% TFA) en agua (0,1% TFA) durante 20 minutos. Las fracciones combinadas se liofilizaron para obtener (1R,2R,5S)-8-hidroxi-2-metoxi-5-metil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,3,4,5,7,9-hexahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida. MS (*m/z*) 467.07 [*M*+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.37 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.20 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H), 4.69 - 4.59 (m, 2H), 4.59 - 4.49 (m, 2H), 4.45 (s, 1H), 4.44 - 4.35 (m, 1H), 3.53 (s, 3H), 1.91 - 1.72 (m, 3H), 1.34 - 1.22 (m, 1H), 1.17 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -109.32 (ddd, *J* = 15.5, 9.4, 6.4 Hz), -112.55 (t, *J* = 7.2 Hz).

Ejemplo 48: Preparación de (1S,5S)-8-hidroxi-2,2,5-trimetil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (C48):

[0403]



Etapa 1: Síntesis de (S)-5-(benciloxi)-3-(but-3-en-2-il)-1-(2-metilbut-3-en-2-il)-4,6-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirido[2,1-f][1,2,4]triazina-7-carboxamida:

[0404] A una solución de (S)-5-(benciloxi)-3-(bu-3-en-2-il)-4,6-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirido[2,1-f][1,2,4]triazina-7-carboxamida (0,150 g, 0,293 mmol, 1 equiv.), preparada según el Ejemplo 46, (S)-5-(benciloxi)-3-(but-3-en-2-il)-4,6-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirido[2,1-f][1,2,4]triazina-7-carboxamida y $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (0,029 g, 0,293 mmol, 1 equiv.0338 g, 0,029 mmol, 0,1 equiv.) en THF (3 mL) y DMF (0,15 mL) se añadió carbonato de metilo (2-metilbut-3-en-2-il) (0,0633 g, 0,439 mmol, 1,5 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 2 h y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (0-100% EtOAc/hexanos) y las fracciones puras se recogieron y concentraron para obtener (S)-5-(benciloxi)-3-(but-3-en-2-il)-1-(2-metilbut-3-en-2-il)-4,6-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirido[2,1-f][1,2,4]triazina-7-carboxamida. MS (m/z) 581.02 [$\text{M}+\text{H}$]⁺.

Etapa 2: Síntesis de (1S,5S)-8-(benciloxi)-2,2,5-trimetil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida:

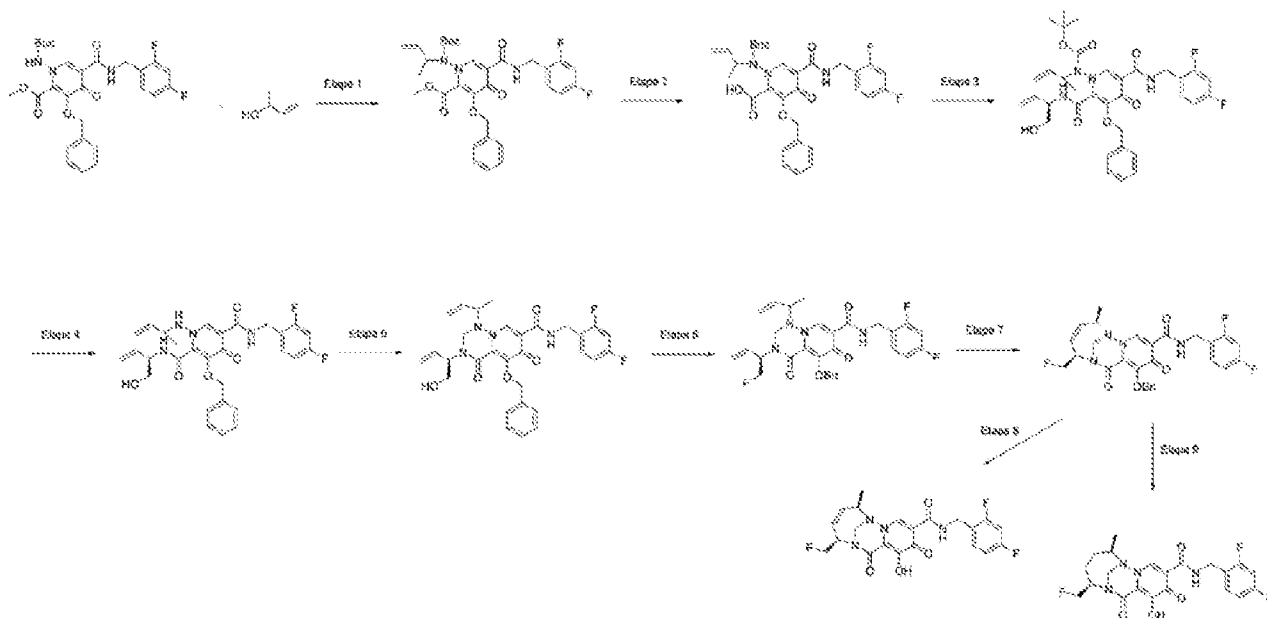
[0405] A una solución de (0,019 g, 0,033 mmol, 1 equiv.) en 1,2-dicloroetano (1 mL) se añadió catalizador Hoveyda-Grubbs II (0,004 g, 0,006 mmol, 0,2 equiv.). La mezcla de reacción se roció con Ar (g) durante 10 min y se calentó a 75 °C durante 18 h. La mezcla se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna (0-100% EtOAc/hexanos) para obtener (1S,5S)-8-(benciloxi)-2,2,5-trimetil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida. MS (m/z) 553.00 [$\text{M}+\text{H}$]⁺.

Etapa 3: Síntesis de (1S,5S)-8-hidroxi-2,2,5-trimetil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (C49):

[0406] (1S,5S)-8-(benciloxi)-2,2,5-trimetil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (0,011 g, 0,020 mmol, 1 equiv.) se disolvió en 1:1 TFA/tolueno (2 mL) y se agitó a rt durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró, se disolvió en MeCN, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (columna, Gemini 10 μ C18 110A, AXI; 250 x 21,2 mm) eluyendo 5-100% acetonitrilo (0,1% TFA) en agua (0,1% TFA) durante 20 minutos. Las fracciones combinadas se liofilizaron para obtener (1S,5S)-8-hidroxi-2,2,5-trimetil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida. MS (m/z) 463.10 [$\text{M}+\text{H}$]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.33 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.23 - 7.17 (m, 2H), 5.41 (td, J = 11.8, 11.3, 2.9 Hz, 1H), 5.33 (dd, J = 12.4, 2.0 Hz, 1H), 5.29 - 5.18 (m, 1H), 5.06 - 4.98 (m, 1H), 4.72 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 1.49 (s, 3H), 1.28 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 0.93 (s, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -109.19 (ddd, J = 15.6, 9.3, 6.3 Hz), -112.52 (q, J = 7.3, 5.9 Hz).

Ejemplo 49: Preparación de (1S,10R,13R)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-10-(fluorometil)-6-hidroxi-13-metil-5,8-dioxo-1,2,9-triazatriciclo[7.4.1.0^{2,7}]tetradeca-3,6,11-trieno-4-carboxamida (C49a) y (1S,10R,13R)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-10-(fluorometil)-6-hidroxi-13-metil-5,8-dioxo-1,2,9-triazatriciclo[7.4.1.0^{2,7}]tetradeca-3,6-dieno-4-carboxamida, Compuesto de referencia

[0407]



Etapas 1: Síntesis de 3-benciloxi-1-(terc-butoxicarbonil(1-metilalil)amino)-5-[(2,4-difluorofenil)metilcarbamoil]-4-oxo-piridina-2-carboxilato de metilo:

[0408] A una mezcla de 3-benciloxi-1-(terc-butoxicarbonil(1-metilalil)amino)-5-[(2,4-difluorofenil)metilcarbamoil]-4-oxo-piridina-2-carboxilato de metilo (8 g, 14,7 mmol) en THF (75 mL) a 0 °C se añadió but-3-en-2-ol (1,59 g, 22,1 mmol), trifenilfosfina (5,79 g, 22,1 mmol). A continuación, se añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (4,46 g, 22,1 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 5 minutos antes de sacarla del baño refrigerante y agitarla a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se mezcló con gel de sílice, se concentró y se purificó por cromatografía en fase normal. LCMS-ESI+ (m/z): calc. H+ para C₃₁H₃₃F₂N₃O₇, Teórica: 597,23, encontrada: 597,88.

Etapas 2: Síntesis del ácido 3-benciloxi-1-(terc-butoxicarbonil(1-metilalil)amino)-5-[(2,4-difluorofenil)metilcarbamoil]-4-oxo-piridina-2-carboxílico:

[0409] Se disolvió 3-benciloxi-1-(terc-butoxicarbonil(1-metilalil)amino)-5-[(2,4-difluorofenil)metilcarbamoil]-4-oxo-piridina-2-carboxilato de metilo (10 g, 16,7 mmol) en una mezcla de MeOH (96 mL), THF (48 mL) y agua (48 mL). Se añadió hidróxido de litio monohidratado (4,2 g, 41,96 mmol). La mezcla resultante se calentó a 60 °C durante 6 h. La reacción se enfrió a rt, se concentró, el residuo se diluyó con EtOAc, se acidificó a pH~4 con HCl 1 N, la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar un sólido rosa claro. El producto resultante se utilizó directamente en la siguiente etapa. LCMS-ESI+ (m/z): calc. H+ para C₃₀H₃₁F₂N₃O₇, Teórica: 583,21, encontrada: 583,87.

Etapas 3: Síntesis de N-[3-benciloxi-5-[(2,4-difluorofenil)metilcarbamoil]-2-[(1R)-1-(hidroximetil)alil]carbamoil]-4-oxo-1-piridil]-N-(1-metilalil)carbamato de terc-butilo:

[0410] El residuo de la etapa anterior (7 g, 12,0 mmol) se disolvió en DCM (60 mL) a temperatura ambiente. A esta mezcla agitada se añadió (2R)-2-aminobut-3-en-1-ol (1,57 g, 18,0 mmol) seguido de EDCI. HCl (4,12 g, 21,6 mmol), HOAt (2,94 g, 21,6 mmol) y DIEA (6,2 g, 48 mmol). La mezcla recién formada se agitó durante una hora. A continuación, la reacción se diluyó con DCM, se lavó con ácido cítrico al 10%, salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró y se utilizó directamente en la siguiente etapa. LCMS-ESI+ (m/z): calc. H+ para C₃₄H₃₈F₂N₄O₇, Teórica: 652,27, encontrada: 653,03.

Etapas 4: Síntesis de 3-benciloxi-N5-[(2,4-difluorofenil)metil]-N2-[(1R)-1-(hidroximetil)alil]-1-(1-metilalilamino)-4-oxo-piridina-2,5-dicarboxamida:

[0411] El N-[3-benciloxi-5-[(2,4-difluorofenil)metilcarbamoil]-2-[(1R)-1-(hidroximetil)alil]carbamoil]-4-oxo-1-piridil]-N-(1-

metilalil)carbamato de terc-butilo (7.8 g, 12 mmol) se disolvió en DCM (70 mL) a temperatura ambiente y se trató con HCl 4 N en 1,4-dioxano (70 mL) a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se concentró, se diluyó con EtOAc, se basificó con bicarbonato sódico sat. lentamente hasta que no hubo burbujeo, entonces se añadió bicarbonato sódico sólido para saturar la capa acuosa. Se extrajo con EtOAc, se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar un aceite parduzco. El producto resultante se utilizó directamente en la siguiente etapa. LCMS-ESI+ (m/z): calc. H+ para C29H30F2N4O5, Teórica: 552,22, encontrada: 553.09.

Etapa 5: Síntesis de 5-benciloxi-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-[(1R)-1-(hidroximetil)alil]-1-(1-metilalil)-4,6-dioxo-2H-pirido[2,1-f][1,2,4]triazina-7-carboxamida:

[0412] 3-Benciloxi-NS-[(2,4-difluorofenil)metil]-N2-[(1R)-1-(hidroximetil)alil]-1-(1-metilalilamino)-4-oxo-piridina-2,5-dicarboxamida (1,57 g, 2,84 mmol) se dispensó en una mezcla de DCE (5,3 mL) y acetonitrilo (5,3 mL) a temperatura ambiente, se añadió paraformaldehído (224 mg). La mezcla resultante se calentó a 88 °C, se añadió rápidamente una mezcla de AcOH (0,79 mL) y TFA (0,79 mL) en una porción. La reacción se selló y se agitó durante 1 h. A continuación, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró, se volvió a disolver en EtOAc, se lavó con bicarbonato sódico saturado, salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar un aceite parduzco. El residuo se disolvió en DMF (5 mL) y se trató con carbonato potásico (392 mg, 2,84 mmol) y bromuro de bencilo (485 mg, 2,84 mmol). A continuación, la reacción se calentó a 70 °C durante 2 horas antes de enfriarse a temperatura ambiente y repartirse entre EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró, purificándose por cromatografía en fase normal. LCMS-ESI+ (m/z): calc. H+ para C30H30F2N4O5, Teórica: 564,22, encontrada: 565.02.

Etapa 6: Síntesis de 5-benciloxi-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-[(1R)-1-(fluorometil)alil]-1-(1-metilalil)-4,6-dioxo-2H-pirido[2,1-f][1,2,4]triazina-7-carboxamida:

[0413] La 5-benciloxi-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-[(1R)-1-(hidroximetil)alil]-1-(1-metilalil)-4,6-dioxo-2H-pirido[2,1-f][1,2,4]triazina-7-carboxamida (851 mg, 1,51 mmol) se disolvió en DCM (12,0 mL) a 0 °C. Se disolvió en DCM (12,0 mL). Se añadió trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminosulfuro (1,33 g, 6,03 mmol). La reacción se retiró del baño de enfriamiento tras la adición y se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. A continuación, la reacción se enfrió a 0 °C y se extinguió con bicarbonato sódico saturado. Se añadió bicarbonato sódico en polvo adicional para saturar la mezcla. La reacción se extrajo con DCM, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró, purificándose por cromatografía en fase normal. LCMS-ESI+ (m/z): calc. H+ para C30H29F3N4O4, Teórica: 566,21, encontrada: 566.99.

Etapa 7: Síntesis de (1S,10R,13R)-6-benciloxi-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-10-(fluorometil)-13-metil-5,8-dioxo-1,2,9-triazatriciclo[7.4.1.0^{2,7}]tetradeca-3,6,11-trieno-4-carboxamida:

[0414] Se roció con argón una solución de 5-benciloxi-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-[(1R)-1-(fluorometil)alil]-1-(1-metilalil)-4,6-dioxo-2H-pirido[2,1-f][1,2,4]triazina-7-carboxamida (370 mg, 0,65 mmol) en DCE (9 mL) a temperatura ambiente. Se añadió el catalizador Hoveyda-Grubbs II HG-M720 (41 mg, 0,065 mmol). Se roció la mezcla con Argón durante otros 5 minutos y, a continuación, se selló y se calentó a 80 °C bajo globo de nitrógeno durante toda la noche. A continuación, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró y se purificó por cromatografía en fase normal. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.38 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.55 - 7.47 (m, 2H), 7.44 - 7.29 (m, 4H), 6.89 - 6.76 (m, 2H), 5.83 (dt, J = 10.8, 2.3 Hz, 1H), 5.62 - 5.45 (m, 3H), 5.25 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 5.11 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 4.79 - 4.65 (m, 1H), 4.65 - 4.62 (m, 2H), 4.62 - 4.46 (m, 1H), 4.26 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 3.77 (tp, J = 6.6, 3.3 Hz, 1H), 1.41 (d, J = 6.6 Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): calc. H+ para C28H25F3N4O4, Teórica: 538,18, encontrada: 539.09.

Etapa 8: Síntesis de (1S,10R,13R)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-10-(fluorometil)-6-hidroxi-13-metil-5,8-dioxo-1,2,9-triazatriciclo[7.4.1.0^{2,7}]tetradeca-3,6,11-trieno-4-carboxamida:

[0415] (1S, 10R, 13R)-6-benciloxi-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-10-(fluorometil)-13-metil-5,8-dioxo-1,2,9-triazatriciclo[7.4.1.0^{2,7}]tetradeca-3,6,11-trieno-4-carboxamida (20 mg, 0,037 mmol) se trató con una mezcla de DCM (1,5 mL) y TFA (1,5 mL) a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se concentró, se redisolvió en DMF y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa. La configuración absoluta en C13 no está confirmada. ¹H NMR (400 MHz, Acetonitrilo-d₃) δ 10.15 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.44 (td, J = 9.2, 8.8, 6.5 Hz, 1H), 7.09 - 6.88 (m, 2H), 5.81 (dt, J = 11.5, 2.3 Hz, 1H), 5.66 - 5.59 (m, 1H), 5.54 - 5.41 (m, 1H), 5.13 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 4.80 - 4.55 (m, 5H), 3.87 (dp, J = 10.1, 3.4 Hz, 1H), 1.37 (d, J = 6.7 Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): calc. H+ para C21H19F3N4O4, Teórica: 448,14, encontrada: 449.10.

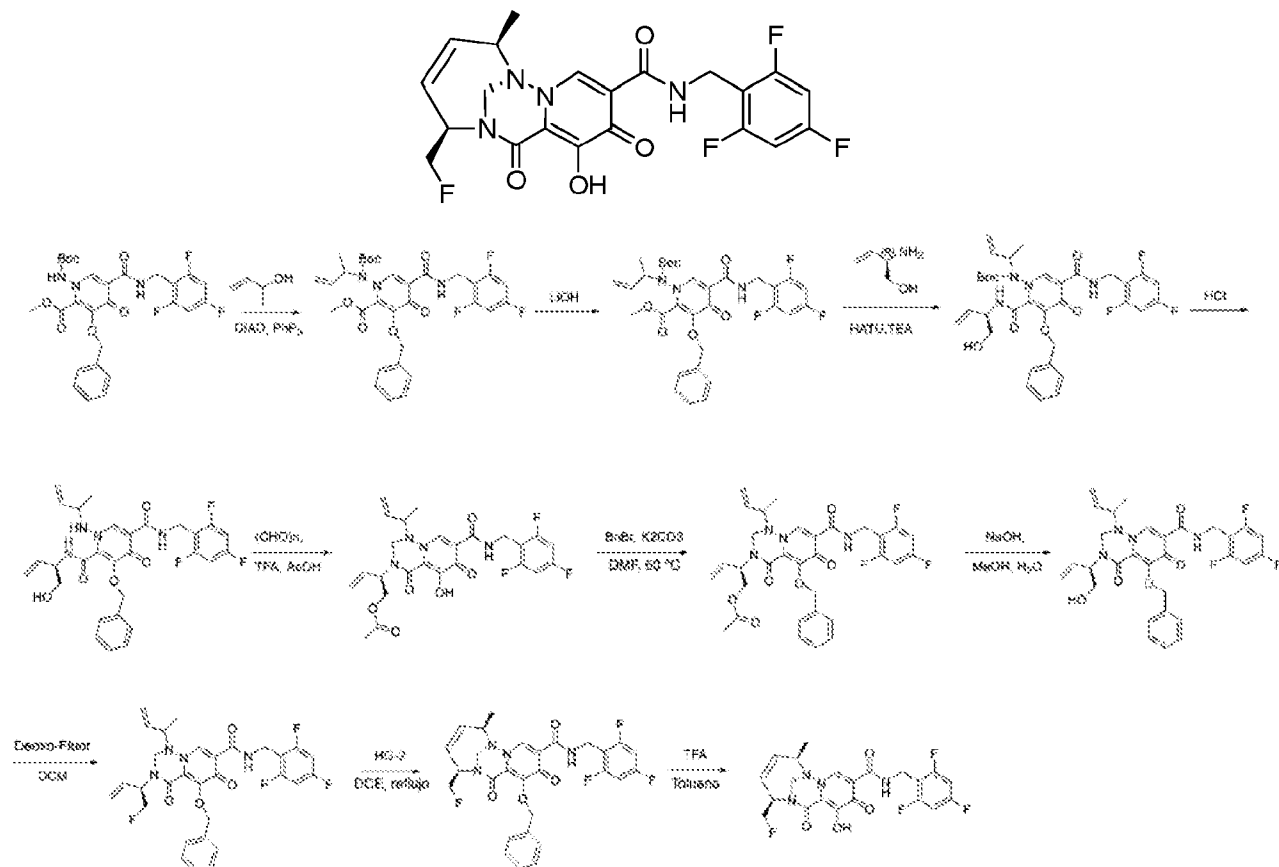
Etapa 9: Síntesis de (1S,10R,13R)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-10-(fluorometil)-6-hidroxi-13-metil-5,8-dioxo-1,2,9-triazatriciclo[7.4.1.0^{2,7}]tetradeca-3,6-dieno-4-carboxamida:

[0416] (1S,10R,13R)-6-benciloxi-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-10-(fluorometil)-13-metil-5,8-dioxo-1,2,9-triazatriciclo[7.4.1.0^{2,7}]tetradeca-3,6,11-trieno-4-carboxamida (20 mg, 0,037 mmol) se disolvió en EtOH (20 mL) a temperatura ambiente. Se añadió Pd/C al 10% (4 mg), la reacción se desgasificó y se enjuagó con nitrógeno tres veces y después se desgasificó y se enjuagó con hidrógeno tres veces antes de hidrogenarse bajo globo de hidrógeno durante 1 hora. A continuación, la reacción se desgasificó y se enjuagó con nitrógeno, se filtró a través de Celite, se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa. La configuración absoluta en C13 no está confirmada. ¹H NMR (400

MHz, Acetonitrilo-d₃) δ 10.33 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.44 (td, J = 9.2, 8.8, 6.5 Hz, 1H), 7.06 - 6.86 (m, 2H), 4.79 - 4.39 (m, 7H), 3.63 - 3.58 (m, 1H), 1.95 - 1.82 (m, 2H), 1.62 (dt, J = 7.1, 3.5 Hz, 2H), 1.32 (d, J = 7.2 Hz, 3H). LCMS-ESI⁺ (m/z): calc. H⁺ para C₂₁H₂₁F₃N₄O₄, Teórica: 450,15, encontrada: 451.12.

Ejemplo 50: Preparación de (1S,2R,5R)-5-(fluorometil)-8-hidroxi-2-metil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (C50):

[0417]



Síntesis de 3-benciloxi-1-[terc-butoxicarbonil(1-metilalil)amino]-4-oxo-5-[(2,4,6-trifluorofenil)metilcarbamoil]piridina-2-carboxilato de metilo:

[0418] Al 3-benciloxi-1-(terc-butoxicarbonilamino)-4-oxo-5-[(2,4,6-trifluorofenil)metilcarbamoil]piridin-2-carboxilato de metilo (10 g, 17,8 mmol) en THF (200 ml) a 0 °C se añadió but-3-en-2-ol (1,93 g, 26,7 mmol), seguido de la adición de Ph₃P (7,0 g, 26,7 mmol). A continuación se añadió DIAD (5,4 g, 26,7 mmol) gota a gota durante 5 min. La mezcla de reacción resultante se agitó a 0 °C durante 5 min y después se calentó a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El disolvente se eliminó al vacío y el material bruto resultante se purificó mediante columna de gel de sílice para obtener el compuesto base. MS (m/z) 615.99 [M+H]⁺

Síntesis del ácido 3-benciloxi-1-[terc-butoxicarbonil(1-metilalil)amino]-4-oxo-5-[(2,4,6-trifluorofenil)metilcarbamoil]piridina-2-carboxílico:

[0419] Al 3-benciloxi-1-[terc-butoxicarbonil(1-metilalil)amino]-4-oxo-5-[(2,4,6-trifluorofenil)metilcarbamoil]piridina-2-carboxilato de metilo (11 g, 17,9 mmol) en MeOH (80 ml) se añadió solución acuosa de LiOH (2,5 N) (43 ml, 107 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante toda la noche. La mezcla de reacción se concentró cuidadosamente para eliminar el MeOH. El residuo se diluyó y enjuagó con un poco de agua y se acidificó con HCl 1 N hasta pH=3. Se añadió EtOAc para la extracción. Se separó la fase orgánica. La capa acuosa se extrajo con más EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para obtener el compuesto base. El material en bruto pasó a la siguiente fase. MS (m/z) 601.84 [M+H]⁺

Síntesis de N-[3-benciloxi-2-[(1R)-1-(hidroximetil)alil]carbamoil]-4-oxo-5-[(2,4,6-trifluorofenil)metilcarbamoil]-1-piridil]-N-(1-metilalil)carbamato de terc-butilo:

[0420] Al ácido 3-benciloxi-1-[(terc-butoxicarbonil(1-metilalil)amino)-4-oxo-5-[(2,4,6-trifluorofenil)metilcarbamoil]piridina-2-carboxílico (11,2 g, 18,6 mmol) en DMF (50 ml) se añadió DIEA (16,2 ml, 93,1 mmol) seguido de la adición de HATU (9,2 g, 24,2 mmol). Tras agitar la mezcla de reacción a rt durante 1 hora, se añadió (2R)-2-aminobut-3-en-1-ol;clorhidrato (2,9 g, 24,2 mmol) a la mezcla de reacción. 2 h después, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con LiCl acuoso. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (1X). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (1X). La fase orgánica se secó con MgSO₄ y se concentró para obtener el bruto, que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener el compuesto base. MS (*m/z*) 670.86 [M+H]⁺

Síntesis de 3-benciloxi-N2-[(1R)-1-(hidroximetil)alil]-1-(1-metilalamino)-4-oxo-N5-[(2,4,6-trifluorofenil)metil]piridina-2,5-dicarboxamida:

[0421] Se disolvió N-[3-benciloxi-2-[(1R)-1-(hidroximetil)alil]carbamoil]-4-oxo-5-[(2,4,6-trifluorofenil)metilcarbamoil]-1-piridil]-N-(1-metilalil)carbamato de terc-butilo (XX-3) (10 g, 14,9 mmol) en DCM (50 ml) a rt. HCl (4 M en dioxano) (11,2 mL, 44,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 24 h a r.t. LCMS muestra que la reacción se llevó a cabo. A continuación, la mezcla de reacción se concentró hasta sequedad. A continuación, el residuo se repartió entre EtOAc y una solución acuosa de NaHCO₃. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para obtener el compuesto base. MS (*m/z*) 571.06 [M+H]⁺

Síntesis de 5-hidroxi-3-[(1R)-1-(hidroximetil)alil]-1-(1-metilalil)-4,6-dioxo-N-[(2,4,6-trifluorofenil)metil]-2H-pirido[2,1-f][1,2,4]triazina-7-carboxamida (2 g, 4,06 mmol) en DMF se añadió bromometilbenceno:

[0422] A la 3-benciloxi-N2-[(1R)-1-(hidroximetil)alil]-1-(1-metilalamino)-4-oxo-N5-[(2,4,6-trifluorofenil)metil]piridina-2,5-dicarboxamida (XX-4) (0,89 g, 1,56 mmol) en 20 ml de reacción de microondas viral en CAN (5 ml) y DCE (5 ml) se añadió paraformaldehído (93,1 mg, 3,04 mmol). 56 mmol) en 20 ml de viral de reacción de microondas en CAN (5 ml) y DCE (5 ml) se añadió paraformaldehído (93,1 mg, 3,04 mmol), AcOH (0,5 mL), seguido de la adición de TFA (0,5 mL). se tapó el viral después de la adición y se calentó a 89 °C durante toda la noche. La LCMS mostró una reacción completa. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con NaHCO₃ acuoso sat. La fase orgánica se secó con MgSO₄ y el disolvente se eliminó al vacío para obtener el material bruto del compuesto base. MS (*m/z*) 535.1 [M+H]⁺

Síntesis de [(2R)-2-[5-benciloxi-1-(1-metilalil)-4,6-dioxo-7-[(2,4,6-trifluorofenil)metilcarbamoil]-2H-pirido[2,1-f][1,2,4]triazin-3-il]but-3-enil] acetate:

[0423] A 5-hidroxi-3-[(1R)-1-(hidroximetil)alil]-1-(1-metilalil)-4,6-dioxo-N-[(2,4,6-trifluorofenil)metil]-2H-pirido[2,1-f][1,2,4]triazina-7-carboxamida (2 g, 4,06 mmol) en DMF se añadió bromometilbenceno (XX-5) (2,08 g, 12,2 mmol) y a continuación se añadió CARBONATO DE POTASIO (2,93 g, 21,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante toda la noche. LCMS mostró una reacción completa. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con NaHCO₃ acuoso sat. La fase orgánica se secó con MgSO₄ y el disolvente se eliminó al vacío para obtener el material bruto. MS (*m/z*) 625 [M+H]⁺

Síntesis de 5-benciloxi-3-[(1R)-1-(hidroximetil)alil]-1-(1-metilalil)-4,6-dioxo-N-[(2,4,6-trifluorofenil)metil]-2H-pirido[2,1-f][1,2,4]triazina-7-carboxamida:

[0424] Al acetato de [(2R)-2-[5-benciloxi-1-(1-metilalil)-4,6-dioxo-7-[(2,4,6-trifluorofenil)metilcarbamoil]-2H-pirido[2,1-f][1,2,4]triazin-3-il]but-3-enil] bruto (7,61 g, 12,2 mmol) en MeOH (100 ml) se añadió NaOH (1 N) (63 ml, 63,3 mmol). 61 g, 12,2 mmol) en MeOH (100 ml) se añadió NaOH (1 N) (63 ml, 63,3 mmol). La mezcla se agitó a rt durante 30 minutos. La LCMS mostró que la reacción se había completado. El disolvente se eliminó al vacío, el residuo resultante se diluyó en EtOAc y se lavó con H₂O. La fase orgánica se secó con MgSO₄ y se concentró al vacío. El material bruto resultante se purificó mediante columna de gel de sílice para obtener el compuesto base. MS (*m/z*) 583.01 [M+H]⁺

Síntesis de 5-benciloxi-3-[(1R)-1-(fluorometil)alil]-1-(1-metilalil)-4,6-dioxo-N-[(2,4,6-trifluorofenil)metil]-2H-pirido[2,1-f][1,2,4]triazina-7-carboxamida:

[0425] A 0 °C, a 5-benciloxi-3-[(1R)-1-(hidroximetil)alil]-1-(1-metilalil)-4,6-dioxo-N-[(2,4,6-trifluorofenil)metil]-2H-pirido[2,1-f][1,2,4]triazina-7-carboxamida (XX-7) (0,82 g, 1,41 mmol) en DCM (8 ml) se añadió deoxo-fluor en tolueno (2,7 N) (5,21 ml, 14,1 mmol), después la mezcla se calentó lentamente hasta rt y se agitó durante toda la noche. La mezcla de reacción se añadió a NaHCO₃ acuoso helado lentamente y, a continuación, se extrajo con DCM. La fase DCM se secó con MgSO₄ y el bruto se purificó mediante columna de gel de sílice para obtener el compuesto base. MS (*m/z*) 585.03 [M+H]⁺

Síntesis de (1S,10R,13R)-6-benciloxi-10-(fluorometil)-13-metil-5,8-dioxo-N-[(2,4,6-trifluorofenil)metil]-1,2,9-triazatriciclo[7.4.1.0^{2,7}]-tetradeca-3,6,11-trieno-4-carboxamida:

[0426] 5-benciloxi-3-[(1R)-1-(fluorometil)alil]-1-(1-metilalil)-4,6-dioxo-N-[(2,4,6-trifluorofenil)metil]-2H-pirido[2,1-f][1,2,4]triazina-7-carboxamida (XX-9) (0,41 g, 0,7 mmol) se disolvió en DEC (25 ml), se degasificó al vacío y se volvió a llenar con N₂ (x3) a rt. A continuación, se añadió el catalizador HG-II a la solución y se enjuagó con argón 1,5 h con aguja purgada a 80 °C. Después, se retiró la aguja de ventilación y la reacción se agitó con globo de argón a 80 °C durante toda la noche. La LCMS mostró una reacción completa, el disolvente se eliminó al vacío y el residuo resultante se purificó

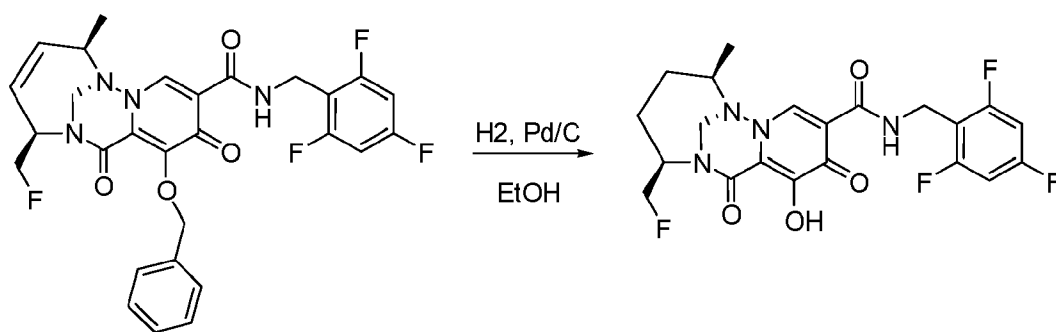
mediante columna de gel de sílica para obtener el compuesto base (XX-9). MS (*m/z*) 556.94 [*M*+*H*]⁺

Síntesis de (1*S*,2*R*,5*R*)-5-(fluorometil)-8-hidroxi-2-metil-7,9-dioxo-*N*-(2,4,6-trifluorobencil)-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-*b*][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (C50):

[0427] A (1*S*,10*R*,13*R*)-6-benciloxi-10-(fluorometil)-13-metil-5,8-dioxo-*N*-[(2,4,6-trifluorofenil)metil]-1,2,9-triazatriciclo[7.4.1.0^{2,7}]tetradeca-3,6,11-trieno-4-carboxamida (80 mg, 0,144 mmol) en Tolueno (2 ml) se añadió TFA (2 ml), la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La LCMS mostró una reacción completa. El disolvente se eliminó al vacío y el material resultante se purificó por HPLC prep. para obtener el compuesto base (51). MS (*m/z*) 467 [*M*+*H*]⁺. ¹H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 10.19 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 6.75 - 6.68 (m, 3H), 5.88 (dt, *J* = 11.4, 2.3 Hz, 1H), 5.65 (dt, *J* = 11.4, 3.5 Hz, 1H), 5.49 (dd, *J* = 32.6, 3.1 Hz, 1H), 5.26 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 4.84 (dd, *J* = 9.9, 3.3 Hz, 1H), 4.77 - 4.66 (m, 3H), 4.67 - 4.55 (m, 2H), 3.80 (dq, *J* = 6.7, 3.4 Hz, 1H), 1.43 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

Ejemplo de Referencia 51: Preparación de (1*S*,2*R*,5*R*)-5-(fluorometil)-8-hidroxi-2-metil-7,9-dioxo-*N*-(2,4,6-trifluorobencil)-2,3,4,5,7,9-hexahidro-1,6-metanopirido[1,2-*b*][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (C51)

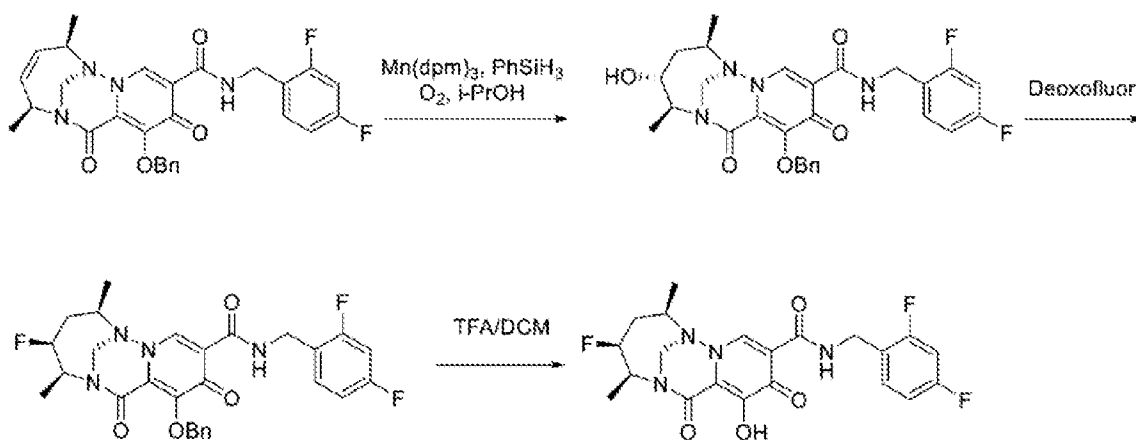
[0428]



[0429] (1*S*,10*R*,13*R*)-6-benciloxi-10-(fluorometil)-13-metil-5,8-dioxo-*N*-[(2,4,6-trifluorofenil)metil]-1,2,9-triazatriciclo[7.4.1.0^{2,7}]tetradeca-3,6,11-trieno-4-carboxamida (del Ejemplo 50) (520 mg, 0,93 mmol) se disolvió en EtOH (100 ml), a continuación se añadió Pd/C (10% en peso) (7,8 mg, 0,09 mmol). A continuación, se aspiró la mezcla y se volvió a llenar con H₂ tres veces. La reacción se agitó bajo H₂ durante toda la noche. La LCMS mostró una reacción completa. La mezcla de reacción se filtró con Celite para eliminar el Pd/C, y el disolvente se eliminó al vacío. El material bruto resultante se purificó por HPLC prep. para obtener el compuesto base (XX). MS (*m/z*) 469.11 [*M*+*H*]⁺. ¹H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 10.37 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 6.82 - 6.59 (m, 2H), 4.79 - 4.44 (m, 7H), 3.64 - 3.39 (m, 1H), 2.35 - 2.27 (m, 1H), 2.14 - 1.86 (m, 1H), 1.71 - 1.61 (m, 2H), 1.38 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H).

Ejemplo de Referencia 52: Preparación de (1*S*,2*R*,4*S*,5*S*)-*N*-(2,4-difluorobencil)-4-fluoro-8-hidroxi-2,5-dimetil-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9-hexahidro-1,6-metanopirido[1,2-*b*][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (C52):

[0430]



Etapas 1: Preparación de (1*S*,2*R*,4*R*,5*S*)-8-(benciloxi)-*N*-(2,4-difluorobencil)-4-hidroxi-2,5-dimetil-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9-hexahidro-1,6-metanopirido[1,2-*b*][1,2,5]triazonina-10-carboxamida:

[0431] Una disolución de (1*S*,2*R*,5*S*)-8-(benciloxi)-*N*-(2,4-difluorobencil)-2,5-dimetil-7,9-dioxo-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-

metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (455 mg, 0,85 mmol) preparada según el Ejemplo 29 se purgó con alcohol isopropílico (5 mL) y Argón. 85 mmol), preparada según el Ejemplo 29, en alcohol isopropílico (5 mL) se purgó con Argón. A la solución de añadieron fenilsilano (189 mg, 1,75 mmol) y tris(2,2,6,6-tetrametil-3,5-heptanedionato)manganeso(III) (16 mg, 0,026 mmol). La mezcla de reacción se agitó a rt bajo globo de oxígeno durante un día. A continuación, se extinguió la reacción añadiendo una solución de tiosulfato sódico al 10% y se extrajo la mezcla con EtOAc. La fase orgánica se separó y se secó sobre MgSO₄, se filtró, se concentró y el residuo se purificó mediante columna de cromatografía en gel de sílice, eluyendo con 0-100% de hexano/EtOAc para dar el producto base. MS (m/z) 539.03 [M+H]⁺.

Etapas 2: Preparación de (1S,2R,4S,5S)-8-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-4-fluoro-2,5-dimetil-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9-hexahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida:

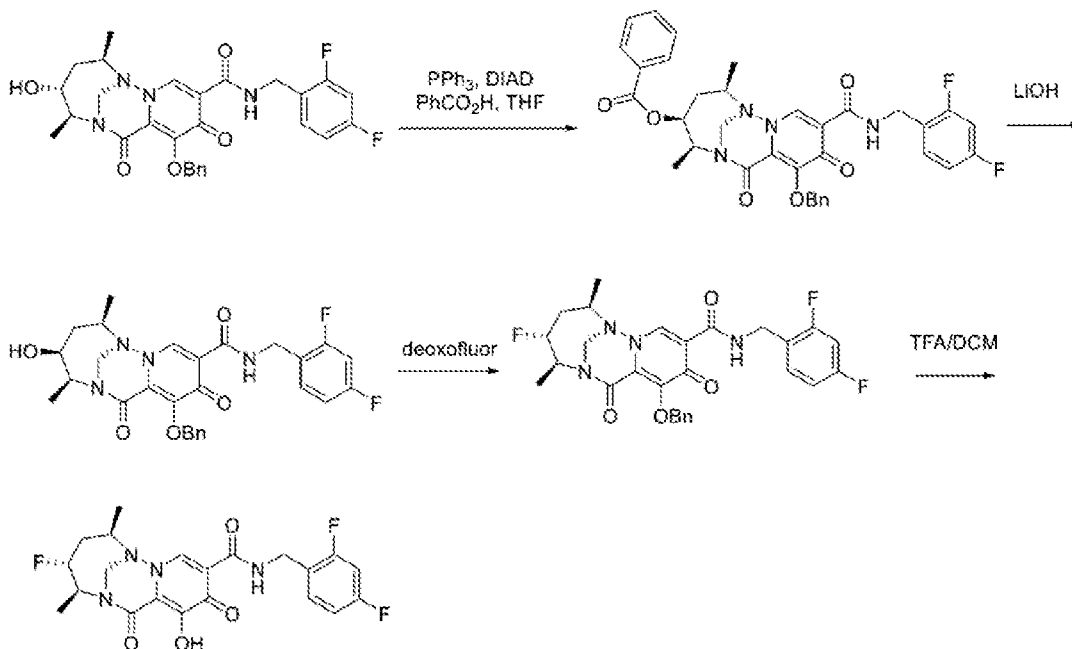
[0432] A una solución de (1S,2R,4R,SS)-8-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-4-hidroxi-2,5-dimetil-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9-hexahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (20 mg, 0,037 mmol) en DCM (2 mL) se añadió solución de deoxofluor en tolueno (50%, 0,041 mL, 0,11 mmol) a 0 °C. 0,037 mmol) en DCM (2 mL) se añadió solución de deoxofluor en tolueno (50%, 0,041 mL, 0,11 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 15 min y la reacción se extinguió añadiendo sodio. Solución de NaHCO₃. La mezcla se extrajo con DCM, la fase orgánica se separó y se secó sobre MgSO₄, se filtró, se concentró y se purificó mediante columna de cromatografía en gel de sílice (eluyendo con 0-100% hexano/EtOAc) para dar el compuesto base. MS (m/z) 540.92 [M+H]⁺.

Etapas 3: Preparación de (1S,2R,4S,5S)-N-(2,4-difluorobencil)-4-fluoro-8-hidroxi-2,5-dimetil-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9-hexahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida:

[0433] A una solución de (1S,2R,4S,SS)-8-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-4-fluoro-2,5-dimetil-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9-hexahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (13 mg, 0,024 mmol) en DCM (1 mL) se añadió TFA (1 mL). La mezcla de reacción se agitó a rt durante toda la noche. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa, eluyendo con acetonitrilo al 5-100% en agua para dar el compuesto base. MS (m/z) 451.12 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8.50 (s, 1H), 7.45 (td, J = 8.5, 6.4 Hz, 1H), 7.04 - 6.90 (m, 2H), 5.13 - 5.03 (m, 1H), 5.03 - 4.91 (m, 2H), 4.73 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 4.65 (s, 2H), 3.50 - 3.41 (m, 1H), 2.42 (dt, J = 15.8, 7.7 Hz, 1H), 2.01 - 1.84 (m, 1H), 1.52 (dd, J = 7.1, 1.7 Hz, 3H), 1.41 (dd, J = 7.1, 2.7 Hz, 3H).

Ejemplo de Referencia 53: Preparación de (1S,2R,4R,5S)-N-(2,4-difluorobencil)-4-fluoro-8-hidroxi-2,5-dimetil-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9-hexahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (C53)

[0434]



Etapas 1: Preparación de (1S,2R,4S,5S)-8-(benciloxi)-10-(((2,4-difluorobencil)carbamoil)-2,5-dimetil-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9-hexahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonin-4-il benzoate:

[0435] A una solución de (1S,2R,4R,SS)-8-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-4-hidroxi-2,5-dimetil-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9-hexahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (36.0 mg, 0,067 mmol), preparada según el Ejemplo 52, en THF (2 mL) se añadió ácido benzoico (24,5 mg, 0,201 mmol), azodicarboxilato de diisopropilo (40,6 mg, 0,201

mmol) y fosfina de trifenilo (53 mg, 0,201 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -3°C durante 0,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con NaHCO₃ sat., y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró, se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con 0-100% de hexano/EtOAc, para dar el producto base. MS (m/z) 643.02 [M+H]⁺.

Etapas 2: Preparación de (1S,2R,4S,5S)-8-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-4-hidroxi-2,5-dimetil-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9-hexahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida:

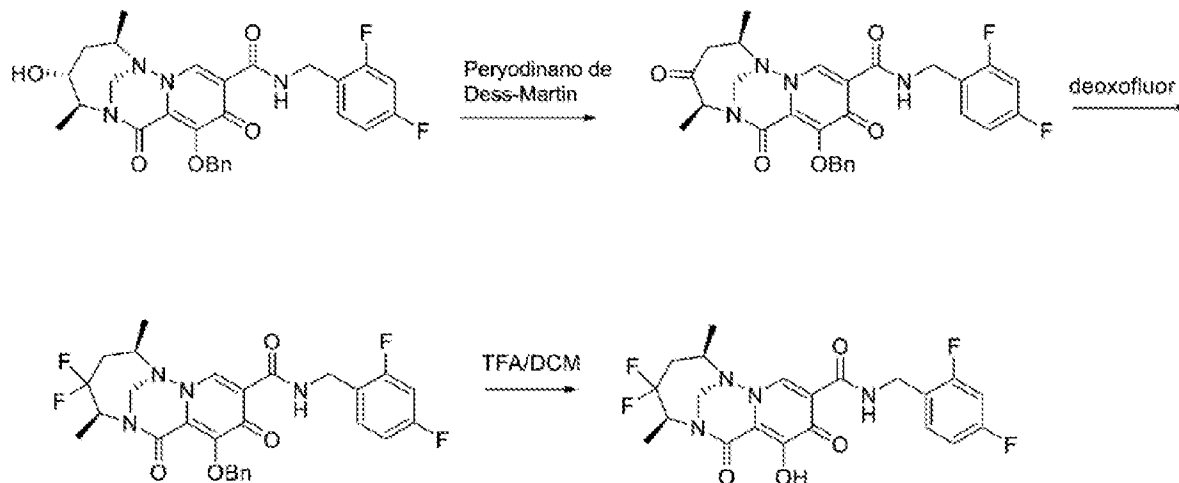
[0436] A una solución de benzoato de (1S,2R,4S,SS)-8-(benciloxi)-10-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-2,5-dimetil-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9-hexahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonin-4-ilo (15 mg, 0,023 mmol) en MeOH (2mL) y agua (0,5 mL) se añadió LiOH·H₂O (2,80 mg, 0,117 mmol). 0,023 mmol en MeOH (2mL) y agua (0,5 mL), se añadió LiOH·H₂O (2,80 mg, 0,117 mmol). La mezcla de reacción se agitó a rt durante toda la noche. La mezcla de reacción se concentró a la baja. El residuo se lavó con NaHCO₃ sat., se extrajo con EtOAc, se secó sobre MgSO₄, se filtró, se concentró y se utilizó en la etapa siguiente sin purificación.

Etapas 3-4: Preparación de (1S,2R,4R,5S)-N-(2,4-difluorobencil)-4-fluoro-8-hidroxi-2,5-dimetil-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9-hexahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida:

[0437] (1S,2R,4R,5S)-N-(2,4-difluorobencil)-4-fluoro-8-hidroxi-2,5-dimetil-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9-hexahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida se preparó de forma similar al Ejemplo 52, excepto que (1S,2R,4R,5S)-8-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-4-fluoro-2,5-dimetil-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9-hexahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida en lugar de (1S,2R,4S,SS)-8-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-4-fluoro-2,5-dimetil-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9-hexahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida. MS (m/z) 451.11 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8.50 (s, 1H), 7.46 (dd, J = 8.7, 6.4 Hz, 1H), 7.04 - 6.90 (m, 2H), 5.13 - 5.03 (m, 1H), 5.03 - 4.91 (m, 2H), 4.72 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 4.65 (s, 2H), 3.46 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.42 (dt, J = 15.7, 7.9 Hz, 1H), 2.00 - 1.84 (m, 2H), 1.52 (dd, J = 7.0, 1.7 Hz, 3H), 1.41 (dd, J = 7.0, 2.7 Hz, 3H).

Ejemplo de Referencia 54: Preparación de (1S,2R,5S)-N-(2,4-difluorobencil)-4,4-difluoro-8-hidroxi-2,5-dimetil-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9-hexahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (C54)

[0438]



Etapas 1: Preparación de (1S,2R,5S)-8-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-2,5-dimetil-4,7,9-trioxo-2,3,4,5,7,9-hexahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida:

[0439] A una solución de (1S,2R,4R,SS)-8-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-4-hidroxi-2,5-dimetil-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9-hexahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (60 mg, 0,11 mmol) en DCM (2,0 mL) se añadió periodinano Dess-Martin (94,5 mg, 0,223 mmol) a 0 °C. 0,11 mmol en DCM (2,0 mL), se añadió periodinano Dess-Martin (94,5 mg, 0,223 mmol) a 0 °C. A continuación, la mezcla de reacción se agitó a rt durante 3 h. La mezcla de reacción se extinguió añadiendo 1N Na₂SO₃, la mezcla se lavó con NaHCO₃ sat. y se extrajo con DCM. La fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró, se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con 0-100% de Hexano/EtOAc para dar el compuesto base. MS (m/z) 537.09 [M+H]⁺.

Etapas 2: Preparación de (1S,2R,5S)-8-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-4,4-difluoro-2,5-dimetil-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9-hexahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida:

[0440] A una solución de (1S,2R,SS)-8-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-2,5-dimetil-4,7,9-trioxo-2,3,4,5,7,9-hexahidro-

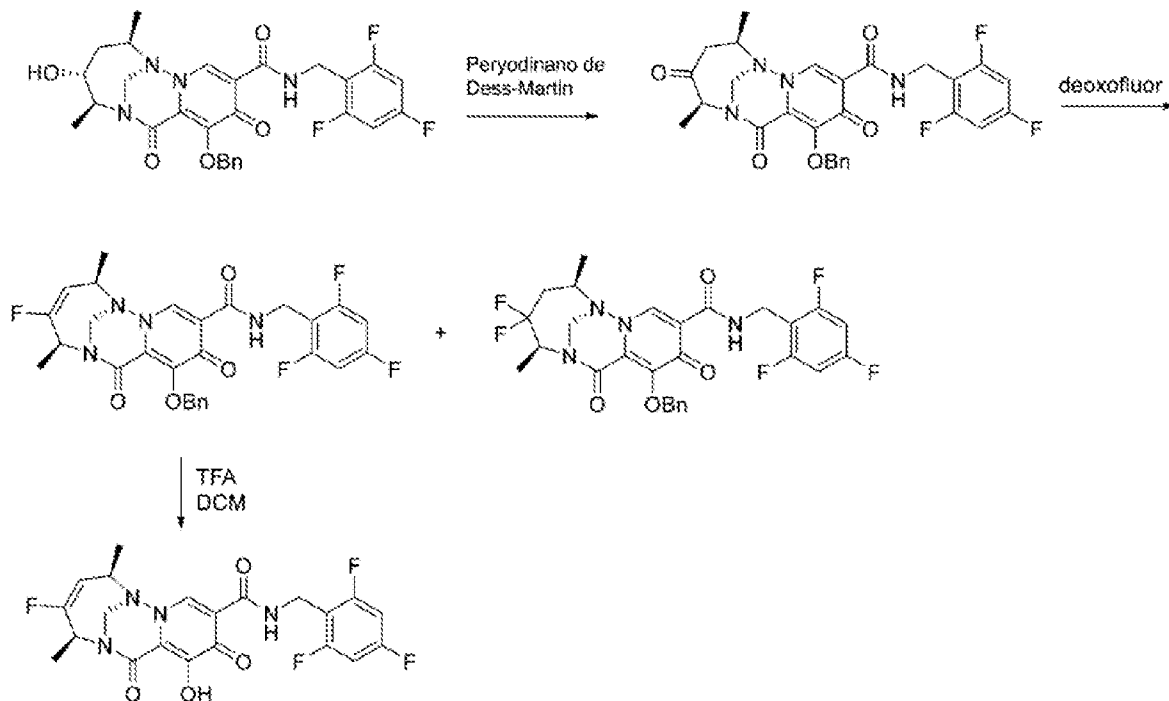
1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (35 mg, 0,065 mmol) en DCM (2,0 mL) a 0 °C se añadió solución de deoxofluor en tolueno (50%, 0,072 mL, 0,20 mmol). 065 mmol) en DCM (2,0 mL) a 0 °C, se añadió solución de desoxofluor en tolueno (50%, 0,072 mL, 0,20 mmol). La reacción se agitó a rt durante toda la noche. A la mezcla de reacción se añadió más solución de deoxofluor en tolueno (50%, 0,072 mL, 0,20 mmol) y se agitó a rt. Después de un día, a la mezcla se añadió más solución de deoxofluor en tolueno (50%, 0,072 mL, 0,20 mmol). La mezcla de reacción se agitó a rt durante unas 2 semanas. Enfríe la reacción añadiendo NaHCO₃ sat, extraiga con DCM. La fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró, se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con 0-100% de hexano/EtOAc para dar el compuesto base. MS (m/z) 559.09 [M+H]⁺.

Etapas 3: Preparación de (1S,2R,5S)-N-(2,4-difluorobencil)-4,4-difluoro-8-hidroxi-2,5-dimetil-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9-hexahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida:

[0441] La solución de (1S,2R,5S)-8-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-4,4-difluoro-2,5-dimetil-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9-hexahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (13 mg, 0,023 mmol) en DCM (1 mL) y TFA (1 mL) se agitó a rt durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa, eluyendo con 5-100% de acetonitrilo/agua para dar el compuesto base. MS (m/z) 469.26 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 10.23 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.38 (td, J = 8.7, 6.4 Hz, 1H), 6.90 - 6.78 (m, 2H), 5.06 (dp, J = 14.1, 7.1 Hz, 1H), 4.83 - 4.56 (m, 4H), 3.37 (tt, J = 7.9, 5.1 Hz, 1H), 2.42 - 2.21 (m, 2H), 1.52 (dd, J = 7.0, 1.7 Hz, 3H), 1.44 (dd, J = 7.3, 2.6 Hz, 3H).

Ejemplo 55: Preparación de (1S,2R,5S)-4-fluoro-8-hidroxi-2,5-dimetil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (C55)

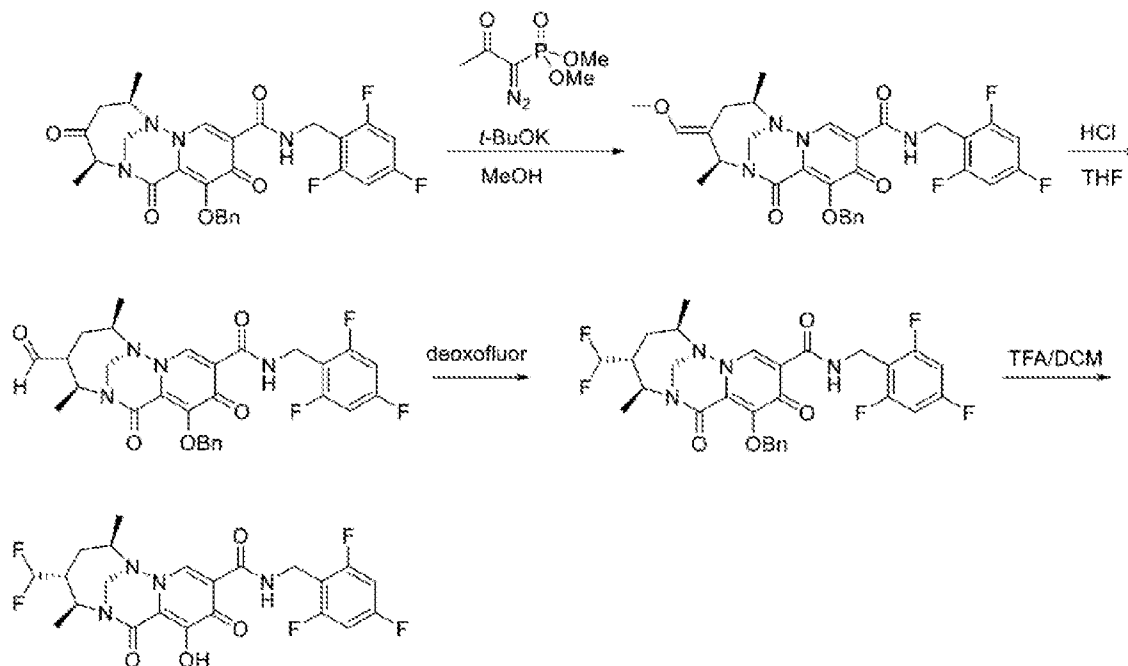
[0442]



[0443] Se preparó (1S,2R,5S)-4-fluoro-8-hidroxi-2,5-dimetil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida por un método similar al empleado para preparar el Ejemplo 54, excepto que (1S,2R,4R,SS)-8-(benciloxi)-4-hidroxi-2,5-dimetil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,3,4,5,7,9-hexahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida en lugar de (1S,2R,4R,SS)-8-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-4-hidroxi-2,5-dimetil-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9-hexahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida y (1S,2R,5S)-8-(benciloxi)-4-fluoro-2,5-dimetil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida fue el producto secundario de la reacción de fluoración. MS (m/z) 467.17 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, Metanol-d₄) δ 10.47 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 6.92 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 5.53 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.33 - 5.14 (m, 2H), 4.79 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 4.69 (t, J = 3.5 Hz, 2H), 3.92 (dq, J = 6.9, 3.5 Hz, 1H), 1.49 (dd, J = 7.3, 1.8 Hz, 3H), 1.44 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

Ejemplo de Referencia 56: Preparación de (1S,2R,4R,5S)-4-(difluorometil)-8-hidroxi-2,5-dimetil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,3,4,5,7,9-hexahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (C56)

[0444]



Etapa 1: Preparación de (1S,2R,5S,E)-8-(benciloxi)-4-(metoximetileno)-2,5-dimetil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,3,4,5,7,9-hexahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida:

[0445] A una solución de (1S,2R,SS)-8-(benziloxi)-2,5-dimetil-4,7,9-trioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,3,4,5,7,9-hexahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (120 mg, 0,22 mmol) en metanol (1,5 mL) se añadió 1-diazo-1-dimethoxy-fosforil-propan-2-ona (96 mg, 0,5 mmol) y tercetoxifosforil-propan-2-ona (96 mg, 0,5 mmol). 22 mmol) en metanol (1,5 mL) se añadió 1-diazo-1-dimethoxy-fosforil-propan-2-ona (96 mg, 0,5 mmol) y terc-butóxido potásico (85 mg, 0,76 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 45 min. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con solución sat. NaHCO₃, se extrajo con EtOAc, se separó la fase orgánica, se secó sobre MgSO₄, se filtró, se concentró y se purificó mediante columna de gel de sílice, eluyendo con 0-100% de hexano/EtOAc para dar el compuesto base. MS (m/z) 583.06 [M+H]⁺.

Etapa 2: Preparación de (1S,2R,5S)-8-(benciloxi)-4-formil-2,5-dimetil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,3,4,5,7,9-hexahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida:

[0446] (1S,2R,5S,E)-8-(benciloxi)-4-(metoximetileno)-2,5-dimetil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,3,4,5,7,9-hexahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (30 mg, 0.051 mmol) se trató con THF (1,5 mL) y HCl 1 N (1,5 mL) en un vial de microondas. A continuación, se cerró el vial y se calentó a 55 °C durante 1 día. La reacción se extinguió con solución saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo 0-100% EtOAc/hexano. MS (m/z) 569.07 [M+H]⁺.

Etapa 3: Preparación de (1S,2R,4R,5S)-8-(benciloxi)-4-(difluorometil)-2,5-dimetil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,3,4,5,7,9-hexahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida:

[0447] A una solución de (1S,2R,5S)-8-(benciloxi)-4-formil-2,5-dimetil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,3,4,5,7,9-hexahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (15 mg, 0.026 mmol) en DCM (2,0 mL), se añadió desoxofluor en tolueno (50%, 23 mg, 0,053 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. La reacción se extinguió añadiendo sodio. NaHCO₃ lentamente a 0 °C, se extrajo en DCM. La fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró, se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice, 0-100% EtOAc/hexano para dar el compuesto base. MS (m/z) 591.06 [M+H]⁺.

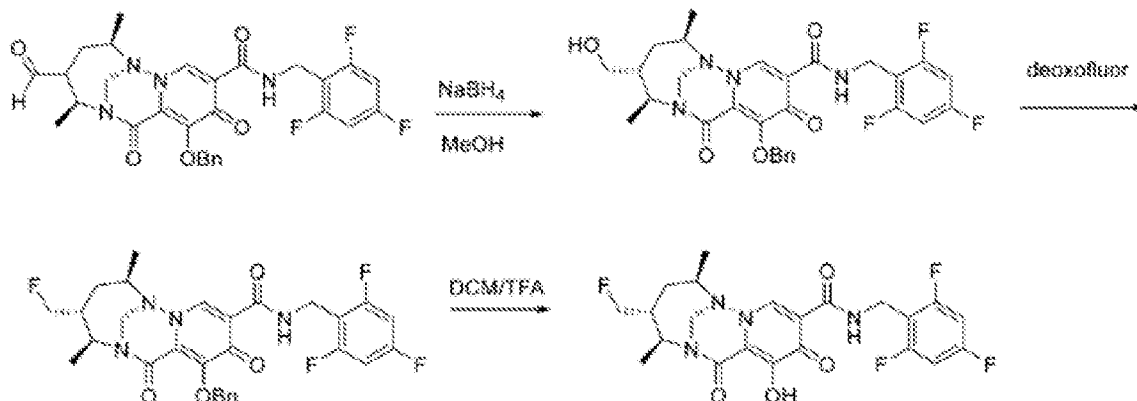
Etapa 4: Preparación (1S,2R,4R,5S)-4-(difluorometil)-8-hidroxi-2,5-dimetil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,3,4,5,7,9-hexahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida:

[0448] La solución de (1S,2R,4R,5S)-8-(benciloxi)-4-(difluorometil)-2,5-dimetil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,3,4,5,7,9-hexahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (5 mg, 0,0085 mmol) en DCM (0,5 mL) y TFA (0,5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. 0,0085 mmol) en DCM (0,5 mL) y TFA (0,5 mL) se agitó a rt durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa, eluyendo

con 5-100% de acetonitrilo/agua para dar el compuesto base. MS (m/z) 501.22 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8.49 (s, 1H), 6.98 - 6.85 (m, 2H), 6.02 (td, J = 56.0, 2.8 Hz, 1H), 4.83 - 4.59 (m, 5H), 3.72 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 2.47 (td, J = 8.3, 7.7, 2.8 Hz, 1H), 1.68 (dd, J = 6.1, 3.3 Hz, 2H), 1.47 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.42 (d, J = 7.2 Hz, 3H).

Ejemplo de Referencia 57: Preparación de (1S,2R,4R,5S)-4-(fluorometil)-8-hidroxi-2,5-dimetil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,3,4,5,7,9-hexahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (C57)

[0449]



Etapas 1: Preparación de (1S,2R,4R,5S)-8-(benciloxi)-4-(hidroximetil)-2,5-dimetil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,3,4,5,7,9-hexahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida:

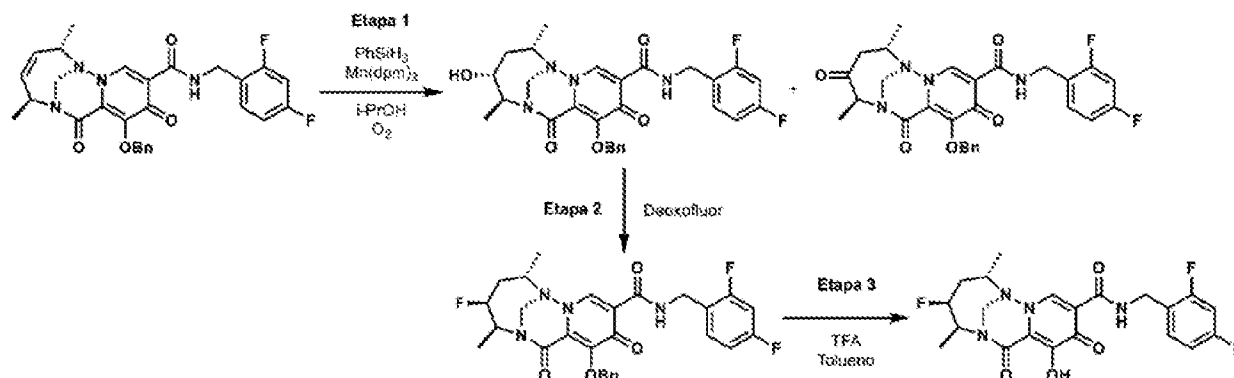
[0450] A una solución de (1S,2R,5S)-8-(benciloxi)-4-formil-2,5-dimetil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,3,4,5,7,9-hexahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (20 mg, 0,035 mmol) en MeOH (5 mL) a 0 °C se añadió lentamente borohidruro sódico (0,65 mg, 0,017 mmol). 0,035 mmol) en MeOH (5 mL) a 0 °C se añadió borohidruro sódico (0,65 mg, 0,017 mmol) lentamente. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 15 min. Una vez finalizada la reacción, ésta se extinguió añadiendo solución sat. NaHCO₃, extraído con DCM. El orgánico se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró, se concentró y el residuo se utilizó en la siguiente etapa sin purificación. MS (m/z) 571.22 [M+H]⁺.

Etapas 2-3: Preparación de (1S,2R,4R,5S)-4-(fluorometil)-8-hidroxi-2,5-dimetil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,3,4,5,7,9-hexahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida:

[0451] (1S,2R,4R,5S)-4-(fluorometil)-8-hidroxi-2,5-dimetil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,3,4,5,7,9-hexahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida se preparó por el método similar al del Ejemplo 56, excepto que (1S,2R,4R,5S)-8-(benciloxi)-4-(hidroximetil)-2,5-dimetil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,3,4,5,7,9-hexahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida en lugar de (1S,2R,5S)-8-(benciloxi)-4-formil-2,5-dimetil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,3,4,5,7,9-hexahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida. MS (m/z) 483.29 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8.48 (s, 1H), 6.97 - 6.85 (m, 2H), 4.87 - 4.72 (m, 2H), 4.69 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 4.59 - 4.30 (m, 3H), 3.71 - 3.63 (m, 1H), 2.28 (dddd, J = 21.6, 16.5, 10.9, 5.9 Hz, 1H), 1.73 (ddd, J = 14.5, 10.7, 3.4 Hz, 1H), 1.61 (dd, J = 15.5, 3.2 Hz, 1H), 1.42 (dd, J = 7.0, 4.4 Hz, 6H).

Ejemplo de Referencia 58: Preparación de (1S,2S,4S,5S)-N-(2,4-difluorobencil)-4-fluoro-8-hidroxi-2,5-dimetil-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9-hexahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (C58)

[0452]



Etapa 1: Preparación de (1S,2S,4R,5S)-8-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-4-hidroxi-2,5-dimetil-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9-hexahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida:

[0453] Una solución de (1S,2S,SS)-8-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-2,5-dimetil-7,9-dioxo-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (0.576 mmol, 300 mg) del Ejemplo 30, en i-PrOH (14 mL) se roció con argón durante 10 minutos y después se trató con fenilsilano (2 equiv, 1,15 mmol, 140 μ L) y tris(2,2,6,6-tetrametil-3,5-heptanedionato)manganeso(III) (0,03 equiv, 0,017 mmol, 10,5 mg) y se fijó con un globo de oxígeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche, momento en el que se añadieron fenilsilano (1 equiv, 0,576 mmol, 70 μ L) y tris(2,2,6,6-tetrametil-3,5-heptanedionato)manganeso(III) (0,03 equiv, 0,017 mmol, 10,5 mg). Tras agitar durante 24 horas más, la mezcla de reacción se extinguió con tiosulfato sódico al 10% y se extrajo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100% EtOAc en hexanos) para obtener (1S,2S,4R,SS)-8-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-4-hidroxi-2,5-dimetil-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9-hexahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida y (1S,2S,SS)-8-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-2,5-dimetil-4,7,9-trioxo-2,3,4,5,7,9-hexahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida. Alcohol: MS (m/z) 539.15 [M+H]⁺. Cetona: MS (m/z) 537.07 [M+H]⁺.

Etapa 2: Preparación de (1S,2S,4S,5S)-8-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-4-fluoro-2,5-dimetil-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9-hexahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida:

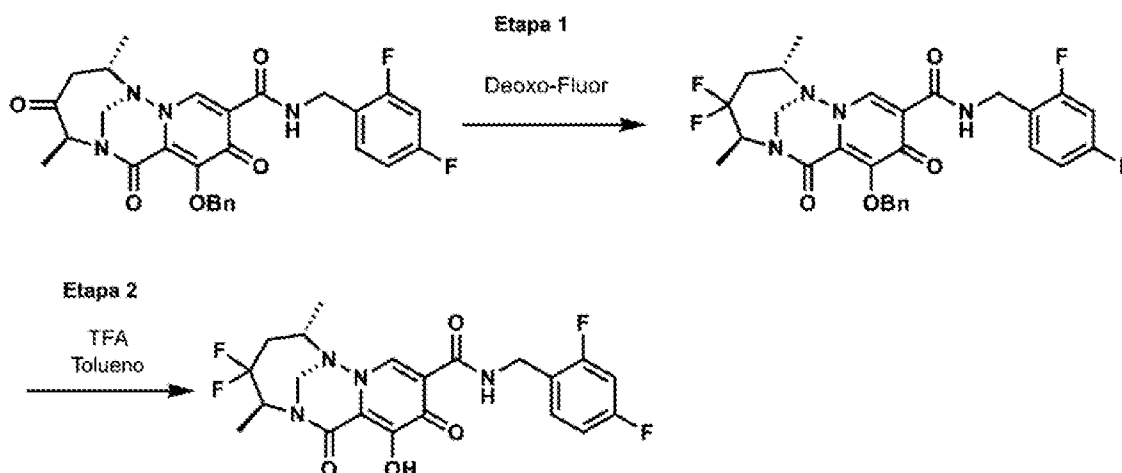
[0454] Una solución de (1S,2S,4R,5S)-8-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-4-hidroxi-2,5-dimetil-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9-hexahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (0.033 mmol, 18 mg) en CH₂Cl₂ (0,3 mL) en un tubo de polipropileno se trató con [Bis(2-metoxietil)amino]trifluoruro de azufre (2,7 M en tolueno, 2 equiv, 0,067 mmol, 25 μ L) y se selló. Tras agitar a temperatura ambiente durante una hora, la mezcla de reacción se extinguió cuidadosamente con bicarbonato sódico saturado y, a continuación, se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El residuo bruto se llevó directamente sin más purificación. MS (m/z) 541.16 [M+H]⁺.

Etapa 3: Preparación de (1S,2S,4S,5S)-N-(2,4-difluorobencil)-4-fluoro-8-hidroxi-2,5-dimetil-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9-hexahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida:

[0455] Una solución de (1S,2S,4S,SS)-8-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-4-fluoro-2,5-dimetil-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9-hexahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida cruda se trató con tolueno (0,5 mL) y ácido trifluoroacético (0,5 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 7 horas. La mezcla de reacción se concentró y purificó por HPLC preparativa (10-100% MeCN en agua, 0,1% TFA) y luego se liofilizó para obtener el compuesto base. MS (m/z) 451.23 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8.47 (s, 1H), 7.44 (td, J = 8.4, 6.3 Hz, 1H), 7.01 - 6.88 (m, 2H), 5.08 (ddd, J = 48.4, 6.7, 5.0 Hz, 1H), 4.97 - 4.89 (m, 1H), 4.89 - 4.75 (m, 2H), 4.63 (s, 2H), 4.01 (ddt, J = 14.6, 7.8, 3.9 Hz, 1H), 2.20 (ddd, J = 16.1, 6.7, 1.8 Hz, 1H), 1.67 (ddd, J = 35.4, 16.1, 11.7 Hz, 1H), 1.42 (dd, J = 7.2, 2.3 Hz, 3H), 1.19 (d, J = 7.0 Hz, 3H).

Ejemplo de Referencia 59: Preparación de (1S,2S,5S)-N-(2,4-difluorobencil)-4,4-difluoro-8-hidroxi-2,5-dimetil-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9-hexahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida C(59)

[0456]



Etap 1: Preparación de (1S,2S,5S)-8-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-4,4-difluoro-2,5-dimetil-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9-hexahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida:

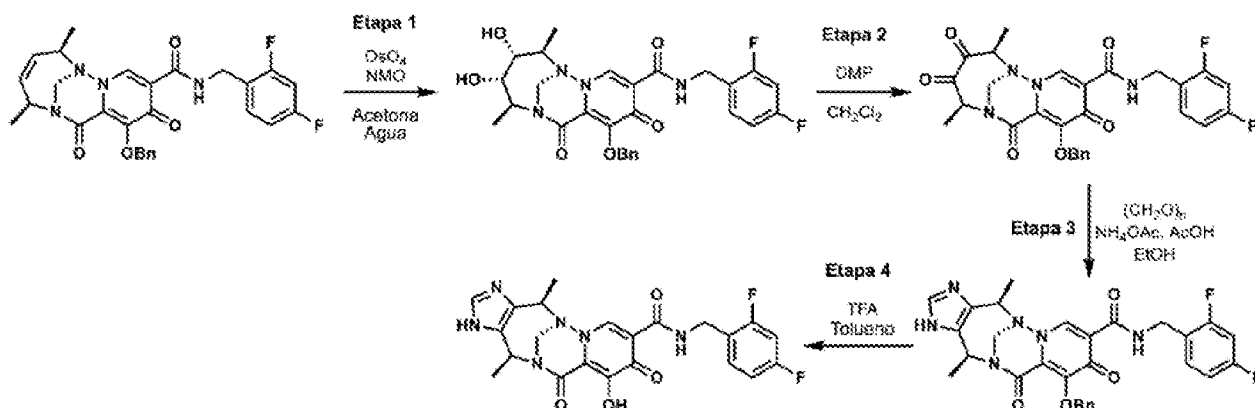
[0457] Una solución de (1S,2S,SS)-8-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-2,5-dimetil-4,7,9-trioxo-2,3,4,5,7,9-hexahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (0.065 mmol, 35 mg), preparada según el Ejemplo 58, en CH₂Cl₂ (0,65 mL) en un tubo de polipropileno se trató con [Bis(2-metoxietil)amino]trifluoruro de azufre (2,7 M en tolueno, 2 equiv, 0,13 mmol, 50 uL) y se selló. Tras agitar a temperatura ambiente durante la noche, se añadió una porción adicional de trifluoruro de [bis(2-metoxietil)amino]azufre (2,7 M en tolueno, 2 equiv, 0,13 mmol, 50 uL). Tras otras 3 horas, la mezcla de reacción se extinguió cuidadosamente con bicarbonato sódico saturado y se extrajo con EtOAc (3 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El residuo bruto se llevó directamente sin más purificación. MS (m/z) 559.10 [M+H]⁺.

Etap 2: Preparación de (1S,2S,5S)-N-(2,4-difluorobencil)-4,4-difluoro-8-hidroxi-2,5-dimetil-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9-hexahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida:

[0458] Una solución de (1S,2S,SS)-8-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-4,4-difluoro-2,5-dimetil-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9-hexahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida cruda se trató con tolueno (1 mL) y ácido trifluoroacético (1 mL) y luego se agitó a temperatura ambiente durante 7 horas. La mezcla de reacción se concentró y purificó por HPLC preparativa (10-100% MeCN en agua, 0,1% TFA) y luego se liofilizó para obtener el compuesto base. MS (m/z) 469.23 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8.45 (s, 1H), 7.50 - 7.41 (m, 1H), 7.03 - 6.91 (m, 2H), 5.08 - 4.96 (m, 1H), 4.97 - 4.79 (m, 2H), 4.65 (s, 2H), 4.04 - 3.92 (m, 1H), 2.41 - 2.10 (m, 2H), 1.45 (dd, J = 7.2, 2.0 Hz, 3H), 1.23 (d, J = 6.9 Hz, 3H).

Ejemplo de Referencia 60: Preparación de (4R,SS,13S)-N-(2,4-difluorobencil)-10-hidroxi-4,13-dimetil-9,11-dioxo-4,9,11,13-tetrahidro-1H-5,12-metanoimidazo [4,5-g] pirido [1,2-b][1,2,5]triazonina-8-carboxamida (C60)

[0459]



Etap 1. Preparación de (1S,2R,3R,4S,5S)-8-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-3,4-dihidroxi-2,5-dimetil-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9-hexahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida:

[0460] Una disolución de (1S,2R,SS)-8-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-2,5-dimetil-7,9-dioxo-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (0,48 mmol, 250 mg), preparada según el Ejemplo 29, en acetona (10 mL) y agua (1.25 mL) se enfrió a 0 °C y después se trató con una disolución de óxido N de N-metilmorfolina (50% en peso en agua, 1,1 equiv, 0,528 mmol, 110 uL) y una disolución de tetróxido de osmio (2,5 % en peso en terc-butanol, 0,04 equiv, 0,019 mmol, 195 uL). La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 4 días, después se extinguió con sulfito sódico acuoso al 10% y se extrajo con EtOAc/n-BuOH 1/1 (2x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato sódico acuoso saturado y salmuera, después se secaron con sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El material bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-20% MeOH en DCM). MS (m/z) 555.12 [M+H]⁺.

Etap 2: Preparación de (1S,2R,5S)-8-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-2,5-dimetil-3,4,7,9-tetraoxo-2,3,4,5,7,9-hexahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida:

[0461] Una solución de (1S,2R,3R,4S,SS)-8-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-3,4-dihidroxi-2,5-dimetil-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9-hexahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (0.283 mmol, 157 mg) en CH₂Cl₂ (3 mL) se trató con periodinano Dess-Martin (3 equiv, 0,85 mmol, 360 mg). La mezcla de reacción se extinguió con tiosulfato sódico al 10%, se extrajo con EtOAc, se lavó con bicarbonato sódico saturado (3 veces) y salmuera, se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró. El material bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-20% MeOH en DCM). MS (m/z) 569.18 [M+H₃O]⁺.

Etapla 3: Preparación de (4R,5S,13S)-10-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-4,13-dimetil-9,11-dioxo-4,9,11,13-tetrahidro-1H-5,12-metanoimidazo[4,5-g]pirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-8-carboxamida:

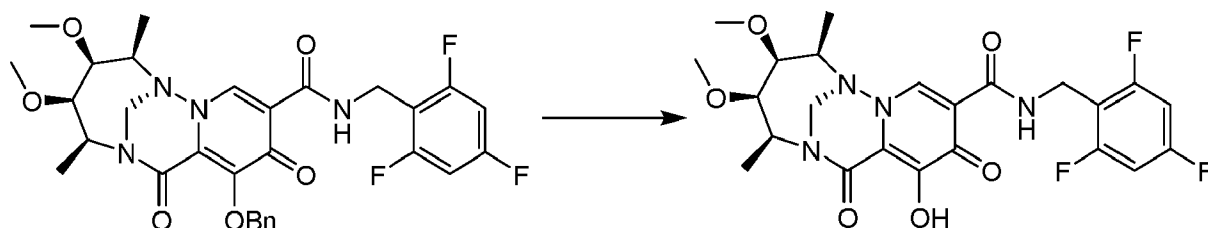
[0462] Una solución de (1S,2R,5S)-8-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-2,5-dimetil-3,4,7,9-tetraoxo-2,3,4,5,7,9-hexahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (0,054 mmol, 30 mg) en EtOH (0.5 mL) se trató con paraformaldehído (1,5 equiv, 0,082 mmol, 7,4 mg), acetato de amonio (3 equiv, 0,16 mmol, 12,6 mg) y ácido acético (0,5 equiv, 0,027 mmol, 1,6 uL) y se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. A continuación, la reacción se extinguió con bicarbonato sódico acuoso saturado y se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El residuo bruto pasó a la etapa siguiente sin más purificación. MS (m/z) 561.23 [M+H]⁺.

Etapla 4: Preparación de (4R,5S,13S)-N-(2,4-difluorobencil)-10-hidroxi-4,13-dimetil-9,11-dioxo-4,9,11,13-tetrahidro-1H-5,12-metanoimidazo[4,5-g]pirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-8-carboxamida:

[0463] Una solución de (4R,5S,13S)-10-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-4,13-dimetil-9,11-dioxo-4,9,11,13-tetrahidro-1H-5,12-metanoimidazo[4,5-g]pirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-8-carboxamida cruda se trató con tolueno (1 mL) y ácido trifluoroacético (1 mL), 5-g]pirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-8-carboxamida se trató con tolueno (1 mL) y ácido trifluoroacético (1 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y purificó por HPLC preparativa (10-100% MeCN en agua, 0,1% TFA) y luego se liofilizó para obtener el compuesto base. MS (m/z) 471.21 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, Acetonitrilo-d₃) δ 10.12 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.47 - 7.37 (m, 1H), 7.01 - 6.90 (m, 2H), 5.86 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 5.06 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 4.79 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 4.59 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.55 - 4.45 (m, 1H), 1.65 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.60 (d, J = 7.2 Hz, 3H).

Ejemplo de Referencia 61: Preparación de (1S,2R,3S,4R,5S)-8-hidroxi-3,4-dimetoxi-2,5-dimetil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,3,4,5,7,9-hexahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (C61)

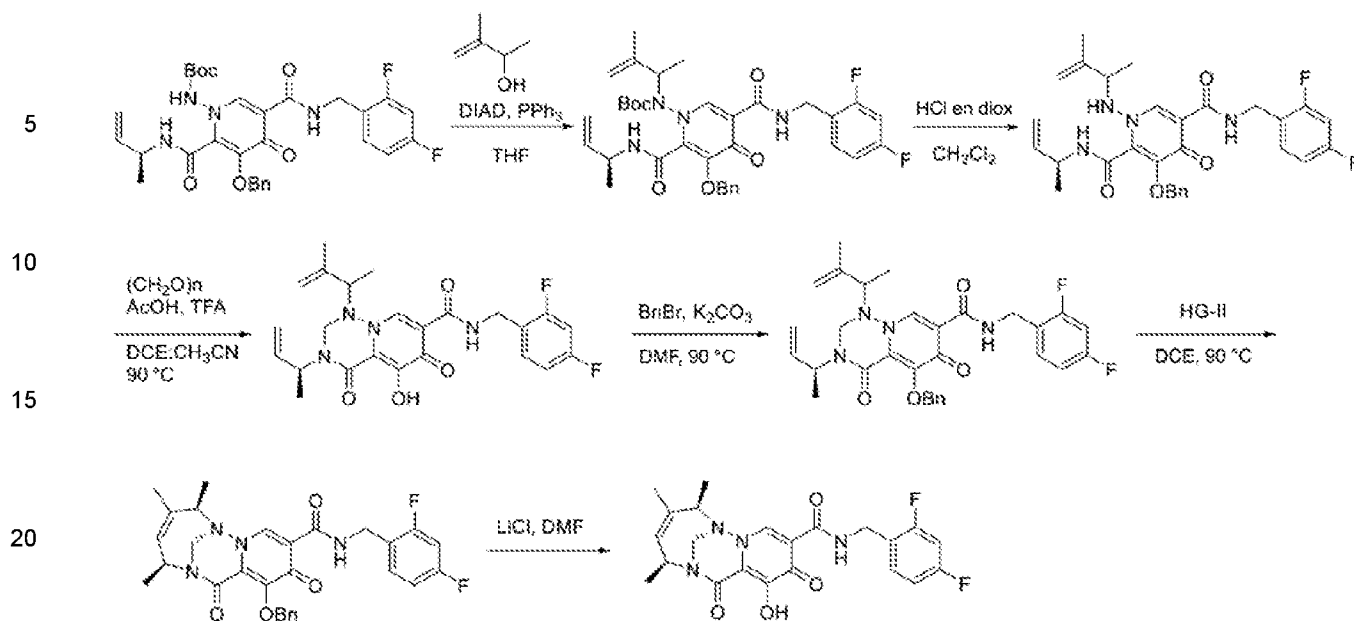
[0464]



[0465] (1S,2R,3S,4R,5S)-8-(benciloxi)-3,4-dimetoxi-2,5-dimetil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,3,4,5,7,9-hexahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (20 mg, 0.033 mmol), preparada de forma similar al Ejemplo 32, se disolvió en CH₃CN (1,2 mL), se añadió MgBr₂ (18,4 mg, 0,1 mmol) y se agitó a 50 °C durante 2 h. La reacción se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa, eluyendo 10-100% acetonitrilo (0,1% TFA) en agua (0,1% TFA) para dar el compuesto base. MS (m/z): 511.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, Acetonitrilo-d₃) δ 10.44 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 6.98 - 6.73 (m, 2H), 4.67 - 4.56 (m, 2H), 4.50 (t, J = 14.8 Hz, 2H), 4.21-4.16 (m, 1H), 3.80 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 3.61 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 3.46 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 1.37 (t, J = 7.6 Hz, 6H).

Ejemplo 62: Preparación de (1S,2R,5S)-N-(2,4-difluorobencil)-8-hidroxi-2,3,5-trimetil-7,9-dioxo-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (C62)

[0466]



Etapa 1: Preparación de 3-(benciloxi)-2-(((S)-but-3-en-2-il)carbamoil)-5-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-4-oxopiridin-1(4H-il)(3-metilbut-3-en-2-il)carbamoil de terc-butilo:

[0467] El (S)-3-(benciloxi)-2-(but-3-en-2-ilcarbamoil)-5-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-4-oxopiridin-1(4H-il)carbamoil de terc-butilo (700 mg, 1,20 mmol), preparado según el Ejemplo 29, se disolvió en THF (6,0 mL). Se añadieron 3-metilbut-3-en-2-ol (186 mg, 2,16 mmol) y trifenilfosfina (551 mg, 2,10 mmol). Se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (0,423 mL, 2,04 mmol) durante unos minutos a temperatura ambiente. Tras 1 hora, la reacción se concentró por evaporación rotatoria y el residuo se purificó por cromatografía flash (hexanos:EtOAc), obteniéndose 3-(benciloxi)-2-(((S)-but-3-en-2-il)carbamoil)-5-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-4-oxopiridin-1(4H-il)(3-metilbut-3-en-2-il)carbamoil de terc-butilo. ES/MS: 651.023 (M+H+).

Etapa 2: Preparación de 3-(benciloxi)-N2-((S)-but-3-en-2-il)-N5-(2,4-difluorobencil)-1-((3-metilbut-3-en-2-il)amino)-4-oxo-1,4-dihidropiridina-2,5-dicarboxamida:

[0468] Se disolvió carbamoil de terc-butilo 3-(benciloxi)-2-(((S)-but-3-en-2-il)carbamoil)-5-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-4-oxopiridin-1(4H-il)(3-metilbut-3-en-2-il)carbamoil (0,780 g, 1,14 mmol) se disolvió en DCM (6,0 mL) y se añadió cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (4,00 mol/L, 1,42 mL, 5,69 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 21 horas. La reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía flash (hexanos:EtOAc), obteniéndose 3-(benciloxi)-N2-((S)-but-3-en-2-il)-N5-(2,4-difluorobencil)-1-((3-metilbut-3-en-2-il)amino)-4-oxo-1,4-dihidropiridina-2,5-dicarboxamida. ES/MS: 551.183 (M+H+).

Etapa 3: Preparación de 3-((S)-but-3-en-2-il)-N-(2,4-difluorobencil)-5-hidroxi-1-(3-metilbut-3-en-2-il)-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirido[2,1-f][1,2,4]triazina-7-carboxamida:

[0469] 3-(benciloxi)-N2-((S)-but-3-en-2-il)-N5-(2,4-difluorobencil)-1-((3-metilbut-3-en-2-il)amino)-4-oxo-1,4-dihidropiridina-2,5-dicarboxamida (0,630 g, 1,14 mmol) se disolvió en 1:1 DCE:ACN (3,0 mL). Se añadieron a la disolución paraformaldehído (309 mg, 3,43 mmol), ácido acético (0,463 mL, 8,01 mmol) y ácido trifluoroacético (0,443 mL, 5,72 mmol). La reacción se calentó a 90 °C durante toda la noche (~ 12 horas). La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró en su mayor parte por evaporación rotatoria. El residuo resultante se extinguió con solución acuosa sat. NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (1 x 20 mL) y se secaron con sulfato sódico antes de concentrarlas por evaporación rotatoria. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (hexanos:EtOAc) obteniéndose 3-((S)-but-3-en-2-il)-N-(2,4-difluorobencil)-5-hidroxi-1-(3-metilbut-3-en-2-il)-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirido[2,1-f][1,2,4]triazina-7-carboxamida. ES/MS: 473.252 (M+H+).

Etapa 4: Preparación de 5-(benciloxi)-3-((S)-but-3-en-2-il)-N-(2,4-difluorobencil)-1-(3-metilbut-3-en-2-il)-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirido[2,1-f][1,2,4]triazina-7-carboxamida:

[0470] 3-((S)-but-3-en-2-il)-N-(2,4-difluorobencil)-5-hidroxi-1-(3-metilbut-3-en-2-il)-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirido[2,1-f][1,2,4]triazina-7-carboxamida (117 mg, 0,247 mmol) se disolvió en DMF (2,5 mL). Se añadió carbonato potásico (0,205 g, 0,00148 mol) seguido de bromuro de bencilo (0,106 g, 0,617 mmol). La reacción se calentó a 90 °C durante 4 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (5 mL). La reacción se extrajo con EtOAc (3 x 5 mL). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (2 x 10 mL), se secaron con sulfato

sódico y se concentraron por evaporación rotatoria. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (hexanos:EtOAc), obteniéndose 5-(benciloxi)-3-((S)-but-3-en-2-il)-N-(2,4-difluorobencil)-1-(3-metilbut-3-en-2-il)-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirido[2,1-f][1,2,4]triazina-7-carboxamida. ES/MS: 563.183 (M+H+).

5 **Etap 5: Preparación de (1S,2R,5S)-8-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-2,3,5-trimetil-7,9-dioxo-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida:**

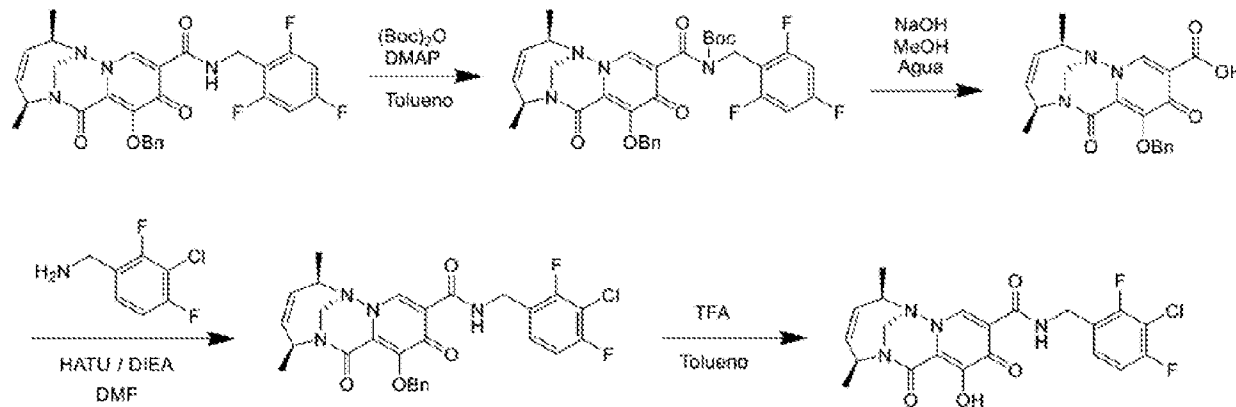
10 **[0471]** 5-(benciloxi)-3-((S)-but-3-en-2-il)-N-(2,4-difluorobencil)-1-(3-metilbut-3-en-2-il)-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirido[2,1-f][1,2,4]triazina-7-carboxamida (0.117 g, 0.207 mmol) se disolvió en DCE (6 mL) y se añadió Catalizador Hoveyda-Grubbs de 2ª Generación (51,9 mg, 0.0828 mmol). La mezcla se roció tres veces con Ar y se calentó a 90 °C durante toda la noche (-12 h). La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró por evaporación rotatoria. La purificación mediante cromatografía flash (Hexanos:EtOAc) produjo (1S,2R,5S)-8-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-2,3,5-trimetil-7,9-dioxo-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida. ES/MS: 535.102 (M+H+).

15 **Etap 6: Preparación de (1S,2R,5S)-N-(2,4-difluorobencil)-8-hidroxi-2,3,5-trimetil-7,9-dioxo-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida:**

20 **[0472]** (1S,2R,5S)-8-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-2,3,5-trimetil-7,9-dioxo-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (3.10 mg, 5.80 µmol) se disolvió en DMF (500 µL) y se añadió cloruro de litio (7.00 mg, 165 µmol). La reacción se calentó toda la noche a 90 °C. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se purificó por HPLC de fase inversa (agua:ACN con 0,1% de TFA) para producir (1S,2R,5S)-N-(2,4-difluorobencil)-8-hidroxi-2,3,5-trimetil-7,9-dioxo-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida. ES/MS: 445.213 (M+H+). ¹H NMR (400 MHz, Acetonitrilo-d₃) δ 10.17 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.41 (q, J = 9.0, 8.3 Hz, 1H), 7.09 - 6.80 (m, 2H), 5.51 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.15 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 5.07 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 4.72 - 4.40 (m, 3H), 3.83 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 1.86 - 1.68 (m, 3H), 1.28 (dd, J = 15.0, 7.0 Hz, 6H). ¹⁹F NMR (376 MHz, Acetonitrilo-d₃) δ -114.02 (p, J = 7.8, 7.4 Hz), -115.37 - -118.64 (m).

30 **Ejemplo 63: Preparación de (1S,2R,5S)-N-(3-cloro-2,4-difluorobencil)-8-hidroxi-2,5-dimetil-7,9-dioxo-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (C63)**

[0473]



50 **Etap 1: Preparación de ((1S,2R,5S)-8-(benciloxi)-2,5-dimetil-7,9-dioxo-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carbonil)carbamato de terc-butilo:**

55 **[0474]** (1S,2R,5S)-8-(Benciloxi)-2,5-dimetil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (837 mg, 1.55 mmol) se disolvió en tolueno (12 mL) a rt. Se añadieron secuencialmente DMAP (570 mg, 4.66 mmol) y (Boc)₂O (1.355 g, 6.22 mmol). La mezcla de reacción se calentó con agitación a 110 °C durante 2 h y después se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó con columna de gel de sílice con 0-100% EtOAc / Hex para obtener el producto. MS (m/z): 639.2 [M+H]⁺.

60 **Etap 2: Preparación del ácido (1S,2R,5S)-8-(benciloxi)-2,5-dimetil-7,9-dioxo-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxílico:**

65 **[0475]** ((1S,2R,5S)-8-(benciloxi)-2,5-dimetil-7,9-dioxo-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carbonil)(2,4,6-trifluorobencil)carbamato de *tert*-butilo (635 mg, 0.994 mmol) se disolvió en MeOH (12 mL) y luego se añadió agua (6 mL). Después se añadió gota a gota NaOH (1M, 3.5 mL, 3.4 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a rt durante 17 h. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con agua (20 mL) y se acidificó a pH=3 con HCl 1N. Se añadió EtOAc (50 mL) para la extracción. La fase orgánica se separó y se lavó con salmuera (50 mL). La fase orgánica se separó y se secó sobre Na₂SO₄. Mediante filtración y concentración se obtuvo un producto bruto que se

purificó por HPLC preparativa de fase inversa con 0-100% de acetonitrilo en agua con 0,1% de TFA para obtener el producto deseado. MS (m/z): 396.1 [M+H]⁺.

Etapas 3: Preparación de (1S,2R,5S)-8-(benciloxi)-N-(3-cloro-2,4-difluorobencil)-2,5-dimetil-7,9-dioxo-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida:

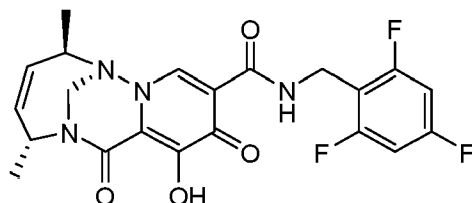
[0476] El ácido (1S,2R,5S)-8-(benciloxi)-2,5-dimetil-7,9-dioxo-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxílico (13 mg, 0,0329 mmol) se disolvió en DMF (1 mL) a temperatura ambiente. Se añadió DIEA (17 mg, 0,132 mmol) en atmósfera de argón. La mezcla de reacción resultante se enfrió a 0 °C. A continuación se añadió HATU (18,8 mg, 0,0493 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó hasta rt y se agitó a rt durante 1 h. A esta mezcla de reacción, se añadió una solución de (3-cloro-2,4-difluorofenil)metanamina (8,76 mg, 0,0493 mmol) en DMF (0,5 mL). A continuación, la mezcla de reacción se agitó a rt durante 17 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (10 mL) y se trató con una mezcla de solución acuosa saturada de NH₄Cl (10 mL) y agua (10 mL). A continuación, la fase orgánica se lavó con agua (10 mL) y salmuera saturada (10 mL) secuencialmente. A continuación se separó la fase orgánica y se concentró. El residuo se purificó en columna de gel de sílice con 0-100% EtOAc / Hex para obtener el producto. MS (m/z): 555.2 [M+H]⁺.

Etapas 4: Preparación de (1S,2R,5S)-N-(3-cloro-2,4-difluorobencil)-8-hidroxi-2,5-dimetil-7,9-dioxo-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida:

[0477] (1S,2R,5S)-8-(benciloxi)-N-(3-cloro-2,4-difluorobencil)-2,5-dimetil-7,9-dioxo-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (17 mg, 0,0306 mmol) se disolvió en tolueno (2 mL) a rt. Se añadió cuidadosamente TFA (2 mL) con agitación. La mezcla de reacción resultante se agitó a rt durante 17 h. A continuación, la mezcla de reacción se concentró hasta sequedad. El residuo se recogió en MeOH y se purificó con HPLC prep. de fase inversa con 0-100% de CH₃CN en agua con 0,1% de TFA para obtener el producto deseado. La liofilización permitió obtener el producto. MS (m/z): 465.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ 10.26 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.38 (td, J = 8.4, 6.1 Hz, 1H), 7.10 (td, J = 8.7, 1.8 Hz, 1H), 5.66 (dt, J = 11.4, 2.4 Hz, 1H), 5.46 - 5.31 (m, 2H), 5.02 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.64 (m, 2H), 4.58 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 3.84 (tq, J = 6.7, 3.6 Hz, 1H), 1.35 (dd, J = 7.1, 2.3 Hz, 6H).

Ejemplo 64: Preparación de (1S,2R,5R)-8-hidroxi-2,5-dimetil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (C64)

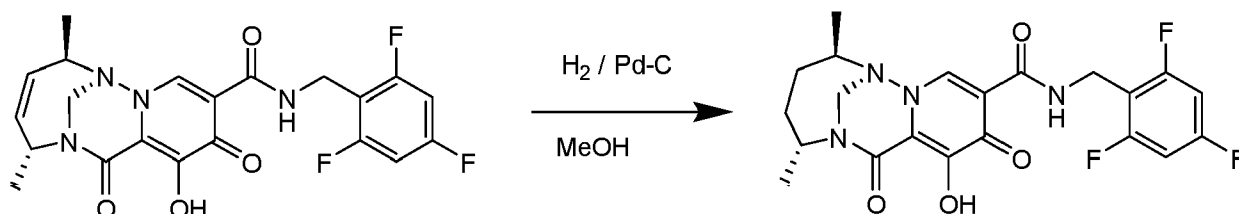
[0478]



[0479] (1S,2R,5R)-8-hidroxi-2,5-dimetil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida se preparó de manera similar al Ejemplo 24, excepto usando clorhidrato de (R)-but-3-en-2-amina en lugar de clorhidrato de (S)-but-3-en-2-amina en la Etapa 4. MS (m/z): 449.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ 10.31 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 6.93 - 6.81 (m, 2H), 5.80 (ddd, J = 11.7, 2.7, 1.9 Hz, 1H), 5.45 (ddd, J = 11.7, 4.1, 2.4 Hz, 1H), 4.82 - 4.55 (m, 4H), 4.32 (dtt, J = 7.4, 5.0, 2.5 Hz, 1H), 4.01 (ddt, J = 6.8, 4.5, 2.2 Hz, 1H), 1.79 (d, J = 7.5 Hz, 3H), 1.40 (d, J = 7.0 Hz, 3H).

Ejemplo de Referencia 65: Preparación de (1S,2R,5R)-8-hidroxi-2,5-dimetil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,3,4,5,7,9-hexahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (C65)

[0480]

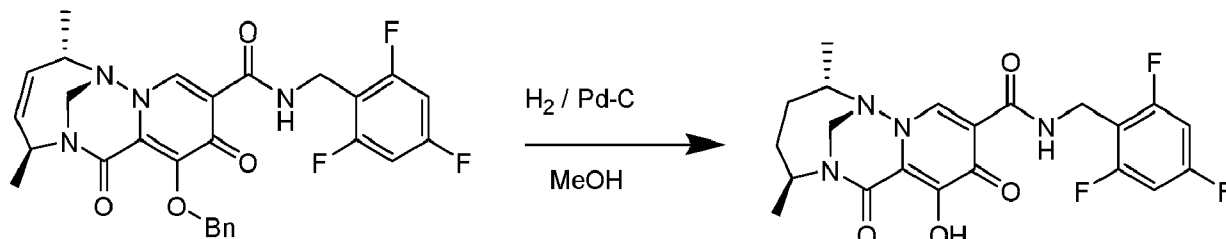


[0481] (1S,2R,5R)-8-hidroxi-2,5-dimetil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (25 mg, 0,0558 mmol), preparada según el Ejemplo 64, se disolvió en MeOH (10 mL).

Se añadió Pd/C (10%) (12 mg). La hidrogenólisis se realizó con globo de H₂ a rt durante 7 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celita. Se recogió el filtrado y se concentró hasta sequedad. El residuo se recogió en MeOH y se purificó con HPLC prep. de fase inversa con 0-100% de CH₃CN en agua con 0,1% de TFA para obtener el producto deseado. Liofilización permitirse producto. MS (m/z): 451.2 [M+H]. ¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ 10.30 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 6.87 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 4.75 - 4.51 (m, 4H), 3.60 - 3.42 (m, 1H), 3.00 (dq, J = 12.2, 6.4 Hz, 1H), 1.59 - 1.76 (m, 4H), 1.73 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.30 (d, J = 6.5 Hz, 3H).

Ejemplo de Referencia 66: Preparación de (1R,2S,5S)-8-hidroxi-2,5-dimetil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,3,4,5,7,9-hexahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (C66)

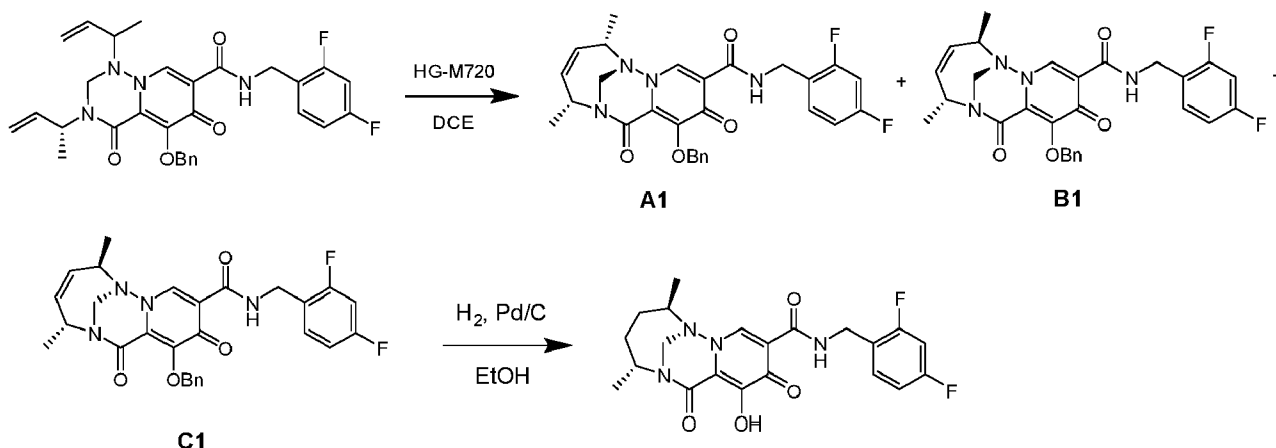
[0482]



[0483] (1R,2S,5S)-8-(benciloxi)-2,5-dimetil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (16 mg, 0,0297mmol), preparada según el Ejemplo 24, se disolvió en MeOH (10 mL). Se añadió Pd-C (10%) (12 mg). La hidrogenólisis se realizó con globo de H₂ a rt durante 7 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celita. Se recogió el filtrado y se concentró hasta sequedad. El residuo se recogió en MeOH y se purificó con HPLC prep. de fase inversa con 0-100% de CH₃CN en agua con 0,1% de TFA para obtener el producto deseado. Liofilización permitirse producto. MS (m/z): 451.2 [M+H]. ¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ 10.30 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 6.87 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 4.75 - 4.51 (m, 4H), 3.60 - 3.42 (m, 1H), 3.00 (dq, J = 12.2, 6.4 Hz, 1H), 1.59 - 1.76 (m, 4H), 1.73 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.30 (d, J = 6.5 Hz, 3H).

Ejemplo de Referencia 67: Preparación de (1S,2R,5R)-N-(2,4-difluorobencil)-8-hidroxi-2,5-dimetil-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9-hexahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (C67)

[0484]



Etap 1: Preparación de (1R,2S,5R)-8-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-2,5-dimetil-7,9-dioxo-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (A1), (1R,2R,5R)-8-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-2,5-dimetil-7,9-dioxo-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (B1), y (1S,2R,5R)-8-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-2,5-dimetil-7,9-dioxo-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (C1):

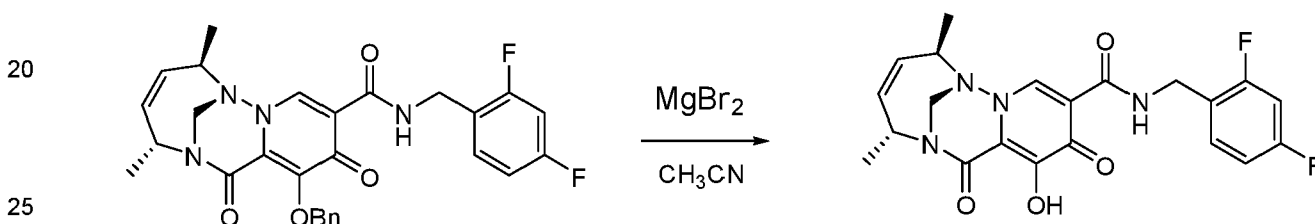
[0485] 5-(benciloxi)-3-((R)-but-3-en-2-il)-1-(but-3-en-2-il)-N-(2,4-difluorobencil)-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirido[2,1-f][1,2,4]triazina-7-carboxamida (390 mg, 0.711 mmol), preparada de forma similar al Ejemplo 29 excepto usando (R)-but-3-en-2-amina en lugar de (S)-but-3-en-2-amina, se disolvió en diclorometano (60 mL) a temperatura ambiente. Se burbujeó argón a través de la solución de reacción durante 20 min. A continuación se añadió con agitación el catalizador HG-M720 (44,5 mg, 0,071 mmol). Se continuó purgando con argón durante 10 min. A continuación, la mezcla de reacción se calentó con condensador de reflujo bajo atmósfera de argón durante 24 h. La mezcla de reacción resultante se concentró hasta sequedad. El material bruto se purificó en columna de gel de sílice con 0-100% EtOAc / Hex para obtener tres diastereómeros. MS (m/z): 521.1 [M+H].+

Etapla 2: Preparación de (1S,2R,5R)-N-(2,4-difluorobencil)-8-hidroxi-2,5-dimetil-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9-hexahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida:

5 **[0486]** (1S,2R,5R)-8-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-2,5-dimetil-7,9-dioxo-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (10 mg, 0.019 mmol) se disolvió en EtOH (3 mL) y se añadió Pd-C al 10% (4 mg, 0.0038 mmol). La hidrogenólisis se realizó con globo de H₂ a rt durante 7 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite. Se recogió el filtrado y se concentró hasta sequedad. El residuo se recogió en MeOH y se purificó con HPLC prep. de fase inversa con 50-100% de CH₃CN en agua con 0,1% de TFA para obtener el producto deseado. MS (m/z): 433.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, Acetonitrilo-d₃) δ 10.33 (d, J = 30.5 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 19.1 Hz, 1H), 7.43 (td, J = 9.2, 8.8, 6.5 Hz, 1H), 7.06 - 6.85 (m, 2H), 4.71 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.56 (s, 1H), 3.51 (ddt, J = 11.2, 7.1, 3.5 Hz, 1H), 3.31-3.01 (m, 1H), 2.07 - 1.99 (m, 1H), 1.93 - 1.66 (m, 6H), 1.30 (p, J = 6.6 Hz, 3H).

15 **Ejemplo 68: Preparación de (1R,2R,SR)-N-(2,4-difluorobencil)-8-hidroxi-2,5-dimetil-7,9-dioxo-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (C68)**

[0487]



30 **[0488]** (1R,2R,SR)-8-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-2,5-dimetil-7,9-dioxo-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (21 mg, 0.04 mmol), preparada según el Ejemplo 67, se disolvió en CH₃CN (2 mL), se añadió MgBr₂ (22,3 mg, 0.22 mmol) y se agitó a 50 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se extinguió con agua (1 mL) para formar una solución clara, se filtró y el residuo se recogió en MeOH y se purificó con HPLC prep. de fase inversa con 50-100% CH₃CN en agua para obtener el producto deseado. MS (m/z): 431.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, Acetonitrilo-d₃) δ 10.28 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.44 (q, J = 9.1, 8.4 Hz, 1H), 6.98 (tt, J = 10.9, 3.1 Hz, 2H), 5.69 - 5.54 (m, 1H), 5.47 - 5.26 (m, 2H), 4.94 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 4.73 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 5.7 Hz, 3H), 1.36 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.03 (d, J = 7.3 Hz, 3H).

35 **Ejemplo 69: Preparación de (1S,2R,5R)-N-(2,4-difluorobencil)-8-hidroxi-2,5-dimetil-7,9-dioxo-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (C69)**

40 **[0489]**

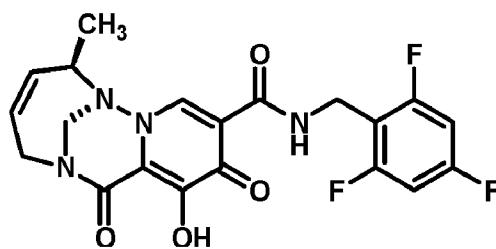


55 **[0490]** (1S,2R,5R)-8-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-2,5-dimetil-7,9-dioxo-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (8 mg, 0.015 mmol), preparada según el Ejemplo 67, se disolvió en CH₃CN (2 mL), se añadió MgBr₂ (6,2 mg, 0.034 mmol) y se agitó a 50 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se extinguió con agua (1 mL) para formar una solución clara, se filtró y el residuo se recogió en MeOH y se purificó con HPLC prep. de fase inversa con 50-100% CH₃CN en agua para obtener el producto deseado. MS (m/z): 431.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, Acetonitrilo-d₃) δ 10.31 (s, 1H), 8.44 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.44 (h, J = 6.6 Hz, 1H), 6.98 (dt, J = 13.7, 4.9 Hz, 2H), 5.89 - 5.72 (m, 1H), 5.55 - 5.33 (m, 1H), 4.83 - 4.67 (m, 2H), 4.66 - 4.52 (m, 2H), 4.33 (ddd, J = 8.8, 5.6, 3.2 Hz, 1H), 4.23 - 3.90 (m, 1H), 1.80 (d, J = 7.5 Hz, 3H), 1.41 (d, J = 7.0 Hz, 3H).

60 **Ejemplo 70: Preparación de (1S,2R)-8-hidroxi-2-metil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (C70)**

[0491]

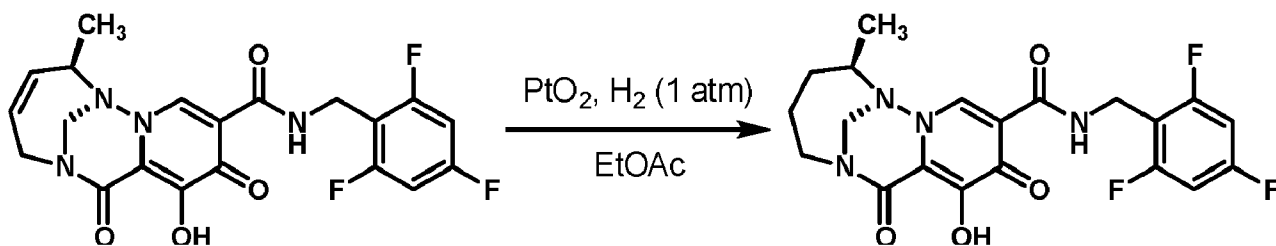
65



[0492] (1S,2R)-8-hidroxi-2-metil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,5,7,9-tetrahydro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida se preparó de manera similar al Ejemplo 24, excepto usando cloruro de amonio alílico en lugar de clorhidrato de (S)-but-3-en-2-amina en la Etapa 4. El clorhidrato de (S)-but-3-en-2-amina se preparó de manera similar al Ejemplo 24, excepto usando cloruro de amonio alílico en lugar de clorhidrato de (S)-but-3-en-2-amina. ES/MS (m/z): 435.199 [M+H]⁺, ¹H NMR (400 MHz, Acetonitrilo-d₃) δ 10.19 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 6.85 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 5.74 (dq, J = 11.7, 2.8 Hz, 1H), 5.43 (ddt, J = 11.8, 3.6, 2.2 Hz, 1H), 4.95 (dq, J = 18.4, 2.9 Hz, 1H), 4.84 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.70 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 4.64 - 4.57 (m, 2H), 3.92 - 3.74 (m, 2H), 1.36 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

Ejemplo de Referencia 71: Preparación de (1S,2R)-8-hidroxi-2-metil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,3,4,5,7,9-hexahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (C71)

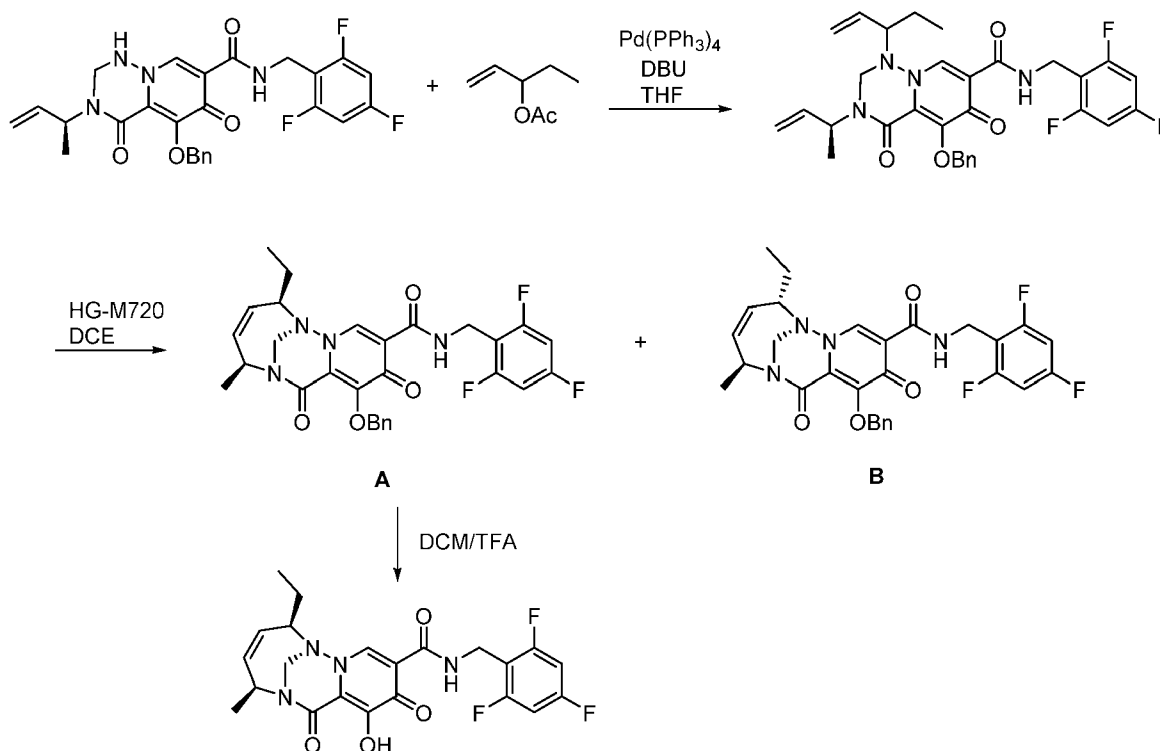
[0493]



[0494] A un vial se añadieron (1S,13R)-6-hidroxi-13-metil-5,8-dioxo-N-[(2,4,6-trifluorofenil)metil]-1,2,9-triazatriciclo[7.4.1.0^{2,7}]tetradeca-3,6,11-trieno-4-carboxamida (37.6 mg, 0,086 mmol, 1,0 eq), preparada según el Ejemplo 70, óxido de platino (IV) (1 mg, 4,3 μmol, 5 mol%) y acetato de etilo (1,5 mL). A continuación, se colocó un globo de hidrógeno en el vial y se hizo burbujear el hidrógeno a través de la mezcla de reacción durante 5 minutos. La reacción se dejó en atmósfera de hidrógeno durante 39 horas, tras lo cual se filtró la suspensión gris, se eliminaron los volátiles al vacío y se purificó el residuo resultante y el residuo resultante se purificó mediante HPLC preparativa (0-100% CH₃CN/H₂O con modificador TFA al 0,1%) obteniéndose (1S,2R)-8-hidroxi-2-metil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,3,4,5,7,9-hexahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida. ES/MS (m/z): 437.168 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 10.20 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 6.66 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 4.76 - 4.58 (m, 3H), 4.49 - 4.36 (m, 2H), 3.26 - 3.16 (m, 1H), 3.05 (dt, J = 13.4, 6.5 Hz, 1H), 1.98 (q, J = 5.5 Hz, 2H), 1.74 (q, J = 5.0 Hz, 2H), 1.35 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

Ejemplo 72: Preparación de (1S,2R,5S)-2-etil-8-hidroxi-5-metil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (C72)

[0495]



Preparación de 5-(benciloxi)-3-((S)-but-3-en-2-il)-4,6-dioxo-1-(pent-1-en-3-il)-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirido[2,1-f][1,2,4]triazina-7-carboxamida:

[0496] A una solución de (S)-5-(benciloxi)-3-(but-3-en-2-il)-4,6-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirido[2,1-f][1,2,4]triazina-7-carboxamida (500 mg, 0,976 mmol) preparada según el Ejemplo 46 en THF se añadió acetato de 1-etilalilo (625 mg, 4,88 mmol). 976 mmol), preparada según el Ejemplo 46, en THF, se añadió acetato de 1-etilalilo (625 mg, 4,88 mmol), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (1,5 g, 9,76 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (225 mg, 0,195 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 65 °C. Una vez finalizada la reacción, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con 0-100% de hexano/EtOAc. MS (m/z) 581.19 [M+H]⁺.

Preparación de (1S,2R,5S)-8-(benciloxi)-2-etil-5-metil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (A) y (1S,2S,5S)-8-(benciloxi)-2-etil-5-metil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (B):

[0497] La solución de (S)-5-(benciloxi)-3-(but-3-en-2-il)-4,6-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirido[2,1-f][1,2,4]triazina-7-carboxamida (60 mg, 0,103 mmol) en DCE (8 mL), se desgasificó con Ar durante 5 min. A la mezcla se añadió cat. catalizador Hoveyda-Grubbs II M720 (6,5 mg, 0,013 mmol) y se roció la mezcla con Ar durante 10 min. A continuación, la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró, el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con 0-100% de hexano/EtOAc para dar (1S,2R,5S)-8-(benciloxi)-2-etil-5-metil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida.

(A) como producto principal y (1S,2S,5S)-8-(benciloxi)-2-etil-5-metil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (B) como producto secundario.

[0498] (1S,2R,5S)-8-(benciloxi)-2-etil-5-metil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (A): MS (m/z) 553.06 [M+H]⁺.

[0499] (1S,2S,5S)-8-(benciloxi)-2-etil-5-metil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (B): MS (m/z) 553.05 [M+H]⁺.

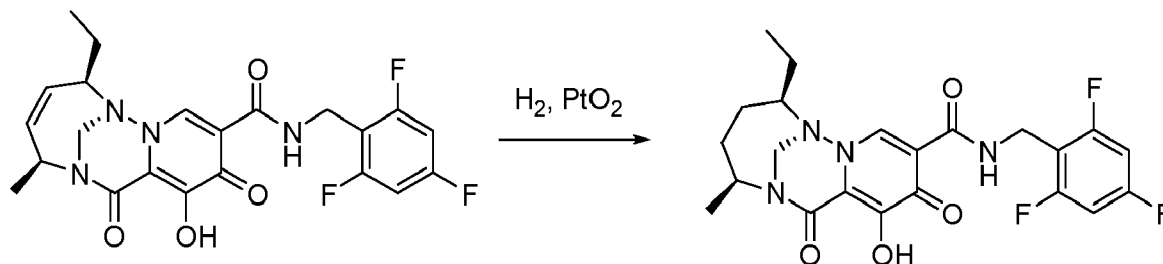
Preparación de (1S,2R,5S)-2-etil-8-hidroxi-5-metil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida:

[0500] La solución de (1S,2R,5S)-8-(benciloxi)-2-etil-5-metil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-

metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (15 mg, 0,0258 mmol) en DCM (1 mL) y TFA (1 mL) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. 0,0258 mmol) en DCM (1 mL) y TFA (1 mL) se agitó a rt durante la noche. A continuación, la mezcla se concentró y se purificó por HPLC de fase inversa, 5-100% de acetonitrilo en agua, para dar el producto base. MS (m/z) 462.21 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8.43 (s, 1H), 7.01 - 6.84 (m, 2H), 5.77 (dt, J = 11.6, 2.4 Hz, 1H), 5.58 - 5.46 (m, 1H), 5.42 (dt, J = 7.5, 2.8 Hz, 1H), 5.08 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.75 - 4.56 (m, 3H), 3.76 (dp, J = 6.7, 3.4 Hz, 1H), 1.88 - 1.59 (m, 2H), 1.39 (d, J = 7.3 Hz, 3H), 1.08 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

Ejemplo de Referencia 73: Preparación de (1S,2R,5S)-2-etil-8-hidroxi-5-metil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,3,4,5,7,9-hexahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (C73)

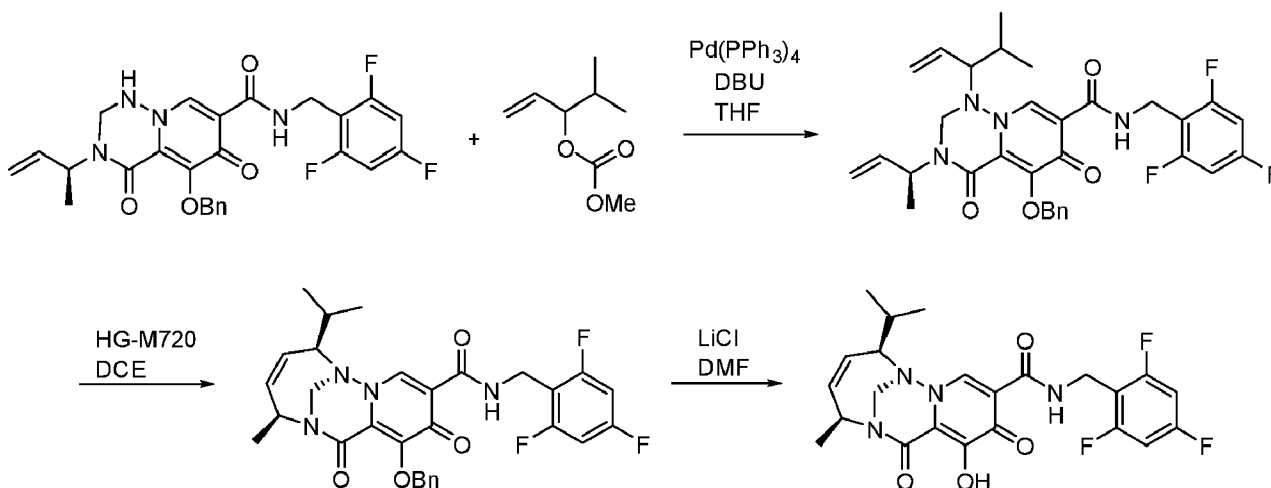
[0501]



[0502] A una solución de (1S,2R,5S)-2-etil-8-hidroxi-5-metil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (5 mg, 0,011 mmol) preparada según el Ejemplo 72 en EtOH (2 ml) se añadió PtO₂ (1 mg, 0,011 mmol), preparada según el Ejemplo 72, en EtOH (2 ml) se añadió PtO₂ (1 mg). La mezcla de reacción se agitó a rt bajo globo de H₂ durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celita y se concentró. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa, 5-100% ACN/H₂O, conteniendo 0,1% TFA para dar el compuesto base. MS (m/z) 465.24 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8.44 (s, 1H), 6.97 - 6.87 (m, 2H), 4.80 - 4.52 (m, 5H), 3.24 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 2.04 (dt, J = 14.3, 6.9 Hz, 1H), 1.97 - 1.66 (m, 3H), 1.63 - 1.43 (m, 2H), 1.31 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.19 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

Ejemplo 74 Preparación de (1S,2R,5S)-8-hidroxi-2-isopropil-5-metil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (C74)

[0503]



Preparación de (1S,2R,5S)-8-(benziloxi)-2-isopropil-5-metil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida:

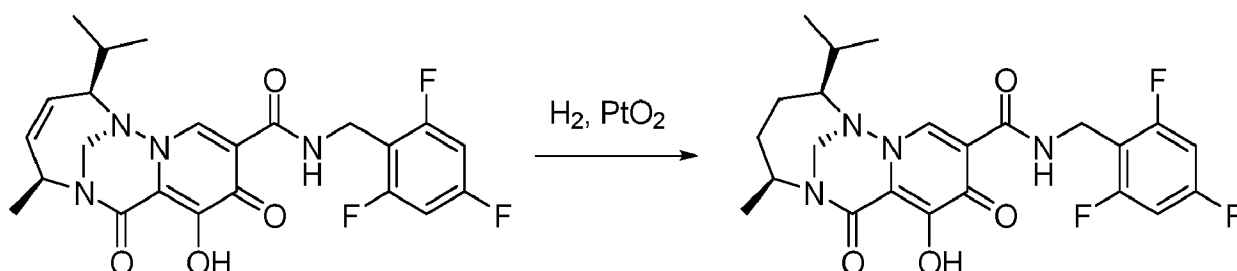
[0504] La (1S,2R,SS)-8-(benziloxi)-2-isopropil-5-metil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida se preparó de forma similar a la (1S,2R,5S)-8-(benziloxi)-2-etil-5-metil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida del Ejemplo 72, excepto que se usó carbonato de metilo (4-metilpent-1-en-3-il) en lugar de acetato de pent-1-en-3-il. MS (m/z) 567.08 [M+H]⁺.

Preparación de (1S,2R,5S)-8-hidroxi-2-isopropil-5-metil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida:

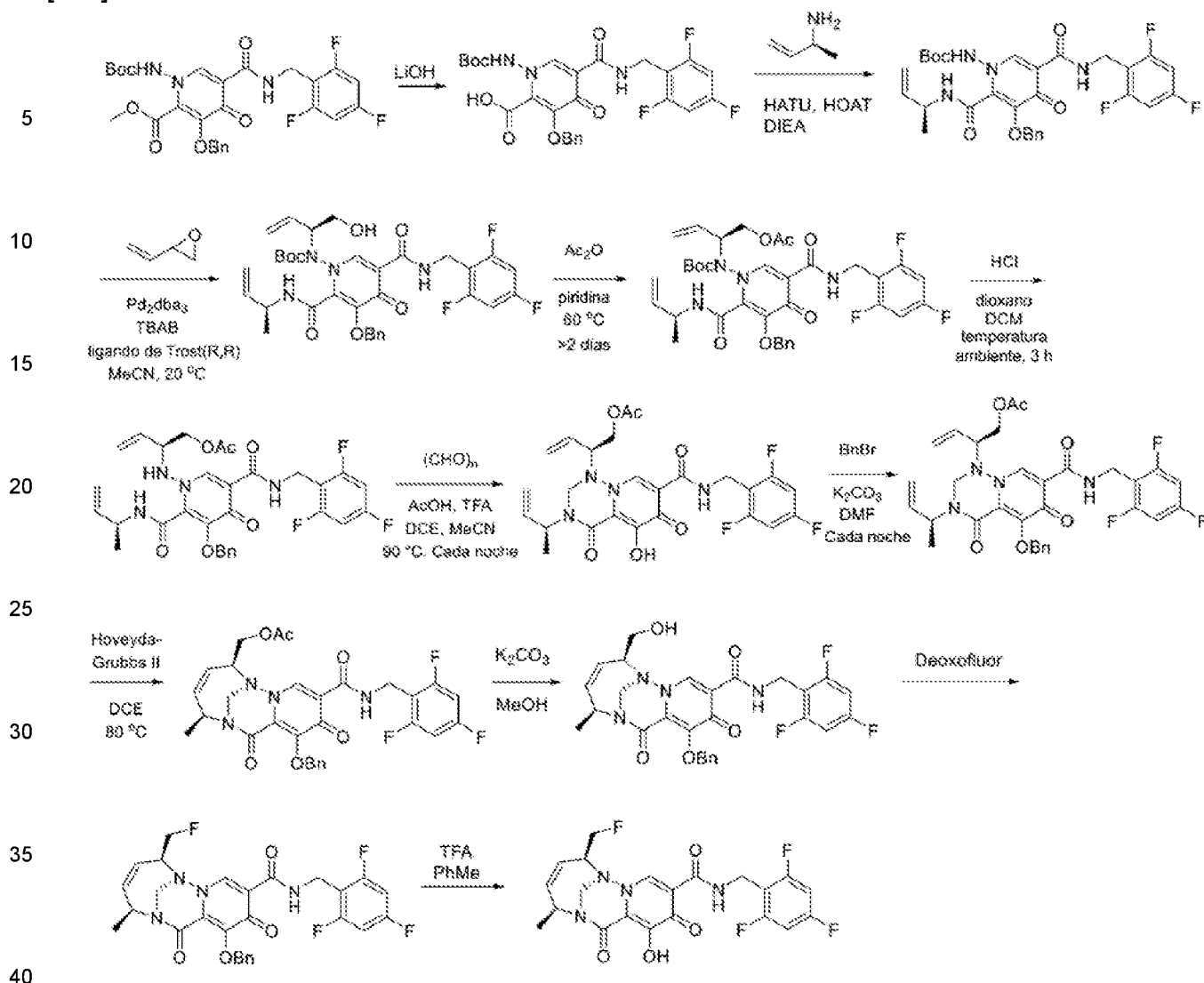
[0505] La mezcla de reacción de (1S,2R,SS)-8-(benzoiloxi)-2-isopropil-5-metil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (10 mg, 0,017 mmol) y cloruro de litio (7,5 mg, 0,17 mmol) en DMF (1 mL) se calentó a 100 °C durante una noche. La mezcla de reacción se filtró, la solución se purificó por HPLC de fase inversa, eluyendo con 5-100% acetonitrilo/agua para dar el compuesto base. MS (m/z) 477.21 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8.42 (s, 1H), 6.95 - 6.86 (m, 2H), 5.83 (dt, J = 11.7, 2.4 Hz, 1H), 5.56 (dt, J = 11.8, 3.1 Hz, 1H), 5.42 (dtd, J = 9.9, 7.0, 4.1 Hz, 1H), 5.05 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.75 - 4.62 (m, 3H), 3.67 (p, J = 3.3 Hz, 1H), 2.00 (dtq, J = 10.4, 7.0, 3.9 Hz, 1H), 1.39 (d, J = 7.3 Hz, 3H), 1.17 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.92 (d, J = 7.0 Hz, 3H).

Ejemplo de Referencia 75: Preparación de (1S,2S,5S)-8-hidroxi-2-isopropil-5-metil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,3,4,5,7,9-hexahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (C75)

[0506]



[0507] (1S,2S,5S)-8-hidroxi-2-isopropil-5-metil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,3,4,5,7,9-hexahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida se sintetizó con un método similar al del Ejemplo 73, excepto que (1S,2R,SS)-8-hidroxi-2-isopropil-5-metil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida en lugar de (1S,2R,SS)-2-etil-8-hidroxi-5-metil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida. MS (m/z) 479.21 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8.43 (s, 1H), 6.91 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 4.82 - 4.53 (m, 5H), 2.89 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 2.11 - 1.98 (m, 2H), 1.94 (dp, J = 16.1, 4.4, 3.9 Hz, 1H), 1.73 (dt, J = 14.7, 10.2 Hz, 1H), 1.44 (ddd, J = 14.8, 11.0, 3.1 Hz, 1H), 1.30 (dd, J = 10.4, 6.6 Hz, 6H), 0.97 (s, 3H).

Ejemplo 76: Preparación de (1S,2S,5S)-2-(fluorometil)-8-hidroxi-5-metil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (C76)**[0508]****Etapas 1: Síntesis del ácido 3-(benciloxi)-1-((terc-buloxicarbonil)amino)-4-oxo-5-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-1,4-dihidropiridin-2-carboxílico:**

[0509] El 3-(benciloxi)-1-((terc-buloxicarbonil)amino)-4-oxo-5-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-1,4-dihidropiridin-2-carboxilato de metilo (5,9 g, 10,5 mmol) se disolvió en 100 mL de MeOH y 20 mL de agua, hidróxido de litio (1,26 g, 52,5 mmol) se añadió a temperatura ambiente, después se calentó a 60 °C durante la noche y luego a 70 °C durante 8 horas. La reacción se enfrió a 0 °C, se añadió HCl 2 N para ajustar el pH a 3. El bruto de reacción se concentró a la baja. Se añadieron 100 mL de EtOAc. El precipitado se filtró y se lavó con agua (30 mL 2x). El sólido se secó al vacío para dar 4,82 g de ácido 3-(benciloxi)-1-((terc-buloxicarbonil)amino)-4-oxo-5-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-1,4-dihidropiridin-2-carboxílico.

Etapas 2: Síntesis (S)-(3-(benciloxi)-2-(but-3-en-2-ilcarbamoil)-4-oxo-5-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)piridin-1(4H)-il)carbamoilato de terc-butilo:

[0510] El ácido 3-(benciloxi)-1-((terc-buloxicarbonil)amino)-4-oxo-5-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-1,4-dihidropiridin-2-carboxílico (5,2 g, 9,5 mmol) y la sal HCl de (2S)-but-3-en-2-amina (1,23 g, 11,4 mmol) se disolvieron en DMF anhidra (500 mL), se enfriaron a 0 °C. Se añadieron HATU (4,3 g, 11,4 mmol) y 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (388 mg, 2,85 mmol), seguidos de DIEA (4,96 mL, 28,5 mmol). La reacción se mantuvo a 0 °C. 10 minutos, la reacción se completó. Verter la mezcla de reacción en agua helada, extraer con EtOAc (400 mL 2x). Las capas orgánicas se concentraron y se purificaron mediante columna de sílice, eluyendo con EtOAc/hexano (20-70%) para dar (S)-(3-(benciloxi)-2-(but-3-en-2-ilcarbamoil)-4-oxo-5-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)piridin-1(4H)-il)carbamoilato de terc-butilo. MS (m/z) 601.2 [M+H]⁺.

Etapas 3: Síntesis de (3-(benciloxi)-2-(((S)-but-3-en-2-il)carbamoil)-4-oxo-5-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)piridin-1(4H)-il)((S)-1-hidroxibut-3-en-2-il)carbamoilato de terc-butilo:

[0511] El (S)-(3-(benciloxi)-2-(but-3-en-2-ilcarbamoil)-4-oxo-5-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)piridin-1(4H)-il)carbamoilato de terc-butilo (5,09 g, 8,48 mmol) se disolvió en 500 mL de MeCN anhidro, bromuro de tetrabutilamonio (5,46 g, 17 mmol), seguido del ligando (R,R)-DACH naftil Trost (804 mg, 1,02 mmol) y tris(dibencilideneacetona) dipaladio (439 mg, 0,424 mmol). Se purgó Ar durante 10 minutos y luego se añadió monóxido de butadieno (1,71 mL, 21,2 mmol) gota a gota a la reacción. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El bruto de reacción se concentró y se purificó mediante columna de sílice, eluyendo con EtOAc/hexano (30-70%) para dar (3-(benciloxi)-2-((S)-but-3-en-2-il)carbamoil)-4-oxo-5-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)piridin-1(4H)-il)((S)-1-hidroxibut-3-en-2-il)carbamoilato de terc-butilo. MS (*m/z*) 671.3 [M+H]⁺.

Etapas 4: Síntesis de acetato de (S)-2-((3-(benciloxi)-2-(((S)-but-3-en-2-il)carbamoil)-4-oxo-5-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)piridin-1(4H)-il)(terc-butoxicarbonil)amino)but-3-en-1-il:

[0512] Se disolvió (3-(benciloxi)-2-(((S)-but-3-en-2-il)carbamoil)-4-oxo-5-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)piridin-1(4H)-il)((S)-1-hidroxibut-3-en-2-il)carbamoilato de terc-butilo (1,54 g, 2,29 mmol) y anhídrido acético (3,25 mL, 34,4 mmol) en piridina (30 mL) y se añadieron anhídrido acético (3,25 mL, 34,4 mmol) y 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (388 mg, 2,85 mmol), seguido de DMAP (560 mg, 4,59 mmol). La reacción se calentó a 50 °C durante 4 días. El bruto de reacción se concentró y se purificó mediante columna de sílice, eluyendo con EtOAc/hexano (40-70%) para dar acetato de (S)-2-((3-(benciloxi)-2-(((S)-but-3-en-2-il)carbamoil)-4-oxo-5-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)piridin-1(4H)-il)(terc-butoxicarbonil)amino)but-3-en-1-il. MS (*m/z*) 713.4 [M+H]⁺.

Etapas 5: Síntesis de acetato de (S)-2-((3-(benciloxi)-2-(((S)-but-3-en-2-il)carbamoil)-4-oxo-5-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)piridin-1(4H)-il)amino)but-3-en-1-il:

[0513] Se disolvió acetato de (S)-2-((3-(benciloxi)-2-(((S)-but-3-en-2-il)carbamoil)-4-oxo-5-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)piridin-1(4H)-il)(terc-butoxicarbonil)amino)but-3-en-1-il (1,13 g, 2,29 mmol) en diclorometano (3 mL), se añadió HCl 4N en dioxano (4 mL) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La reacción se completó. La reacción bruta se concentró y se purificó mediante columna de sílice, eluyendo con EtOAc/hexano (40-80%) para dar acetato de (S)-2-((3-(benciloxi)-2-(((S)-but-3-en-2-il)carbamoil)-4-oxo-5-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)piridin-1(4H)-il)amino)but-3-en-1-il. MS (*m/z*) 613.3 [M+H]⁺.

Etapas 6: Síntesis de (S)-2-((3-((S)-but-3-en-2-il)-5-hidroxi-4,6-dioxo-7-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirido[2,1-f][1,2,4]triazin-1-il)but-3-en-1-il acetate:

[0514] (S)-2-((3-(benciloxi)-2-(((S)-but-3-en-2-il)carbamoil)-4-oxo-5-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)piridin-1(4H)-il)amino)but-3-en-1-il acetate (405 mg, 0,66 mmol) se disolvió en 1,2-dicloroetano (17 mL) y acetonitrilo (17 mL), se añadió paraformaldehído (60 mg, 1,98 mmol). A continuación, se añadieron a la reacción ácido acético (0,265 mL, 4,63 mmol) y TFA (0,253 mL, 3,31 mmol) al mismo tiempo. La reacción se calentó a 90 °C durante 20 horas. La reacción bruta se concentró y se purificó mediante columna de sílice, eluyendo con EtOAc/hexano (40-100%) para dar (S)-2-((3-((S)-but-3-en-2-il)-5-hidroxi-4,6-dioxo-7-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirido[2,1-f][1,2,4]triazin-1-il)but-3-en-1-il acetate. MS (*m/z*) 535.2 [M+H]⁺.

Etapas 7: Síntesis de (S)-2-((5-(benciloxi)-3-((S)-but-3-en-2-il)-4,6-dioxo-7-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirido[2,1-f][1,2,4]triazin-1-il)but-3-en-1-il acetate:

[0515] (S)-2-((3-((S)-but-3-en-2-il)-5-hidroxi-4,6-dioxo-7-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirido[2,1-f][1,2,4]triazin-1-il)but-3-en-1-il acetate (163 mg, 0,3 mmol) se disolvió en DMF (3 mL), se añadió K₂CO₃ (208 mg, 1,5 mmol), seguido de bromometilbenceno (0,072 mL, 0,6 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La reacción en bruto se extrajo con EtOAc y solución sat. Solución de NaHCO₃. Las capas orgánicas se concentraron hacia abajo y se purificaron mediante columna de sílice, eluyendo con EtOAc/hexano (40-100%) a (S)-2-((5-(benciloxi)-3-((S)-but-3-en-2-il)-4,6-dioxo-7-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirido[2,1-f][1,2,4]triazin-1-il)but-3-en-1-il acetate. MS (*m/z*) 625.3 [M+H]⁺.

Etapas 8: Síntesis de ((1S,2S,5S)-8-(benciloxi)-5-metil-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonin-2-il)acetato de metilo:

[0516] (S)-2-((5-(benciloxi)-3-((S)-but-3-en-2-il)-4,6-dioxo-7-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirido[2,1-f][1,2,4]triazin-1-il)but-3-en-1-il acetate (210 mg, 0,336 mmol) se disolvió en 1,2-dicloroetano (17 mL), se añadió Catalizador Hoveyda-Grubbs de 2ª Generación (42 mg, 0,067 mmol). La reacción se calentó a 80 °C durante 6 horas. La reacción bruta se concentró y se purificó mediante columna de sílice, eluyendo con EtOAc/hexano (40-100%) para dar ((1S,2S,SS)-8-(benciloxi)-5-metil-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonin-2-il)acetato de metilo. MS (*m/z*) 597.3 [M+H]⁺.

Etapas 9: Síntesis de ((1S,2S,5S)-8-(benciloxi)-2-(hidroximetil)-5-metil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida:

[0517] ((1S,2S,SS)-8-(benciloxi)-5-metil-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-

metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonin-2-il)metil acetate (135 mg, 0.226 mmol) se disolvió en MeOH (3 mL), se añadió K₂CO₃ (93,8 mg, 0,679 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadió EtOAc a la reacción en bruto. Transferir a un embudo separado, se añadió agua para lavar la capa orgánica dos veces. La capa orgánica se concentró y se purificó mediante columna de sílice, eluyendo con EtOAc/hexano (60-100%) para dar (1S,2S,SS)-8-(benciloxi)-2-(hidroximetil)-5-metil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida. MS (*m/z*) 555.3 [M+H]⁺.

Etapas 10: Síntesis de (1S,2S,5S)-8-(benciloxi)-2-(fluorometil)-5-metil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida:

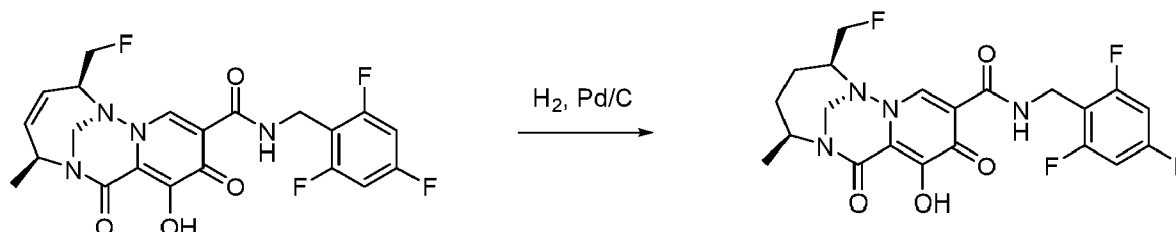
[0518] (1S,2S,5S)-8-(benciloxi)-2-(hidroximetil)-5-metil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (24 mg, 0,05 mmol) se disolvió en DCM (1,5 mL), se enfrió a baño de hielo. Se añadió desoxofluor (50% en tolueno, 2,7M, 0,39 mL). La reacción se agitó a 0 °C y luego se calentó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió solución sat. de NaHCO₃ para extinguir la reacción. Extraer con DCM. La capa orgánica se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa, eluyendo 10-60% acetonitrilo (0,1% TFA) en agua (0,1% TFA) para dar (1S,2S,SS)-8-(benciloxi)-2-(fluorometil)-5-metil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida. MS (*m/z*) 557.2 [M+H]⁺.

Etapas 11: Síntesis de (1S,2S,5S)-2-(fluorometil)-8-hidroxi-5-metil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida:

[0519] (1S,2S,SS)-8-(benciloxi)-2-(fluorometil)-5-metil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (15 mg, 0.027 mmol) se disolvió en tolueno (0,5 mL), se añadió TFA (0,5 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La reacción se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa, eluyendo 10-60% acetonitrilo (0,1% TFA) en agua (0,1% TFA) para dar (1S,2S,5S)-2-(fluorometil)-8-hidroxi-5-metil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida. MS (*m/z*) 467.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, Acetonitrilo-*d*₃) δ 10.21 (s, 1H), 8.46 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 6.87 (t, *J* = 8.5 Hz, 2H), 5.82 (dt, *J* = 11.7, 2.8 Hz, 1H), 5.39 (ddt, *J* = 14.7, 12.0, 3.4 Hz, 2H), 4.95 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 4.70 - 4.59 (m, 4H), 4.54 - 4.49 (m, 1H), 4.09 (ddd, *J* = 18.4, 5.9, 3.0 Hz, 1H), 1.35 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H).

Ejemplo de Referencia 77: Preparación de (1S,2S,SS)-2-(fluorometil)-8-hidroxi-5-metil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,3,4,5,7,9-hexahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (C77)

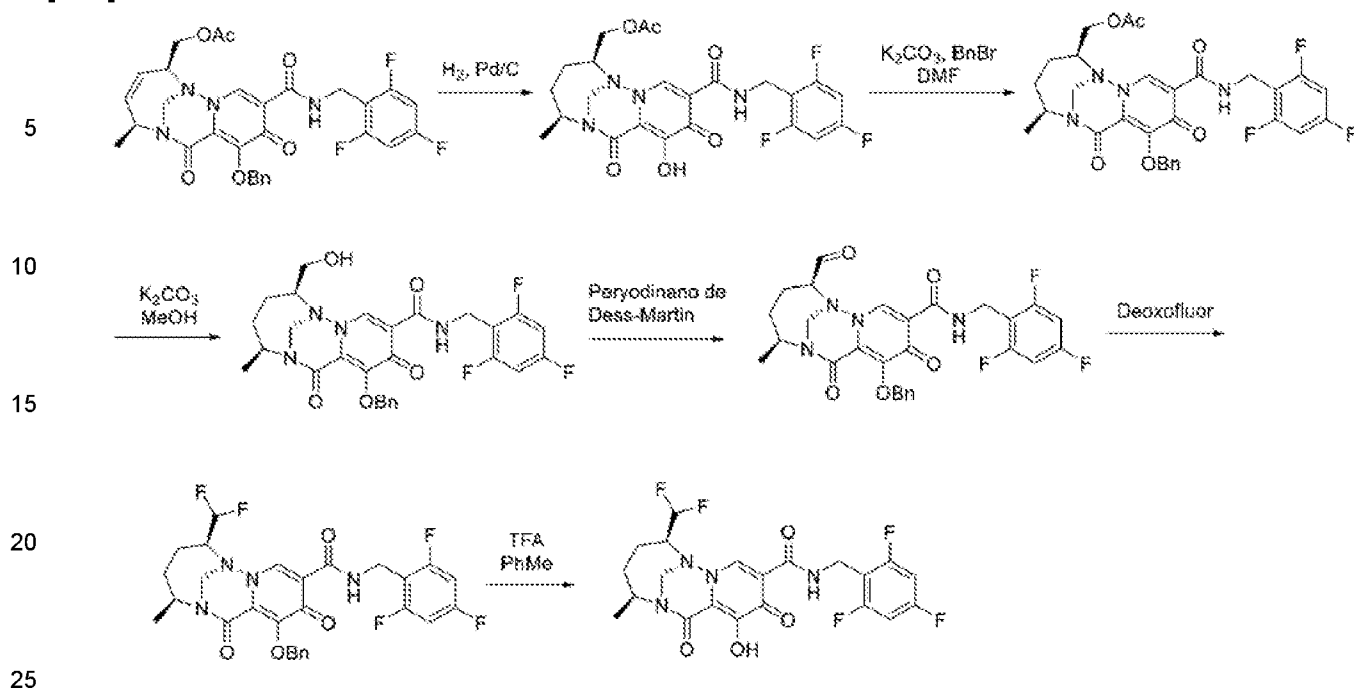
[0520]



[0521] (1S,2S,SS)-2-(fluorometil)-8-hidroxi-5-metil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (6 mg, 0.013 mmol), preparada según el Ejemplo 76, se disolvió en EtOH (5 mL) y EtOAc (5 mL). Se añadió Pd/C al 10% (3 mg) y se aplicó un globo de hidrógeno. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se filtró a través de celita, el filtrado se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa, eluyendo 10-60% acetonitrilo (0,1% TFA) en agua (0,1% TFA) para dar (1S,2S,5S)-2-(fluorometil)-8-hidroxi-5-metil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,3,4,5,7,9-hexahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida. MS (*m/z*) 469.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, Acetonitrilo-*d*₃) δ 10.31 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.01 - 6.80 (m, 2H), 4.77 - 4.68 (m, 1H), 4.65 - 4.56 (m, 4H), 4.47 (dd, *J* = 9.9, 5.4 Hz, 1H), 3.67 - 3.45 (m, 2H), 2.06 (dt, *J* = 13.2, 7.0 Hz, 1H), 1.84 (ddd, *J* = 15.5, 7.9, 3.9 Hz, 1H), 1.75 - 1.60 (m, 2H), 1.26 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

Ejemplo de Referencia 78: Preparación de (1S,2S,5S)-2-(difluorometil)-8-hidroxi-5-metil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,3,4,5,7,9-hexahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (C78)

[0522]



Etapas 1: Síntesis de ((1S,2S,5S)-8-hidroxi-5-metil-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-2,3,4,5,7,9-hexahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonin-2-il)acetato de metilo:

[0523] ((1S,2S,5S)-8-(benciloxi)-5-metil-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonin-2-il)metil acetate (48 mg, 0.08 mmol) se disolvió en EtOH (5 mL) y EtOAc (5 mL), se añadió Pd/C al 10% (16 mg), se aplicó globo de hidrógeno. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se filtró a través de celita, el filtrado se concentró para dar ((1S,2S,5S)-8-hidroxi-5-metil-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-2,3,4,5,7,9-hexahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonin-2-il)acetato de metilo que se utilizó directamente en la etapa siguiente. MS (*m/z*) 509.2 [*M*+H]⁺.

Etapas 2: Síntesis de ((1S,2S,5S)-8-(benciloxi)-5-metil-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-2,3,4,5,7,9-hexahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonin-2-il)acetato de metilo:

[0524] El bruto de ((1S,2S,5S)-8-hidroxi-5-metil-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-2,3,4,5,7,9-hexahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonin-2-il)acetato de metilo se disolvió en DMF (3 mL), se añadió K₂CO₃ (22 mg, 0.16 mmol), seguido de BnBr (0.014 mL, 0.12 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se extrajo con EtOAc/sat. NaHCO₃, la capa orgánica se concentró, se purificó con columna de sílice, se eluyó con EtOAc/hexano (60-100%) para dar ((1S,2S,5S)-8-(benciloxi)-5-metil-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-2,3,4,5,7,9-hexahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonin-2-il)acetato de metilo. MS (*m/z*) 599.3 [*M*+H]⁺.

Etapas 3: Síntesis de (1S,2S,5S)-8-(benciloxi)-2-(hidroximetil)-5-metil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,3,4,5,7,9-hexahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida:

[0525] ((1S,2S,5S)-8-(benciloxi)-5-metil-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-2,3,4,5,7,9-hexahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonin-2-il)metil acetate (33 mg, 0.06 mmol) disuelto en MeOH (1 mL), se añadió K₂CO₃ (24 mg, 0.18 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadió EtOAc al bruto de reacción. Transferir a un embudo separado, se añadió agua para lavar la capa orgánica dos veces. La capa orgánica se concentró y se purificó mediante columna de sílice, eluyendo con EtOAc/hexano (60-100%) para dar (1S,2S,5S)-8-(benciloxi)-2-(hidroximetil)-5-metil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,3,4,5,7,9-hexahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida. MS (*m/z*) 557.3 [*M*+H]⁺.

Etapas 4: Síntesis de (1S,2S,5S)-8-(benciloxi)-2-formil-5-metil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,3,4,5,7,9-hexahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida:

[0526] (1S,2S,5S)-8-(benciloxi)-2-(hidroximetil)-5-metil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,3,4,5,7,9-hexahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (22 mg, 0.039 mmol) se disolvió en DCM (2 mL), se añadió periodinano Dess-Martin (50 mg, 0.12 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente y posteriormente se añadieron otros 50 mg de periodinano Dess-Martin. La reacción se completó al cabo de 4 horas. Se añadió una solución de Na₂S₂O₃ al 10% para extinguir. El bruto se extrajo con DCM. La capa orgánica se concentró y se utilizó directamente en la etapa

siguiente. MS (m/z) 555.3 $[M+H]^+$.

Etapa 5: Síntesis de (1S,2S,5S)-8-(benciloxi)-2-(difluorometil)-5-metil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,3,4,5,7,9-hexahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida:

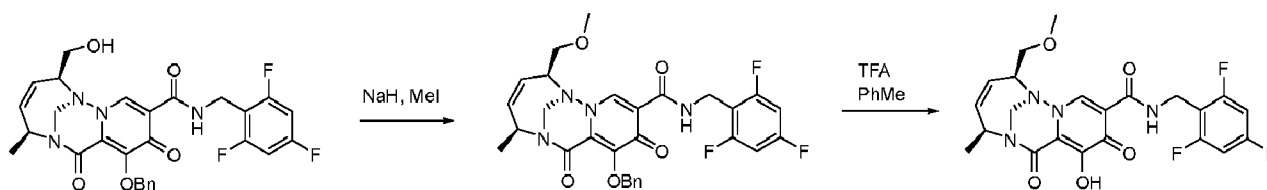
[0527] La (1S,2S,SS)-8-(benzoiloxi)-2-formil-5-metil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,3,4,5,7,9-hexahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida cruda se disolvió en DCM (1,5 mL). 5 mL, se añadió Deoxofluor (50% en tolueno, 2,7M, 0,043mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente y se añadieron otros 0,043 mL de deoxofluor (50% en tolueno, 2,7M). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se añadió solución sat. de NaHCO₃ para extinguir la reacción. Extraer con DCM. La capa orgánica se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa, eluyendo 10-60% acetonitrilo (0,1% TFA) en agua (0,1% TFA) para dar (1S,2S,SS)-8-(benciloxi)-2-(difluorometil)-5-metil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,3,4,5,7,9-hexahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida. MS (m/z) 577.3 $[M+H]^+$.

Etapa 6: Síntesis de (1S,2S,5S)-2-(difluorometil)-8-hidroxi-5-metil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,3,4,5,7,9-hexahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida:

[0528] (1S,2S,5S)-8-(benciloxi)-2-(difluorometil)-5-metil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,3,4,5,7,9-hexahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (15 mg, 0.026 mmol) se disolvió en tolueno (0,5 mL), se añadió TFA (0,5 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La reacción se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa, eluyendo 10-60% acetonitrilo (0,1% TFA) en agua (0,1% TFA) para dar (1S,2S,SS)-2-(difluorometil)-8-hidroxi-5-metil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,3,4,5,7,9-hexahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida. MS (m/z) 487.2 $[M+H]^+$. ¹H NMR (400 MHz, Acetonitrilo-d₃) δ 10.26 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 6.87 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 6.11 (td, J = 55.1, 3.5 Hz, 1H), 4.72 - 4.54 (m, 5H), 3.55 (td, J = 14.9, 4.1 Hz, 1H), 2.23 - 2.01 (m, 2H), 1.85 (ddd, J = 13.9, 10.5, 7.7 Hz, 1H), 1.79 - 1.59 (m, 1H), 1.26 (d, J = 6.9 Hz, 3H).

Ejemplo 79: Preparación de (1S,2S,SS)-8-hidroxi-2-(metoximetil)-5-metil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (C79)

[0529]



Etapa 1: Síntesis de (1S,2S,5S)-8-(benciloxi)-2-(metoximetil)-5-metil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida:

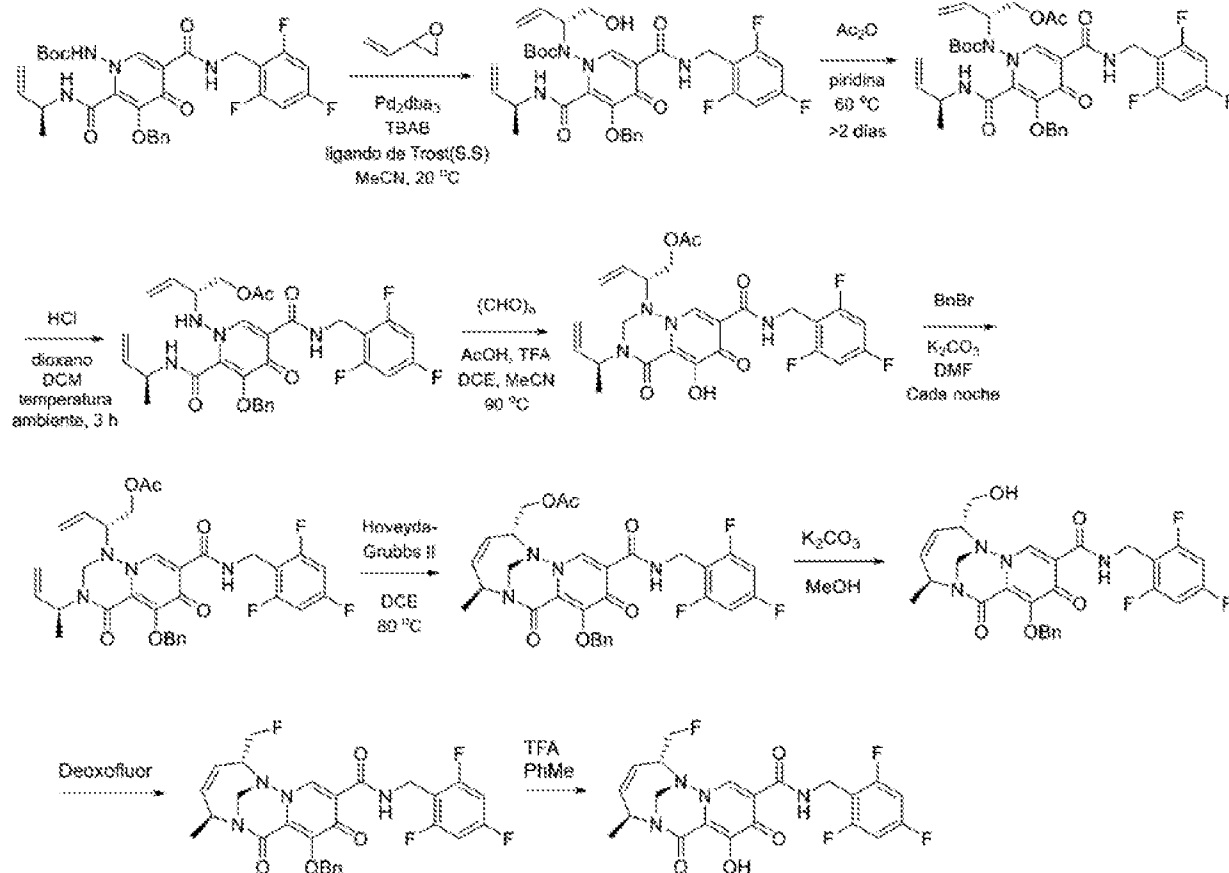
[0530] (1S,2S,5S)-8-(benciloxi)-2-(hidroximetil)-5-metil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (46 mg, 0.083 mmol), preparada según el Ejemplo 76, se disolvió en DMF anhidra (2 mL), se enfrió a 0 °C y se añadió NaH (60%, 6 mg, 0,014 mL). La reacción se mantuvo a 0 °C durante 10 minutos. Se añadió MeI diluido (1,2 eq). La reacción se mantuvo a 0 °C durante 10 minutos y después se calentó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió una gota de agua para extinguir la reacción. La reacción en bruto se extrajo con EtOAc/sat. Solución de NaHCO₃. La capa orgánica se concentró y purificó mediante columna de sílice, eluyendo con EtOAc/hexano (60-100%), para dar (1S,2S,5S)-8-(benciloxi)-2-(metoximetil)-5-metil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida. MS (m/z) 569.3 $[M+H]^+$.

Etapa 2: Síntesis de (1S,2S,5S)-8-hidroxi-2-(metoximetil)-5-metil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida:

[0531] (1S,2S,5S)-8-(benciloxi)-2-(metoximetil)-5-metil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (2 mg, 0.004 mmol) se disolvió en tolueno (0,5 mL), se añadió TFA (0,5 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La reacción se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa, eluyendo 10-60% acetonitrilo (0,1% TFA) en agua (0,1% TFA) para dar (1S,2S,5S)-8-hidroxi-2-(metoximetil)-5-metil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida. MS (m/z) 479.2 $[M+H]^+$. ¹H NMR (400 MHz, Acetonitrilo-d₃) δ 8.59 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.77 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 5.41 (d, J = 41.9 Hz, 2H), 4.96 (m, 1H), 4.67 (d, J = 28.6 Hz, 3H), 3.95 (m, 1H), 3.66 - 3.53 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 1.47 - 1.15 (m, 3H).

Ejemplo 80: Preparación de (1R,2R,5S)-2-(fluorometil)-8-hidroxi-5-metil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,5,7,9-tetrahydro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (C80)

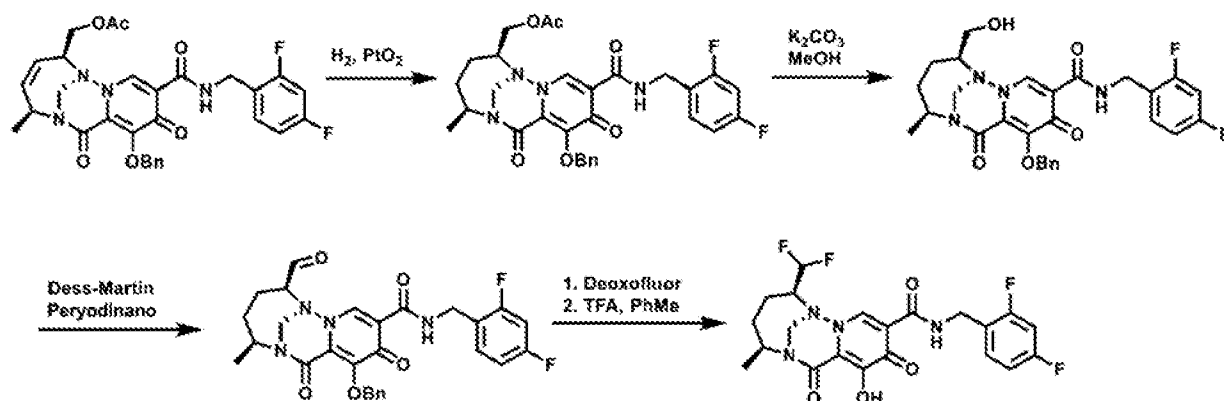
[0532]



[0533] (1R,2R,5S)-2-(fluorometil)-8-hidroxi-5-metil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,5,7,9-tetrahydro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida se preparó de forma similar a (1S,2S,SS)-2-(fluorometil)-8-hidroxi-5-metil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,5,7,9-tetrahydro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida del Ejemplo 76, excepto que se utilizó ligando (S,S)-DACH naftil Trost en lugar de ligando (R,R)-DACH naftil Trost en la Etapa 3. MS (m/z) 467.2 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$. ^1H NMR (400 MHz, Acetonitrilo- d_3) δ 10.25 (s, 1H), 8.45 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 6.99 - 6.80 (m, 2H), 6.03 - 5.93 (m, 1H), 5.41 (ddd, $J = 12.0, 3.6, 2.5$ Hz, 1H), 4.94 - 4.78 (m, 1H), 4.78 - 4.57 (m, 5H), 4.37 - 4.15 (m, 2H), 1.88 - 1.71 (m, 3H).

Ejemplo de Referencia 81: Preparación de (1S,2S,SS)-N-(2,4-difluorobencil)-2-(difluorometil)-8-hidroxi-5-metil-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9-hexahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (C81)

[0534]



Etapas 1: Síntesis de ((1S,2S,5S)-8-(benciloxi)-10-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-5-metil-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9-hexahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonin-2-il)acetato de metilo:

[0535] ((1S,2S,5S)-8-(benciloxi)-10-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-5-metil-7,9-dioxo-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonin-2-il)metil acetate (170 mg, 0,294 mmol), preparado de manera similar al Ejemplo 76, se disolvió en 5 ml de etanol y 5 ml de acetato de etilo y se roció bajo atmósfera de argón. Se añadió óxido de platino(IV) (34 mg, 0,15 mmol) y se roció la mezcla bajo una atmósfera de hidrógeno (1 atm, globo). La mezcla se agitó durante 20 minutos. Tras rociarla con argón, se filtró a través de una almohadilla de Celite® y se lavó con etanol absoluto. El filtrado se concentró hasta sequedad y se utilizó directamente para la siguiente etapa. MS (*m/z*): 581.300 [M+H]⁺.

Etapas 2: Síntesis de (1S,2S,5S)-8-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-2-(hidroximetil)-5-metil-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9-hexahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida:

[0536] ((1S,2S,5S)-8-(benciloxi)-10-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-5-metil-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9-hexahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonin-2-il)acetato de metilo (170 mg, 0,293 mmol) se disolvió en 10 ml de metanol. Se añadió carbonato potásico (80,9 mg, 0,589 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró hasta sequedad. El residuo se secó a alto vacío para obtener el producto base. MS (*m/z*): 539.300 [M+H]⁺.

Etapas 3: Síntesis de (1S,2S,5S)-8-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-2-formil-5-metil-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9-hexahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida:

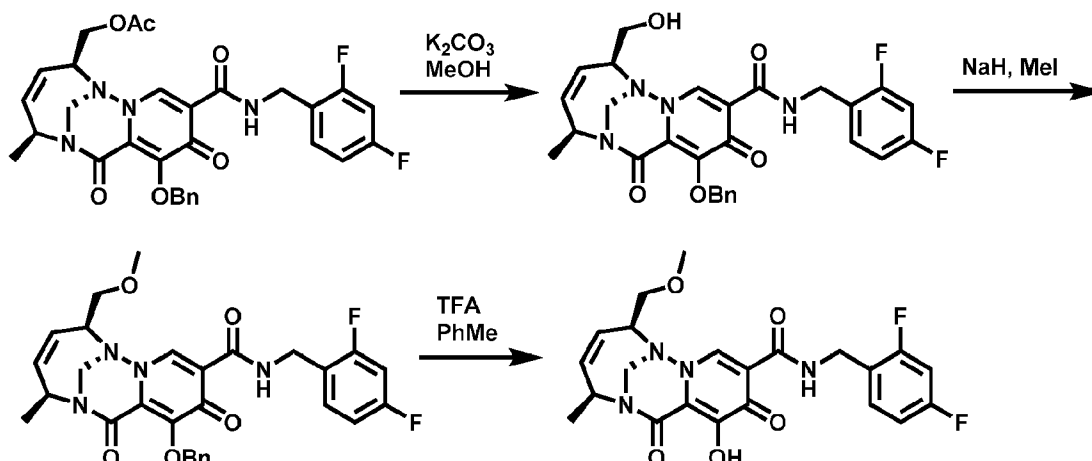
[0537] A una solución de (1S,2S,5S)-8-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-2-(hidroximetil)-5-metil-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9-hexahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (68 mg, 0,126 mmol) en DCM seco (7 ml) se añadió periodinano Dess-Martin (80,3 mg, 0,189 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. 126 mmol) en DCM seco (7 ml) se añadió periodinano Dess-Martin (80,3 mg, 0,189 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se añadió DCM y la fase orgánica se lavó dos veces con solución de tiosulfato sódico al 10% y una vez con salmuera. La fase orgánica se secó, se evaporó hasta sequedad y se utilizó directamente para la siguiente etapa. MS (*m/z*): 537.288 [M+H]⁺.

Etapas 4-5: Síntesis de (1S,2S,5S)-N-(2,4-difluorobencil)-2-(difluorometil)-8-hidroxi-5-metil-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9-hexahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida:

[0538] (1S,2S,5S)-8-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-2-formil-5-metil-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9-hexahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (30 mg, 0,0559 mmol) en DCM (2 mL) se enfrió a 0 °C bajo argón. Se añadió Deoxofluor (50 % en tolueno, 0,103 ml, 0,280 mmol) bajo argón. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, se enfrió en un baño de hielo/agua y se extinguió añadiendo gota a gota NaHCO₃ acuoso saturado. La mezcla resultante se agitó durante 20 minutos. Añadir más NaHCO₃ acuoso saturado hasta que deje de burbujear. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó por RP-HPLC eluyendo con ACN/agua (con 0,1% de TFA) para obtener (1S,2S,5S)-8-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-2-(difluorometil)-5-metil-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9-hexahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida. El residuo se disolvió en 1 ml de tolueno y 1 ml de TFA, y se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Se eliminó el disolvente y el residuo se purificó por RP-HPLC eluyendo con ACN/agua (con 0,1% de TFA) para obtener el producto base. MS (*m/z*): 469.200 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, Acetonitrilo-d₃) δ 10.26 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.49 - 7.38 (m, 1H), 7.03 - 6.92 (m, 2H), 6.11 (td, J = 55.1, 3.6 Hz, 1H), 4.72 - 4.57 (m, 5H), 3.62 - 3.49 (m, 1H), 2.18 - 1.99 (m, 2H), 1.88 - 1.72 (m, 2H), 1.27 (d, J = 6.9 Hz, 3H).

Ejemplo 82: Preparación de (1S,2S,SS)-N-(2,4-difluorobencil)-8-hidroxi-2-(metoximetil)-5-metil-7,9-dioxo-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (C82)

[0539]



Etap 1: Síntesis de (1S,2S,5S)-8-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-2-(hidroximetil)-5-metil-7,9-dioxo-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida:

[0540] (1S,2S,5S)-8-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-2-(hidroximetil)-5-metil-7,9-dioxo-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida se preparó de manera similar a la Etapa 2 del Ejemplo 81, excepto usando ((1S,2S,5S)-8-(benciloxi)-10-((2,4-difluorobencil)carbamoi)-5-metil-7,9-dioxo-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonin-2-il)acetato de metilo en lugar de ((1S,2S,5S)-8-(benciloxi)-10-((2,4-difluorobencil)carbamoi)-5-metil-7,9-di oxo-2,3,4,5,7,9-hexahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonin-2-il)acetato de metilo. MS (m/z): 537.300[M+H]⁺.

Etap 2: Síntesis de (1S,2S,5S)-8-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-2-(metoximetil)-5-metil-7,9-dioxo-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida:

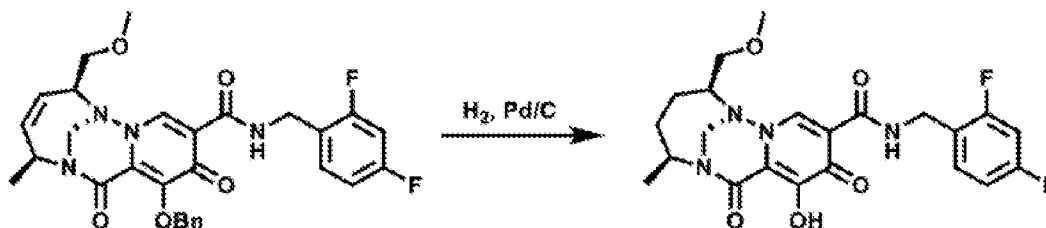
[0541] Al vial de vidrio cargado con (1S,2S,SS)-8-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-2-(hidroximetil)-5-metil-7,9-dioxo-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (25 mg, 0.0466 mmol) bajo argón se añadió DMF (2,5 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió hidruro sódico (dispersión al 60 % en aceite mineral, 2,42 mg, 0.0606 mmol) y se agitó a 0 °C durante 20 minutos. Se añadió yodometano (0,0029 ml, 0.0466mmol) y se agitó durante 20 minutos. La reacción se extinguió con una solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. Fase orgánica lavada con agua, luego salmuera. Se volvieron a extraer las fases acuosas combinadas con más acetato de etilo. Secar las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio, filtrar y concentrar al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash de gel de sílice para obtener el producto base. MS (m/z): 551.300[M+H]⁺.

Etap 3: Síntesis de (1S,2S,5S)-N-(2,4-difluorobencil)-8-hidroxi-2-(metoximetil)-5-metil-7,9-dioxo-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida:

[0542] (1S,2S,5S)-8-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-2-(metoximetil)-5-metil-7,9-dioxo-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (12 mg, 0.0218 mmol) se disolvió en 1 ml de tolueno y 1 ml de TFA, y se agitó a temperatura ambiente durante tres horas. Se eliminó el disolvente y el residuo se purificó por RP-HPLC para obtener el producto base. MS (m/z) 461.200[M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, Acetonitrilo-d₃) δ 10.23 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.54 - 7.38 (m, 1H), 6.98 (ddt, J = 13.0, 8.4, 3.1 Hz, 2H), 5.75 (dt, J = 11.7, 2.7 Hz, 1H), 5.38 (dt, J = 12.1, 2.8 Hz, 2H), 4.95 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.65 - 4.57 (m, 3H), 3.91 (dt, J = 7.8, 4.3 Hz, 1H), 3.63 - 3.48 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 1.35 (d, J = 7.4 Hz, 3H).

Ejemplo de Referencia 83: Preparación de (1S,2S,SS)-N-(2,4-difluorobencil)-8-hidroxi-2-(metoximetil)-5-metil-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9-hexahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (C83)

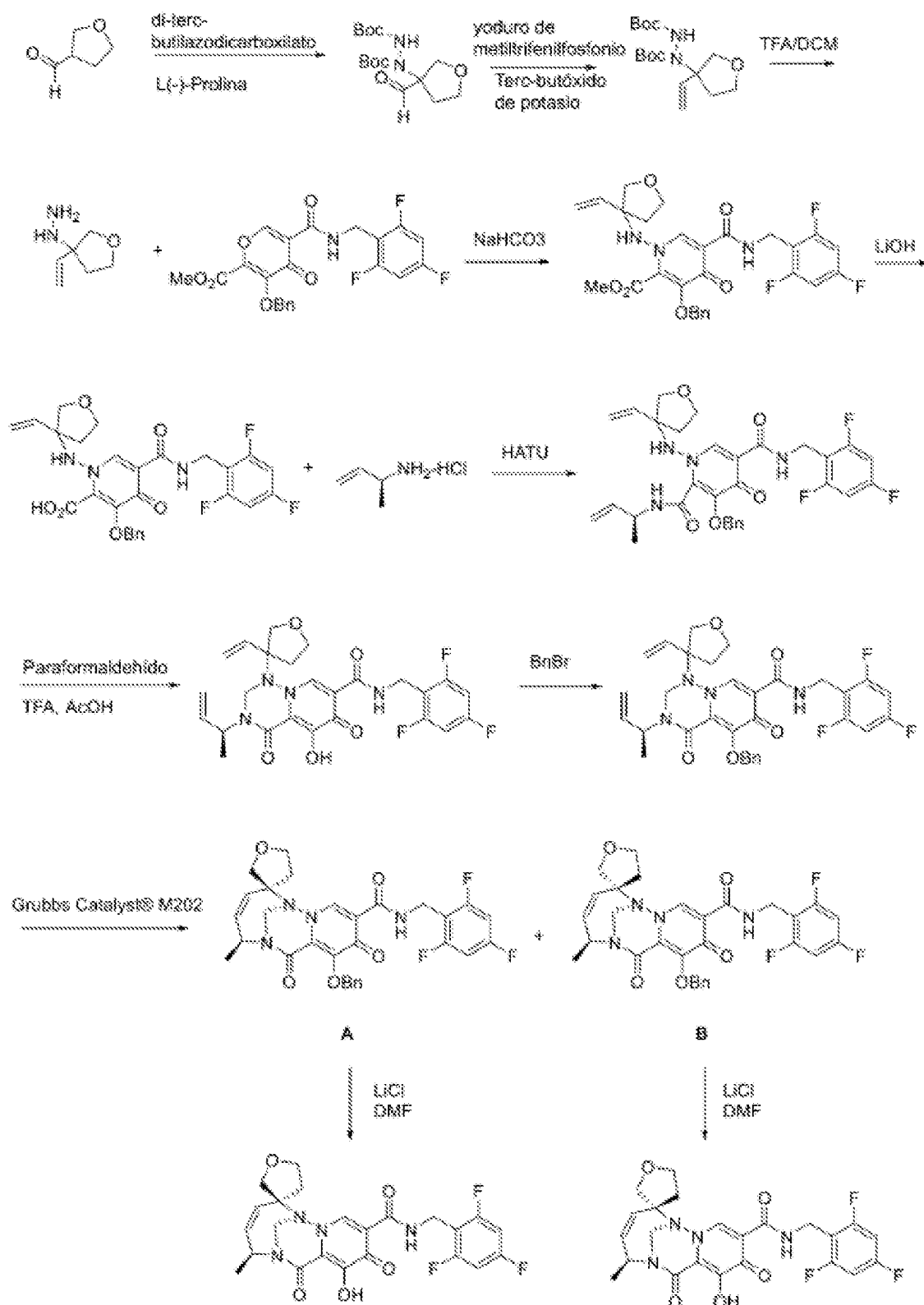
[0543]



[0544] (1S,2S,5S)-8-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-2-(metoximetil)-5-metil-7,9-dioxo-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (9 mg, 0.0163 mmol), preparada según el Ejemplo 82, se disolvió en 3 ml de etanol y 3 ml de acetato de etilo, y se roció bajo atmósfera de argón. Se añadió paladio sobre carbono (10% en peso, 2 mg) y se roció la mezcla bajo una atmósfera de hidrógeno (1 atm, globo). La mezcla se agitó enérgicamente durante una hora y luego se roció bajo atmósfera de argón. Se filtró a través de una almohadilla de Celite® y se lavó con etanol absoluto. El filtrado se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó por RP-HPLC para obtener el producto base. MS (m/z) 463.200[M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, Acetonitrilo-d₃) δ 10.33 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.44 (td, J = 8.8, 6.7 Hz, 1H), 7.03 - 6.91 (m, 2H), 4.66 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 4.64 - 4.50 (m, 4H), 3.65 (dd, J = 9.9, 7.0 Hz, 1H), 3.51 - 3.34 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 2.03 (dd, J = 14.7, 7.4 Hz, 1H), 1.90 - 1.64 (m, 2H), 1.56 (ddd, J = 15.2, 10.9, 3.3 Hz, 1H), 1.26 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

Ejemplos 84 y 85: Preparación de (1'S,3S,5'S)-8'-hidroxi-5'-metil-7',9'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-4,5,7',9'-tetrahidro-2H,5'H-spiro[furan-3,2'-[1,6]metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina]-10'-carboxamida y (1'S,3R,5'S)-8'-hidroxi-5'-metil-7',9'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-4,5,7',9'-tetrahidro-2H,5'H-spiro[furan-3,2'-[1,6]metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina]-10'-carboxamida (C84 y C85)

[0545]



Etapas 1: Preparación de 1-(3-formiltetrahidrofuran-3-il)hidracina-1,2-dicarboxilato de di-terc-butilo:

[0546] Una mezcla de tetrahidrofuran-3-carbaldehído (2,04 g, 0,02 mol), di-terc-butilazodicarboxilato (3,13 g, 0,014 mol) y L(-)-Prolina (0,626 g, 0,54 mmol) en DCE (50 mL) se agitó a 65 °C durante 3 días. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con 0-60% de hexano/EtOAc para dar el compuesto base.

Etapas 2: Preparación de 1-(3-viniltetrahidrofurano-3-il)hidracina-1,2-dicarboxilato de di-terc-butilo:

[0547] A una suspensión de yoduro de metiltrifenilfosfonio (4,77 g, 11,8 mmol) en THF (50 mL), se añadió terc-butoxido de potasio (1,32 g, 11,8 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 5 min. Se añadió a la mezcla una disolución de 1-(3-formiltetrahidrofurano-3-il)hidracina-1,2-dicarboxilato de di-terc-butilo N-(terc-butoxicarbonilamino)-N-(3-formiltetrahidrofurano-3-il)carbamato (1,3 g, 3,93 mmol) en THF (5 mL) a 0 °C. A continuación, la mezcla de reacción se agitó a rt durante 1 h. La reacción se extinguió con NH₄Cl sat. a 0 °C, se extrajo con EtOAc y se secó sobre anhídrido. Na₂SO₄. La capa orgánica combinada se concentró a presión reducida para obtener el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna de sílice con hexano/acetato (0-60%) como eluyentes para dar el compuesto base.

Etapas 3: Preparación de (3-viniltetrahidrofurano-3-il)hidracina:

[0548] La mezcla de reacción de 1-(3-viniltetrahidrofurano-3-il)hidracina-1,2-dicarboxilato de di-terc-butilo (820 mg, 3,59 mmol) en DCM (3 mL) y TFA (3 mL) se agitó a rt durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró y se utilizó en la siguiente etapa sin purificación.

Etapas 4: Preparación de 3-(benciloxi)-4-oxo-5-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-1-((3-viniltetrahidrofurano-3-il)amino)-1,4-dihidropiridina-2-carboxilato de metilo:

[0549] A una solución de (3-viniltetrahidrofurano-3-il)hidrazina (460 mg, 3,59 mmol) en MeOH (6 mL) y agua (1 mL) se añadió 3-benciloxi-4-oxo-5-((2,4,6-trifluorofenil)metilcarbamoil)pirano-2-carboxilato de metilo (1,6 g, 3,59 mmol) y bicarbonato sódico (1,64 g, 19,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante toda la noche. La mezcla de reacción se enfrió y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo se lavó con agua, se extrajo con EtOAc, se separó la fase orgánica, se secó sobre MgSO₄, se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con 0-100% de hexano/EtOAc para dar el compuesto base. MS (m/z) 558.04 [M+H]⁺.

Etapas 5: Preparación del ácido 3-(benciloxi)-4-oxo-5-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-1-((3-viniltetrahidrofurano-3-il)amino)-1,4-dihidropiridina-2-carboxílico:

[0550] La mezcla de reacción de 3-(benciloxi)-4-oxo-5-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-1-((3-viniltetrahidrofurano-3-il)amino)-1,4-dihidropiridina-2-carboxilato de metilo (760 mg, 1,36 mmol) e hidróxido de litio monohidratado (286 mg, 6,82 mmol) en THF (6 mL) y MeOH (6 mL) y agua (2 mL) se agitó. 36 mmol) e hidróxido de litio monohidratado (286 mg, 6,82 mmol) en THF (6 mL), MeOH (6 mL) y agua (2 mL) se agitó a 60 °C durante 4,5 h. El disolvente se eliminó al vacío. El residuo se lavó con HCl 1N y se extrajo con DCM. El orgánico se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El material se utilizó en la siguiente etapa sin purificar. MS (m/z) 544.11 [M+H]⁺.

Etapas 6: Preparación de 3-(benciloxi)-N2-((S)-but-3-en-2-il)-4-oxo-N5-(2,4,6-trifluorobencil)-1-((3-viniltetrahidrofurano-3-il)amino)-1,4-dihidropiridina-2,5-dicarboxamida:

[0551] A una disolución de ácido 3-(benciloxi)-4-oxo-5-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-1-((3-viniltetrahidrofurano-3-il)amino)-1,4-dihidropiridina-2-carboxílico (530 mg, 0,975 mmol) en DMF (3 mL) se añadió HATU (1 g, 2,53 mmol) y DIEA (786 mg, 6,09 mmol) a 0 °C. 975 mmol) en DMF (3 mL) se añadió HATU (1,0 g, 2,53 mmol) y DIEA (786 mg, 6,09 mmol) a 0 °C. A continuación, la mezcla de reacción se agitó a rt durante 1 h. A continuación, se añadió la sal HCl de (S)-but-3-en-2-amina (315 mg, 2,92 mmol) a rt en una porción. La mezcla de reacción se agitó a rt durante 5 h. La mezcla de reacción se lavó con solución sat. NH₄Cl sat., extraído con EtOAc. La fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con 0-80% de hexano/EtOAc para dar el compuesto base. MS (m/z) 597.10 [M+H]⁺.

Etapas 7: Preparación de 3-((S)-but-3-en-2-il)-5-hidroxi-4,6-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1-(3-viniltetrahidrofuran-3-il)-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirido[2,1-f][1,2,4]triazina-7-carboxamida:

[0552] A una solución de 5-(benciloxi)-3-((S)-but-3-en-2-il)-4,6-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1-(3-viniltetrahidrofurano-3-il)-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirido[2,1-f][1,2,4]triazina-7-carboxamida (791 mg, 1,33 mmol) en DCE (10 mL)/ACN (10 mL), se añadió paraformaldehído (139 mg, 4,64 mmol), ácido acético (557 mg, 9,28 mmol) y TFA (756 mg, 6,63 mmol). A continuación, la mezcla de reacción se agitó primero a rt y luego se dejó aumentar la temperatura hasta 82 °C. La mezcla de reacción se agitó a 82 °C durante 2 h. A continuación se añadió a la mezcla más paraformaldehído (99 mg, 3,31 mmol), ácido acético (557 mg, 9,28 mmol) y TFA (756 mg, 6,63 mmol). La mezcla se calentó a 82 °C durante un día más. La reacción se enfrió. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con 0-100% de hexano/EtOAc para obtener el compuesto base. MS (m/z) 519.22 [M+H]⁺.

Etapas 8: Preparación de 5-(benciloxi)-3-((S)-but-3-en-2-il)-4,6-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1-(3-viniltetrahidrofurano-3-il)-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirido[2,1-f][1,2,4]triazina-7-carboxamida:

[0553] A una disolución de 3-((S)-but-3-en-2-il)-5-hidroxi-4,6-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1-(3-viniltetrahidrofurano-3-il)-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirido[2,1-f][1,2,4]triazina-7-carboxamida (690 mg, 1,33 mmol) en DMF (10 mL) se añadió carbonuro potásico (920 mg, 6,99 mmol) y bromuro de bencilo (683 mg, 3,99 mmol). 33 mmol) en DMF (10 mL) se añadió

carbonato potásico (920 mg, 6,65 mmol) y bromuro de bencilo (683 mg, 3,99 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 65 °C durante 3 h. La reacción se enfrió. La mezcla de reacción se lavó con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con 0-100% de hexano/EtOAc para dar el compuesto base. MS (m/z) 609.12 [M+H]⁺.

Etapa 9: Preparación (1'S,3S,5'S)-8'-(benciloxi)-5'-metil-7',9'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-4,5,7',9'-tetrahidro-2H,5'H-spiro[furan-3,2'-[1,6]metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10'-carboxamida (A) y (1'S,3R,5'S)-8'-(benciloxi)-5'-metil-7',9'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-4,5,7',9'-tetrahidro-2H,5'H-spiro[furan-3,2'-[1,6]metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10'-carboxamida (B):

[0554] La solución de 5-(benciloxi)-3-((S)-but-3-en-2-il)-4,6-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1-(3-vinitetrahidrofurano-3-il)-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirido[2,1-f][1,2,4]triazina-7-carboxamida (370 mg, 0,608 mmol) en DCE (10 mL) se roció con Argón durante 5 min. Después se añadió a la mezcla dicloro[1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-2-imidazolidinilideno](3-fenil-1H-inden-1-ilideno)(triciclohexilfosfina)rutenio(II) (86,5 mg, 0,091 mmol) y se roció la mezcla con Argón durante 5 min. La mezcla se agitó a 80 °C durante un día. A la mezcla se añadió más dicloro[1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-2-imidazolidinilideno](3-fenil-1H-inden-1-ilideno)(triciclohexilfosfina)rutenio(II) (86,5 mg, 0,091 mmol), se roció con Argón y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante una semana. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con 0-100% de hexano/EtOAc. En la reacción se forman dos compuestos deseados. El producto principal puede aislarse puro como diastereómero único mediante cromatografía en gel de sílice utilizando 0-100% de hexano/EtOAc. El producto secundario se aisló puro como diastereómero mediante separación quiral por SFC.

[0555] Diastereómero principal: MS (m/z) 581.13 [M+H]⁺.

[0556] Diastereómero secundario: MS (m/z) 581.09 [M+H]⁺.

Etapa 10: Preparación de (1'S,3S,5'S)-8'-hidroxi-5'-metil-7',9'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-4,5,7',9'-tetrahidro-2H,5'H-spiro[furan-3,2'-[1,6]metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10'-carboxamida y (1'S,3R,5'S)-8'-hidroxi-5'-metil-7',9'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-4,5,7',9'-tetrahidro-2H,5'H-spiro[furan-3,2'-[1,6]metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10'-carboxamida:

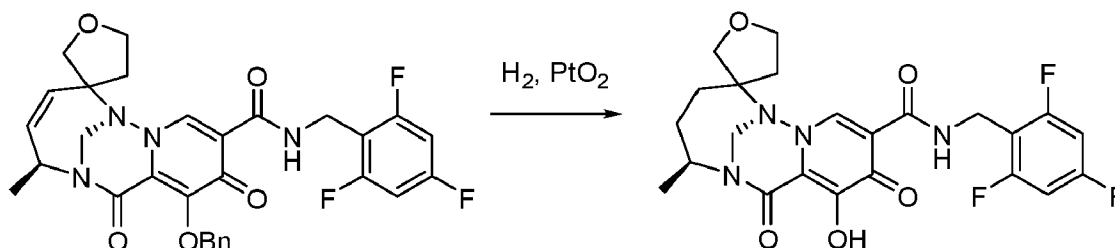
[0557] A una solución de (1'S,3S,5'S)-8'-(benciloxi)-5'-metil-7',9'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-4,5,7',9'-tetrahidro-2H,5'H-espiro[furan-3,2'-[1,6]metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina]-10'-carboxamida (A) en DMF se añadió LiCl (10 eq). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante toda la noche. La mezcla de reacción se filtró y la solución se purificó por HPLC de fase inversa, eluyendo con acetonitrilo/agua al 5-100%. (1'S,3R,5'S)-8'-hidroxi-5'-metil-7',9'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-4,5,7',9'-tetrahidro-2H,5'H-spiro[furan-3,2'-[1,6]metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina]-10'-carboxamida se sintetizó siguiendo un método similar, excepto que (1'S,3R,5'S)-8'-(benciloxi)-5'-metil-7',9'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-4,5,7',9'-tetrahidro-2H,5'H-espiro[furan-3,2'-[1,6]metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina]-10'-carboxamida (B) en lugar de (1'S,3S,5'S)-8'-(benciloxi)-5'-metil-7',9'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-4,5,7',9'-tetrahidro-2H,5'H-spiro[furan-3,2'-[1,6]metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina]-10'-carboxamida (A).

[0558] Diastereómero principal: MS (m/z) 491.19 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8.53 (s, 1H), 6.92 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 5.68 (dd, J = 12.3, 2.7 Hz, 1H), 5.53 (dd, J = 12.3, 2.2 Hz, 1H), 5.50 - 5.38 (m, 1H), 5.19 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 4.77 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.09 (dd, J = 8.7, 1.3 Hz, 1H), 3.79 (pd, J = 8.9, 6.0 Hz, 2H), 3.67 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 1.94 (ddd, J = 14.8, 9.3, 5.8 Hz, 1H), 1.51 (dt, J = 14.5, 7.4 Hz, 1H), 1.40 (d, J = 7.3 Hz, 3H).

[0559] Diastereómero secundario: MS (m/z) 491.16 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8.52 (s, 1H), 6.91 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 5.80 (dd, J = 12.5, 3.7 Hz, 1H), 5.48 - 5.38 (m, 1H), 5.34 (dd, J = 12.5, 1.7 Hz, 1H), 5.13 (s, 1H), 4.86 (s, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.31 - 4.21 (m, 1H), 4.11 (td, J = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 3.49 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.32 - 3.26 (m, 1H), 2.58 (dd, J = 13.2, 7.0 Hz, 1H), 2.25 (dt, J = 13.2, 9.3 Hz, 1H), 1.43 (d, J = 7.3 Hz, 3H).

Ejemplo de Referencia 86: Preparación de (1'S,5'S)-8'-(benzoiloxi)-5'-metil-7',9'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-4,4',5,5',7',9'-hexahidro-2H,3'H-spiro[furan-3,2'-[1,6]metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina]-10'-carboxamida (C86)

[0560]

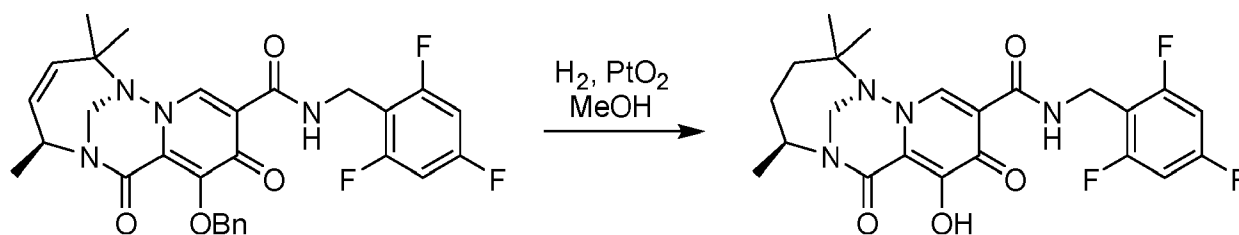


[0561] A una solución de (1'S,5'S)-8'-(benzoiloxi)-5'-metil-7',9'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-4,5,7',9'-tetrahidro-2H,5'H-

espiro[furano-3,2'-[1,6]metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazolona,9'-tetrahidro-2H,5'H-spiro[furan-3,2'-[1,6]metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina]-10'-carboxamida (10 mg, 0.017 mmol), el diastereómero principal preparado según la Etapa 9 de los Ejemplos 84 y 85, en EtOH (1 mL) se añadió dióxido de platino (2 mg). La mezcla de reacción se agitó a rt bajo globo de H₂ durante toda la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de celita, el filtrado se concentró y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa, eluyendo con 5-100% de acetonitrilo/agua para dar el compuesto base. MS (m/z) 493.17 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8.44 (s, 1H), 6.97 - 6.87 (m, 2H), 4.81 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 4.75 - 4.60 (m, 3H), 4.16 (q, J = 7.7 Hz, 2H), 3.95 (td, J = 8.9, 5.0 Hz, 1H), 3.68 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 2.18 (dt, J = 14.6, 6.5 Hz, 1H), 1.92 - 1.56 (m, 6H), 1.30 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

Ejemplo de Referencia 87: Preparación de (1S,5S)-8-hidroxi-2,2,5-trimetil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,3,4,5,7,9-hexahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (C87)

[0562]

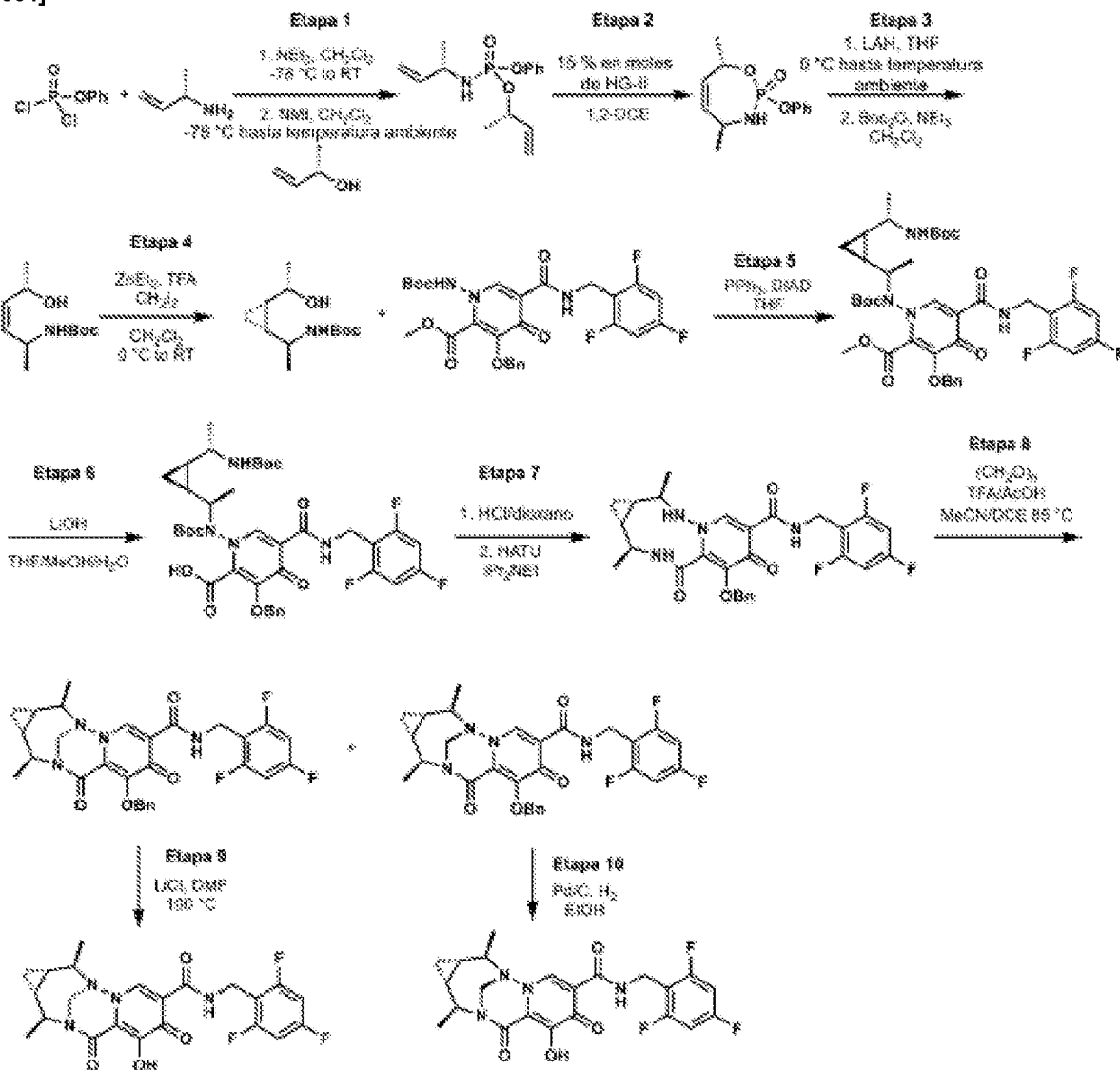


Síntesis de (1S,5S)-8-hidroxi-2,2,5-trimetil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,3,4,5,7,9-hexahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida:

[0563] (1S,5S)-8-(benciloxi)-2,2,5-trimetil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (0.005 g, 0.009 mmol, 1 equiv.), preparada según el Ejemplo 48, se disolvió en metanol (1 mL) y se añadió óxido de platino(IV) (0.2 mg, 0.001 mmol, 0.1 equiv.). El vial se selló, se evacuó y luego se rellenó con gas hidrógeno (repetido 2 veces). La mezcla de reacción se roció con gas hidrógeno durante 5 min y se dejó agitar bajo 1 atm de gas hidrógeno durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró y concentró para obtener un residuo bruto, que se disolvió en MeCN, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (columna, Gemini 10μ C18 110A, AXI/; 250 x 21,2 mm) eluyendo 5-100% acetonitrilo (0,1% TFA) en agua (0,1% TFA) durante 20 minutos. Las fracciones combinadas se liofilizaron para obtener (1S,5S)-8-hidroxi-2,2,5-trimetil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,3,4,5,7,9-hexahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida. MS (m/z) 465.21 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.34 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.21 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 4.79 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.53 - 4.44 (m, 1H), 1.96 - 1.84 (m, 1H), 1.71 - 1.58 (m, 1H), 1.49 (dd, J = 15.4, 6.7 Hz, 1H), 1.32 (s, 3H), 1.26 - 1.22 (m, 1H), 1.20 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.92 (s, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ -109.16 - -109.37 (m), -112.53 (t, J = 7.3 Hz).

Ejemplos de Referencia 88 y 89: Preparación de (1aS,2R,3S,11S,11aR)-8-hidroxi-2,11-dimetil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1a,2,7,9,11,11a-hexahidro-1H-3,10-metanociclopropa[g]pirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-6-carboxamida y (1aS,2R,3R,11S,11aR)-8-hidroxi-2,11-dimetil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1a,2,7,9,11,11a-hexahidro-1H-3,10-metanociclopropa[g]pirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-6-carboxamida (C88 y C89)

[0564]



Etapa 1: Preparación de (S)-but-3-en-2-il fenil ((S)-but-3-en-2-il)fosforamidato:

[0565] Una suspensión de clorhidrato de (S)-but-3-en-2-amina (1 equiv, 23,2 mmol, 2,5 g) y fosforodichloridato de fenilo (1 equiv, 23,2 mmol, 3,47 mL) en 40 mL de DCM se enfrió a -78 °C bajo argón, se trató gota a gota con trietilamina (2 equiv, 46,5 mmol, 6,5 mL), y se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió de nuevo a -78 °C, se trató con (S)-but-3-en-2-ol (1,5 equiv, 34,9 mmol, 2,5 g) seguido de la adición gota a gota de NMI (2 equiv, 46,5 mmol, 3,7 mL) en 10 mL de DCM y se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se extinguió con agua y se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. La mezcla cruda se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100% EtOAc en hexanos) para obtener el producto deseado como una mezcla ~1:1 de diastereómeros de fósforo. MS (*m/z*) 281.9 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7.36 - 7.18 (m, 4H), 7.17 - 7.09 (m, 1H), 5.96 - 5.74 (m, 2H), 5.37 - 4.92 (m, 4H), 4.01 - 3.81 (m, 1H), 2.75 - 2.60 (m, 1H), 1.46 (d, *J* = 6.4 Hz, 1.5H), 1.38 (d, *J* = 6.4 Hz, 1.5H), 1.25 (d, *J* = 6.9 Hz, 1.5H), 1.23 (d, *J* = 6.8 Hz, 1.5H). ³¹P NMR (162 MHz, Cloroformo-*d*) δ 2.63 - 1.96 (m).

Etapa 2: Preparación de (4S,7S)-4,7-dimetil-2-fenoxi-3,4,7-trihidro-1,3,2-oxazafosfepina 2-óxido:

[0566] Una solución de (S)-but-3-en-2-il fenil ((S)-but-3-en-2-il)fosforamidato (11,7 mmol, 3,29 g) en 1,2-DCE (470 mL) se roció con argón durante 20 minutos, se trató con Hoveyda-Grubbs Catalyst 2nd Generation (0,05 equiv, 366 mg), se roció durante 5 minutos más y se agitó a temperatura ambiente. Se añadió una porción adicional de catalizador de la misma manera que la anterior aproximadamente a las 24 y 48 horas. Tras 72 horas, la mezcla de reacción se absorbió sobre gel de sílice y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100% EtOAc en hexanos). Los diastereómeros eluyeron en bandas distintas pero se combinaron y concentraron para obtener el producto deseado como una mezcla ~1:1 de diastereómeros de fósforo. Diastereómero 1 (LCMS Rt = 1,14 min): MS (*m/z*) 254.19 [M+H]⁺. Diastereómero 2 (LCMS Rt

= 1,20 min): MS (*m/z*) 254.18 [*M*+*H*]⁺. ¹H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7.37 - 7.11 (m, 5H), 5.55 - 5.35 (m, 2.5H), 5.24 - 5.13 (m, 0.5H), 4.24 (h, *J* = 7.2 Hz, 0.5H), 4.13 - 4.01 (m, 0.5H), 3.30 (dd, *J* = 11.8, 7.0 Hz, 0.5H), 3.11 (t, *J* = 6.7 Hz, 0.5H), 1.45 (dt, *J* = 6.9, 1.6 Hz, 3H), 1.33 (dd, *J* = 7.1, 2.2 Hz, 1.5H), 1.25 (dd, *J* = 7.1, 2.4 Hz, 1.5H). ³¹P NMR (162 MHz, Cloroformo-*d*) δ 6.08 (s), 4.93 (d, *J* = 8.8 Hz).

Etapas 3: Preparación de carbamato de terc-butilo ((2*S*,5*S*,*Z*)-5-hidroxihex-3-en-2-il):

[0567] Una solución de (4*S*,7*S*)-4,7-dimetil-2-fenoxi-3,4,7-trihidro-1,3,2-oxazafosfepina 2-óxido (6,32 mmol, 1,6 g) en 60 mL de THF se enfrió a -78 °C bajo argón. Se añadió gota a gota una solución de hidruro de litio y aluminio (THF 2 M, 3,75 equiv, 23,7 mmol, 11 mL) y se dejó que la mezcla de reacción se calentara lentamente hasta temperatura ambiente durante la noche. La reacción se enfrió a 0 °C y se extinguió cuidadosamente con 1 mL de agua, 1 mL de NaOH acuoso al 10% y 1,5 mL de agua, se calentó a temperatura ambiente, se trató con sulfato de magnesio y se filtró a través de Celite con CH₂Cl₂ adicional. El filtrado se concentró para obtener (2*S*,5*S*,*Z*)-5-aminohex-3-en-2-ol como un aceite claro. ¹H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 5.48 - 5.31 (m, 2H), 4.66 - 4.57 (m, 1H), 3.91 (p, *J* = 6.7 Hz, 1H), 1.28 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 1.22 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H).

[0568] La mezcla de reacción bruta que contenía (2*S*,5*S*,*Z*)-5-aminohex-3-en-2-ol se disolvió en 65 mL de DCM y se enfrió a 0 °C bajo argón, después se trató con trietilamina (2 equiv, 12,6 mmol, 1,76 mL) y dicarbonato de terc-butilo (1,5 equiv, 9,48 mmol, 2,07 g) y se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró, se disolvió de nuevo en EtOAc y se lavó con bicarbonato sódico acuoso semisaturado y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100% EtOAc en hexanos) para obtener el producto deseado como sólido blanco. MS (*m/z*) 215.76 [*M*+*H*]⁺. ¹H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 5.46 (ddd, *J* = 11.1, 7.3, 1.0 Hz, 1H), 5.20 (t, *J* = 10.3 Hz, 1H), 4.83 - 4.61 (m, 2H), 4.45 (bs, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.28 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.20 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

Etapas 4: Preparación de ((*S*)-1-((1*R*,2*S*)-2-((*S*)-1-hidroxietyl)ciclopropil)etilo)carbamato de terc-butilo:

[0569] Una solución de dietilzinc (1 M en hexanos, 5 equiv, 9,41 mmol, 9,4 mL) en CH₂Cl₂ (4 mL) se enfrió a 0 °C bajo argón, se trató gota a gota con ácido trifluoroacético (4,8 equiv, 9,0 mmol, 690 uL) y se agitó durante 15 minutos. Se añadió gota a gota diiodometano (5 equiv, 9,41 mmol, 760 uL) y la mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos más. Se añadió gota a gota una solución de ((2*S*,5*S*,*Z*)-5-hidroxihex-3-en-2-il)carbamato de terc-butilo (1 equiv, 1,88 mmol, 405 mg) en CH₂Cl₂ (2 mL) y se dejó que la mezcla de reacción se calentara lentamente a temperatura ambiente durante la noche, después se extinguió con cloruro amónico saturado y se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100% EtOAc en hexanos) para obtener el compuesto base. MS (*m/z*) 229.73 [*M*+*H*]⁺. ¹H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 4.57 (s, 1H), 3.80 - 3.66 (m, 1H), 3.50 - 3.33 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.30 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 1.25 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 0.99 - 0.79 (m, 2H), 0.74 (td, *J* = 8.5, 4.5 Hz, 1H), 0.34 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H).

Etapas 5: Preparación de 3-(benciloxi)-1-((terc-butoxicarbonil)-((*R*)-1-((1*S*,2*R*)-2-((*S*)-1-((terc-butoxicarbonil)amino)etil)ciclopropil)etil)amino)-4-oxo-5-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-1,4-dihidropiridin-2-carboxilato de metilo:

[0570] Una solución de ((*S*)-1-((1*R*,2*S*)-2-((*S*)-1-hidroxietyl)ciclopropil)etilo)carbamato de terc-butilo (1,2 equiv, 0,427 mmol, 98 mg), 3-(benciloxi)-1-((terc-butoxicarbonil)amino)-4-oxo-5-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-1,4-dihidropiridin-2-carboxilato de metilo (1 equiv, 0,356 mmol, 200 mg), preparado según el Ejemplo 6, y trifenilfosfina (1,2 equiv, 0,427 mmol, 106 mg) en THF (3,5 mL) se enfrió a 0 °C bajo argón y después se trató gota a gota con azodicarboxilato de diisopropilo (1,2 equiv, 0,427 mmol, 85 uL) y se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente durante la noche. A continuación, la mezcla de reacción se trató con una porción adicional de trifenilfosfina y azodicarboxilato de diisopropilo a 0 °C y de nuevo se calentó a temperatura ambiente durante una noche, después se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100% EtOAc en hexanos) seguida de cromatografía en fase inversa C18 (0-100% MeCN en agua). Las fracciones limpias combinadas se concentraron, se disolvieron de nuevo en CH₂Cl₂, se secaron con sulfato sódico, se filtraron y se concentraron para obtener el producto base. MS (*m/z*) 773.01 [*M*+*H*]⁺.

Etapas 6: Preparación del ácido 3-(benzoiloxi)-1-((terc-butoxicarbonil)-((*R*)-1-((1*S*,2*R*)-2-((*S*)-1-((terc-butoxicarbonil)amino)etil)ciclopropil)etil)amino)-4-oxo-5-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-1,4-dihidropiridin-2-carboxílico:

[0571] Una solución de 3-(benciloxi)-1-((terc-butoxicarbonil)-((*R*)-1-((1*R*,2*S*)-2-((*S*)-1-((terc-butoxicarbonil)amino)etil)ciclopropil)etil)amino)-4-oxo-5-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-1,4-dihidropiridin-2-carboxilato de metilo (0,113 mmol, 87 mg) en 3/2/1 THF/MeOH/agua (4 mL) se trató con hidróxido de litio (4,45 mmol, 19 mg) y se agitó a temperatura ambiente. 113 mmol, 87 mg) en 3/2/1 THF/MeOH/agua (4 mL) se trató con hidróxido de litio (4 equiv, 0,45 mmol, 19 mg) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se trató con una porción adicional de hidróxido de litio y se agitó más a temperatura ambiente, después se acidificó cuidadosamente a pH ~3 con HCl 1 N y se extrajo en EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato sódico, se filtraron y se concentraron para obtener el compuesto base que se llevó a la etapa 7 sin purificación adicional. MS (*m/z*) 759.02 [*M*+*H*]⁺.

Etapla 7: Preparación de (1aS,2R,11S,11aR)-8-(benciloxi)-2,11-dimetil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1a,2,3,7,9,10,11,11a-octahidro-1H-ciclopropa[g]pirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-6-carboxamida:

[0572] La mezcla de reacción bruta de la etapa 6 que contenía ácido 3-(benzoiloxi)-1-((terc-butoxicarbonil)((R)-1-((1R,2S)-2-((S)-1-((terc-butoxicarbonil)amino)etil)ciclopropil)etil)amino)-4-oxo-5-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-1,4-dihidropiridina-2-carboxílico se disolvió en CH₂Cl₂ (200 uL) y HCl/dioxano 4N (70 uL). Se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, se concentró, se volvió a disolver en CH₂Cl₂ y se concentró de nuevo (3x) para obtener ácido 1-(((R)-1-((1R,2S)-2-((S)-1-aminoetil)ciclopropil)etil)amino)-3-(benciloxi)-4-oxo-5-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-1,4-dihidropiridin-2-carboxílico. MS (*m/z*) 559.28 [M+H]⁺. El residuo bruto se disolvió en CH₂Cl₂ (1 mL), se trató con N,N-diisopropiletilamina (5 equiv, 0,079 mmol, 14 uL) y 2-(7-Aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio hexafluorofosfato (HATU, 1,5 equiv, 0,024 mmol, 9,0 mg) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado y se extrajo de nuevo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100% EtOAc en hexanos) para obtener el compuesto base. MS (*m/z*) 541.10 [M+H]⁺.

Etapla 8: Preparación de (1aS,2R,3S,11S,11aR)-8-(benciloxi)-2,11-dimetil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1a,2,7,9,11,11a-hexahidro-1H-3,10-metanociclopropa[g]pirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-6-carboxamida y (1aS,2R3R,11S,11aR)-8-(benciloxi)-2,11-dimetil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1a,2,7,9,11,11a-hexahidro-1H-3,10-metanociclopropa[g]pirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-6-carboxamida:

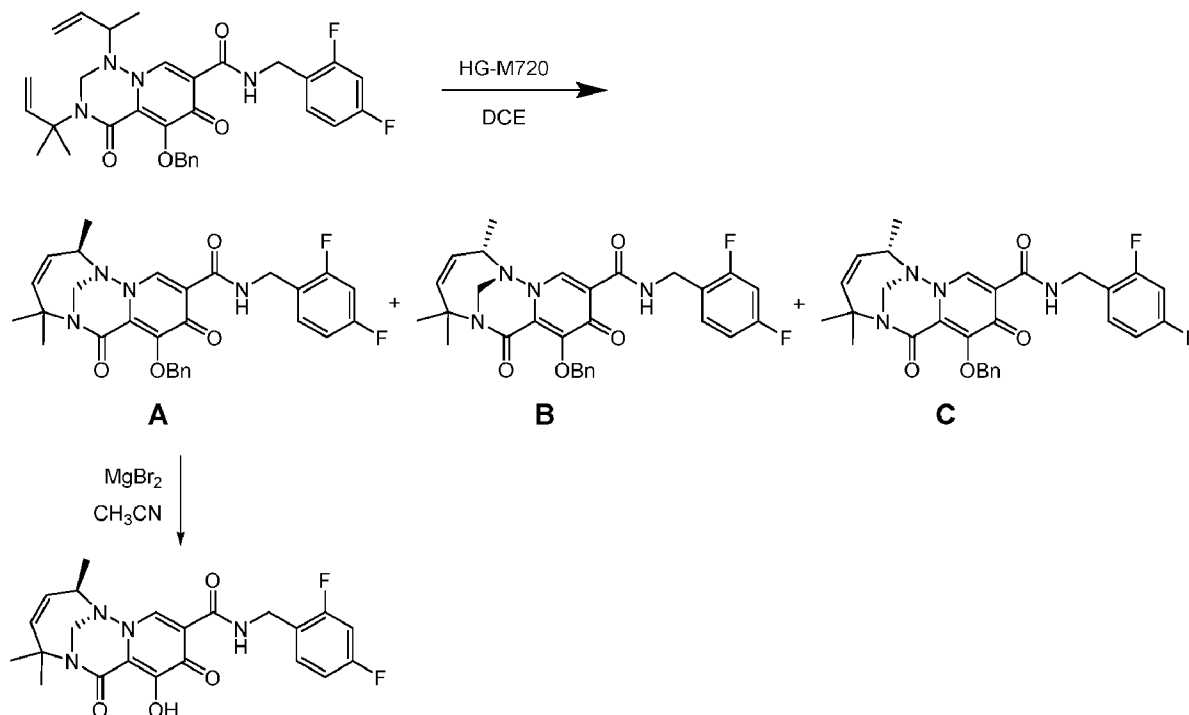
[0573] Una solución de (1aS,2R,11S,11aR)-8-(benciloxi)-2,11-dimetil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1a,2,3,7,9,10,11,11a-octahidro-1H-ciclopropa[g]pirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-6-carboxamida (0.044 mmol, 23.7 mg) en 1/1 MeCN/1,2-DCE (0,8 mL) se trató con paraformaldehído (3 equiv, 0,13 mmol, 12 mg), ácido acético (7 equiv, 0,31 mmol, 18 uL) y ácido trifluoroacético (5 equiv, 0,22 mmol, 17 uL) y después se calentó a 85 °C durante 90 minutos. La mezcla de reacción se concentró, se disolvió de nuevo en EtOAc, se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado y la capa acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100% EtOAc en hexanos) seguida de TLC preparativa (EtOAc) para obtener el compuesto base como diastereómeros separados. Diastereómero secundario (LCMS Rt = 1,51 min): MS (*m/z*) 553.07 [M+H]⁺. Diastereómero principal (LCMS Rt = 1,55 min): MS (*m/z*) 553.09 [M+H]⁺.

Etapla 9: Preparación de (1aS,2R,3S,11S,11aR)-8-hidroxi-2,11-dimetil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1a,2,7,9,11,11a-hexahidro-1H-3,10-metanociclopropa[g]pirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-6-carboxamida (C88):

[0574] Una solución de (1aS,2R,3S,11S,11aR)-8-(benciloxi)-2,11-dimetil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1a,2,7,9,11,11a-hexahidro-1H-3,10-metanociclopropa[g]pirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-6-carboxamida (0.0081 mmol, 4,5 mg), el diastereómero secundario de la etapa 8, en DMF (0,15 mL) se trató con cloruro de litio (10 equiv, 0,081 mmol, 3,5 mg) y se calentó a 100 °C durante 6 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con MeOH/MeCN/TFA, se filtró, se purificó por HPLC preparativa (10-100% MeCN en agua, 0,1% TFA) y se liofilizó para obtener el compuesto base. MS (*m/z*) 463.29 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 10.35 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 6.73 - 6.60 (m, 2H), 5.13 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.64 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 4.29 (p, J = 6.9 Hz, 1H), 1.50 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.23 - 1.17 (m, 2H), 1.18 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.12 (q, J = 8.0 Hz, 1H), 0.17 (q, J = 6.9 Hz, 1H).

Etapla 10: Preparación de (1aS,2R,3R,11S,11aR)-8-hidroxi-2,11-dimetil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1a,2,7,9,11,11a-hexahidro-1H-3,10-metanociclopropa[g]pirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-6-carboxamida (C89):

[0575] Una solución de (1aS,2R,3R,11S,1aR)-8-(benciloxi)-2,11-dimetil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1a,2,7,9,11,11a-hexahidro-1H-3,10-metanociclopropa[g]pirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-6-carboxamida (0.01 mmol, 5,5 mg), el diastereómero mayor de la Etapa 8, en EtOH (0,2 mL) se purgó con argón y después se trató con paladio al 10% sobre carbono (2 mg), se fijó con un globo de hidrógeno y se purgó con hidrógeno (3x). Tras 30 minutos, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite, se concentró, se purificó por HPLC preparativa (10-100% MeCN en agua, 0,1% TFA) y se liofilizó para obtener el compuesto base. MS (*m/z*) 463.21 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 10.40 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 6.71 - 6.62 (m, 2H), 4.77 - 4.59 (m, 3H), 4.44 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 4.44 - 4.34 (m, 1H), 3.01 (dq, J = 10.0, 6.8 Hz, 1H), 1.94 - 1.86 (m, 1H), 1.85 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.39 (d, J = 7.5 Hz, 3H), 1.12 (td, J = 8.8, 5.4 Hz, 1H), 1.00 (q, J = 5.7 Hz, 1H), 0.91 (qd, J = 8.7, 5.6 Hz, 1H).

Ejemplo 90: Preparación de (1S,2R)-N-(2,4-difluorobencil)-8-hidroxi-2,5,5-trimetil-7,9-dioxo-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (C90)**[0576]**

Etap 1: Preparación de (1S,2R)-8-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-2,5,5-trimetil-7,9-dioxo-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (A), (1R,2S)-8-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-2,5,5-trimetil-7,9-dioxo-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (B), y (1S,2S)-8-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-2,5,5-trimetil-7,9-dioxo-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (C):

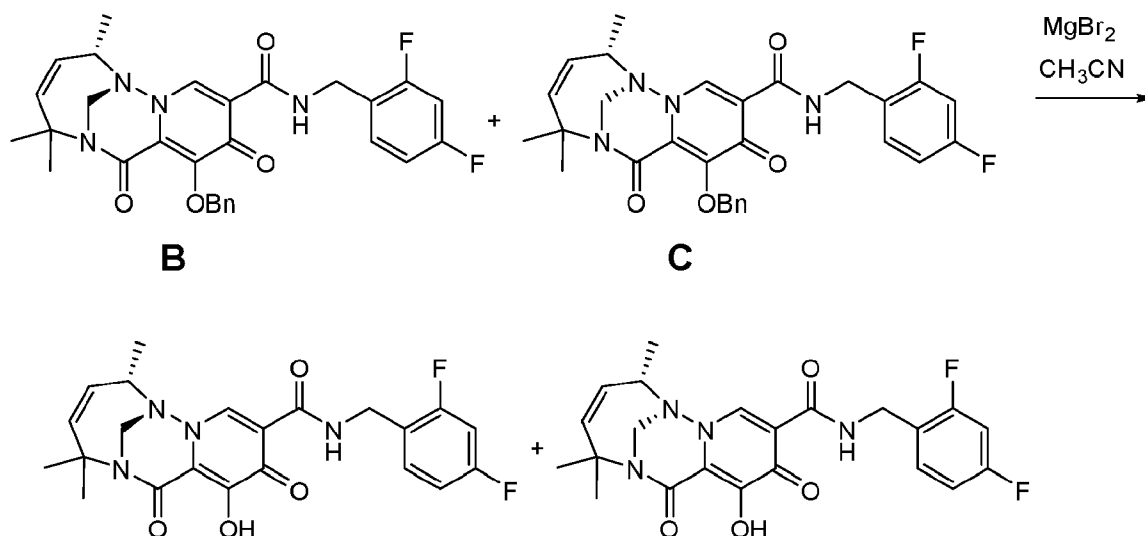
[0577] 5-(benciloxi)-1-(but-3-en-2-il)-N-(2,4-difluorobencil)-3-(2-metilbut-3-en-2-il)-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirido[2,1-f][1,2,4]triazina-7-carboxamida (400 mg, 0.711 mmol), preparada de forma similar al Ejemplo 29 excepto usando 2-metilbut-3-en-2-amina en lugar de (S)-but-3-en-2-amina, se disolvió en diclorometano (60 mL) a temperatura ambiente. Se burbujó argón a través de la solución de reacción durante 20 min. A continuación se añadió con agitación el catalizador HG-M720 (44,5 mg, 0,071 mmol). La purga con argón se continuó durante 10 min. La mezcla de reacción se conectó con condensador de reflujo (vacío, purga con argón tres veces) y después se calentó con agitación bajo atmósfera de argón durante 24 horas. La mezcla de reacción resultante se concentró hasta sequedad. El material bruto se purificó en columna de gel de sílice con 0-100% EtOAc / Hex para obtener tres diastereómeros. (1S,2R)-8-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-2,5,5-trimetil-7,9-dioxo-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (**A**): MS (m/z): 535.1 [M+H]⁺. (1R,2S)-8-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-2,5,5-trimetil-7,9-dioxo-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (**B**): MS (m/z): 535.0 [M+H]⁺. (1S,2S)-8-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-2,5,5-trimetil-7,9-dioxo-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (**C**): MS (m/z): 535.1 [M+H]⁺.

Etap 2: Preparación de (1S,2R)-N-(2,4-difluorobencil)-8-hidroxi-2,5,5-trimetil-7,9-dioxo-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida:

[0578] (1S,2R)-8-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-2,5,5-trimetil-7,9-dioxo-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (25 mg, 0.056 mmol) se disolvió en CH₃CN (3 mL) se añadió MgBr₂ (38 mg, 0.206 mmol) y se agitó a 50 °C durante 2h. La mezcla de reacción se extinguió con agua (1 mL) para formar una solución clara, se filtró y el residuo se recogió en MeOH y se purificó con HPLC prep. de fase inversa con 50-100% CH₃CN en agua para obtener el producto deseado. MS (m/z): 445.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, Acetonitrilo-d₃) δ 10.39 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.44 (td, J = 9.2, 8.8, 6.5 Hz, 1H), 7.03 - 6.90 (m, 2H), 5.70 - 5.45 (m, 2H), 5.13 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 4.59 (dd, J = 13.6, 5.4 Hz, 4H), 1.83 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.03 (d, J = 7.3 Hz, 3H).

Ejemplos 91 y 92: Preparación de (1R,2S)-N-(2,4-difluorobencil)-8-hidroxi-2,5,5-trimetil-7,9-dioxo-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida y (1S,2S)-N-(2,4-difluorobencil)-8-hidroxi-2,5,5-trimetil-7,9-dioxo-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (C91 y C92)

[0579]



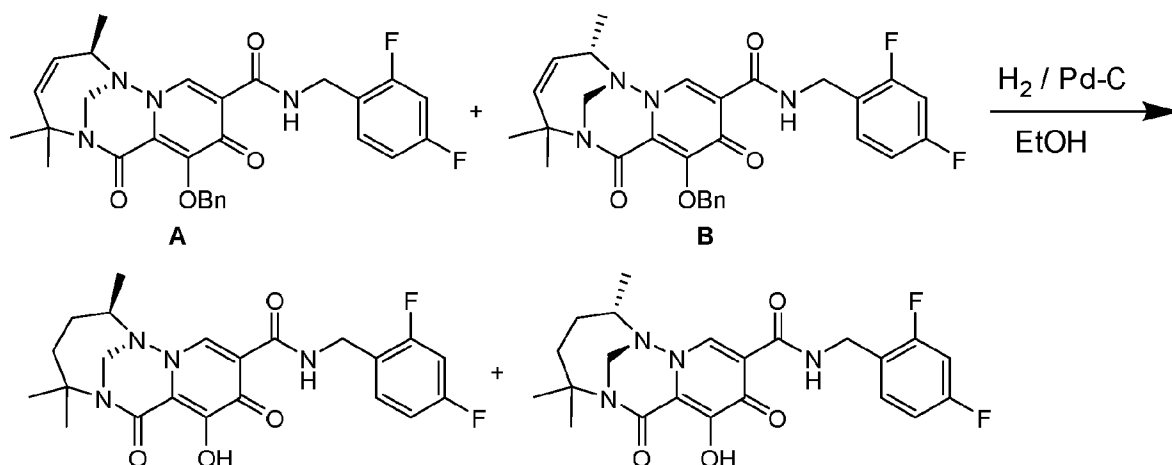
[0580] Una mezcla de (1R,2S)-8-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-2,5,5-trimetil-7,9-dioxo-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (**B**) y (1S,2S)-8-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-2,5,5-trimetil-7,9-dioxo-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (**C**) (25 mg, 0,056 mmol), preparada según el Ejemplo 90, se disolvió en CH₃CN (3 mL) y se añadió MgBr₂ (38 mg, 0,206 mmol) y se agitó a 50 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se extinguió con agua (1 mL) para formar una solución clara, se filtró y el residuo se recogió en MeOH. El producto bruto se purificó por HPLC prep. en fase inversa con 50-100% CH₃CN en agua para obtener los productos deseados, (1R,2S)-N-(2,4-difluorobencil)-8-hidroxi-2,5,5-trimetil-7,9-dioxo-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida y (1S,2S)-N-(2,4-difluorobencil)-8-hidroxi-2,5,5-trimetil-7,9-dioxo-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida.

(1R,2S)-N-(2,4-difluorobencil)-8-hidroxi-2,5,5-trimetil-7,9-dioxo-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (**C91**): MS (m/z): 445.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, Acetonitrilo-d₃) δ 10.35 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.44 (td, J = 9.2, 8.8, 6.5 Hz, 1H), 6.97 (ddt, J = 13.0, 8.5, 3.0 Hz, 2H), 5.67 (dd, J = 11.2, 2.5 Hz, 1H), 5.39 (dd, J = 11.2, 4.1 Hz, 1H), 5.11 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.51 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.93 (ddd, J = 6.7, 4.1, 2.6 Hz, 1H), 1.76 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.33 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

(1S,2S)-N-(2,4-difluorobencil)-8-hidroxi-2,5,5-trimetil-7,9-dioxo-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (**C92**): MS (m/z): 445.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, Acetonitrilo-d₃) δ 10.35 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.52 - 7.32 (m, 1H), 6.97 (ddt, J = 11.2, 8.6, 3.0 Hz, 2H), 5.67 (dd, J = 11.2, 2.5 Hz, 1H), 5.39 (dd, J = 11.2, 4.1 Hz, 1H), 5.11 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.51 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 3.93 (ddd, J = 6.6, 4.1, 2.5 Hz, 1H), 1.76 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.33 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

Ejemplos de Referencia 93 y 94: Preparación de (1S,2R)-N-(2,4-difluorobencil)-8-hidroxi-2,5,5-trimetil-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9-hexahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida y (1R,2S)-N-(2,4-difluorobencil)-8-hidroxi-2,5,5-trimetil-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9-hexahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (C93** y **C94**)**

[0581]



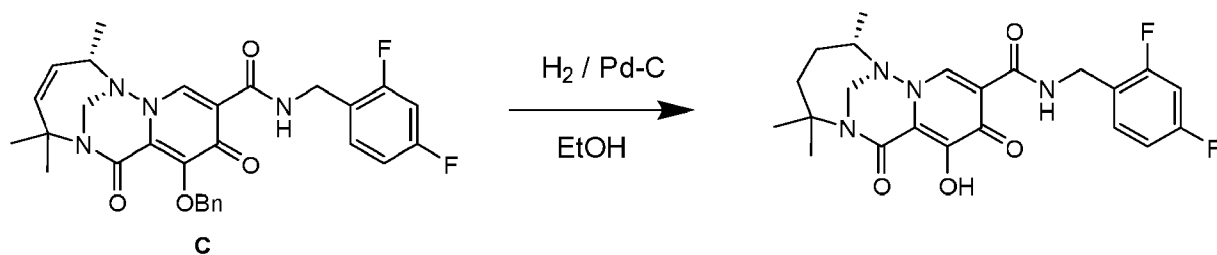
[0582] Una mezcla de (1S,2R)-8-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-2,5,5-trimetil-7,9-dioxo-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (**A**) y (1R,2S)-8-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-2,5,5-trimetil-7,9-dioxo-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (15 mg, 0.028 mmol), preparada según el Ejemplo 90, se disolvió en EtOH (3 mL) y se añadió Pd-C al 10% (6 mg, 0.006 mmol). La hidrogenólisis se realizó con globo de H₂ a rt durante 7 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite. Se recogió el filtrado y se concentró hasta sequedad. El residuo se recogió en MeOH y se purificó con HPLC prep. de fase inversa con 50-100% CH₃CN en agua con 0.1% de TFA para obtener el producto deseado (1S,2R)-N-(2,4-difluorobencil)-8-hidroxi-2,5,5-trimetil-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9-hexahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida y (1R,2S)-N-(2,4-difluorobencil)-8-hidroxi-2,5,5-trimetil-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9-hexahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida.

[0583] (1S,2R)-N-(2,4-difluorobencil)-8-hidroxi-2,5,5-trimetil-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9-hexahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (C93): MS (m/z): 447.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, Acetonitrilo-*d*₃) δ 10.45 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.44 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.97 (t, J = 9.9 Hz, 3H), 5.00 - 4.43 (m, 4H), 1.88 - 1.77 (m, 3H), 1.68 (s, 2H), 1.64 - 1.47 (m, 2H), 1.39 (s, 3H), 1.12 (d, J = 6.9 Hz, 3H).

[0584] (1R,2S)-N-(2,4-difluorobencil)-8-hidroxi-2,5,5-trimetil-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9-hexahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (C94): MS (m/z): 447.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, Acetonitrilo-*d*₃) δ 10.45 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.44 (q, J = 9.3, 8.5 Hz, 1H), 6.97 (t, J = 10.0 Hz, 2H), 4.83 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.74 - 3.30 (m, 1H), 1.74 - 1.52 (m, 4H), 1.39 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.12 (d, J = 6.9 Hz, 3H).

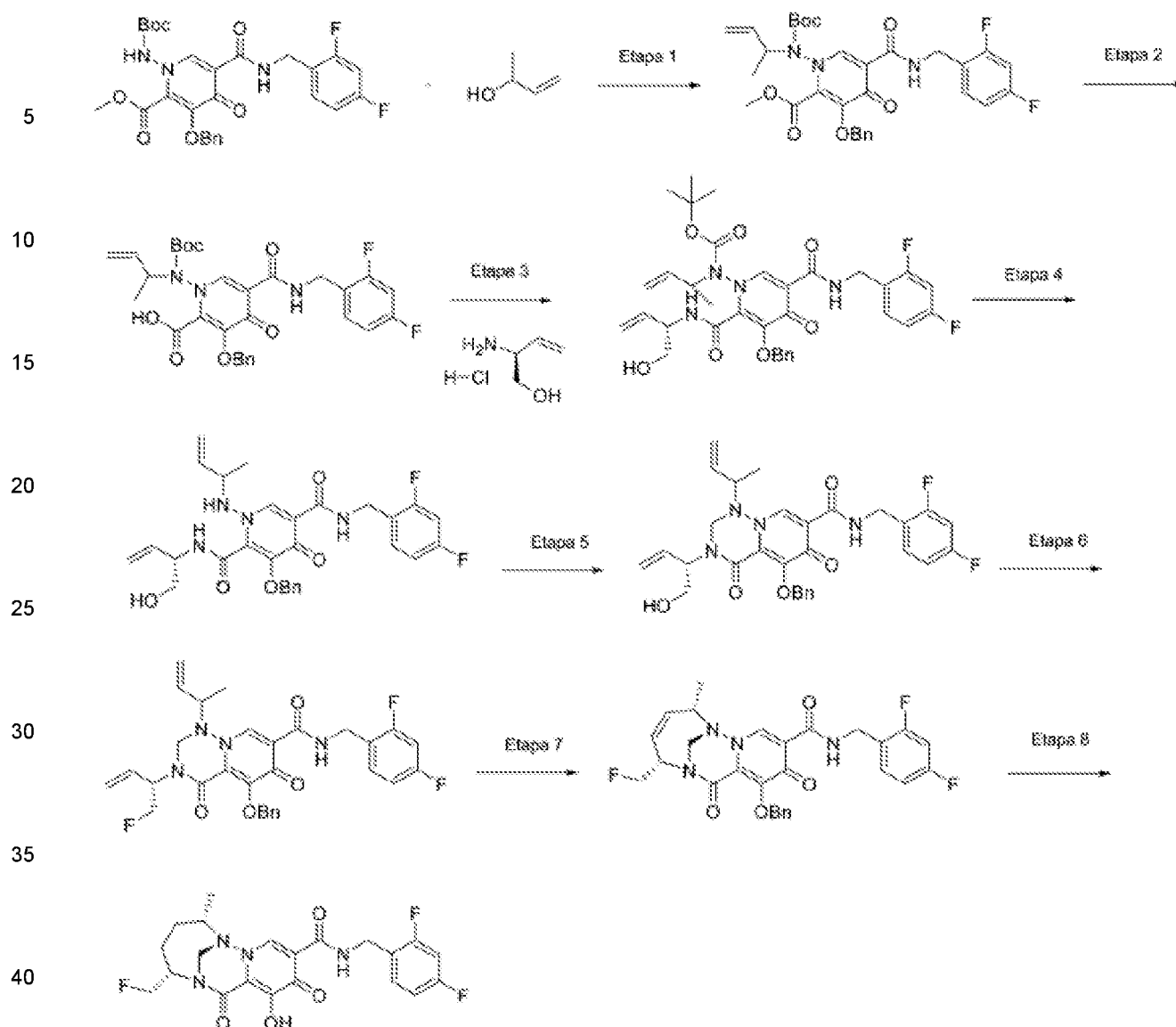
Ejemplo de Referencia 95: Preparación de (1S,2S)-N-(2,4-difluorobencil)-8-hidroxi-2,5,5-trimetil-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9-hexahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (C95)

[0585]



[0586] (1S,2S)-8-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-2,5,5-trimetil-7,9-dioxo-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (**C**) (20 mg, 0.037 mmol), preparada según el Ejemplo 90, se disolvió en EtOH (3 mL) y se añadió Pd-C al 10% (8 mg, 0.0075 mmol). La hidrogenólisis se realizó con globo de H₂ a rt durante 7 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite. Se recogió el filtrado y se concentró hasta sequedad. El residuo se recogió en MeOH y se purificó con HPLC prep. de fase inversa con 50-100% CH₃CN en agua con 0.1% de TFA para obtener el producto deseado (1S,2S)-N-(2,4-difluorobencil)-8-hidroxi-2,5,5-trimetil-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9-hexahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida. MS (m/z): 447.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, Acetonitrilo-*d*₃) δ 8.57 - 8.18 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.01 (d, J = 22.1 Hz, 2H), 6.77 (s, 1H), 5.78 - 5.26 (m, 1H), 5.19 - 4.14 (m, 4H), 3.97 (s, 1H), 1.87 (s, 4H), 1.82 - 1.67 (m, 3H), 1.46 - 1.31 (m, 3H), 1.30 (s, 3H).

Ejemplo 96: Preparación de (1R,2S,5S)-N-(2,4-difluorobencil)-5-(fluorometil)-8-hidroxi-2-metil-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9-hexahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (C96), Compuesto de referencia [0587]



Etapa 1: Síntesis de 3-(benciloxi)-1-(bu-3-en-2-il(terc-butoxicarbonil)amino)-5-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-4-oxo-1,4-dihidropiridina-2-carboxilato de metilo:

[0588] A una mezcla agitada de 3-(benciloxi)-1-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-2-carboxilato de metilo (8,0 g, 14,7 mmol) y but-3-en-2-ol (1,592 g, 22,1 mmol) en THF (75 mL) a temperatura ambiente se añadió fosfina de trifenilo (75 mL). 0 g, 14,7 mmol) y but-3-en-2-ol (1,592 g, 22,1 mmol) en THF (75 mL) a temperatura ambiente se añadió trifenilfosfina (5,79 g, 22,1 mmol). La mezcla resultante se enfrió a 0 °C, se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (4,46 g, 22,1 mmol), la mezcla recién formada se agitó a 0 °C durante 10 min antes de sacarla del baño de enfriamiento y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, la reacción se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice, se enjuagó con EtOAc/Hexano al 60%, el filtrado se mezcló con gel de sílice, se concentró y se purificó por cromatografía en fase normal. LCMS-ESI+ (m/z): calc. H⁺ para C₃₁H₃₃F₂N₃O₇, Teórica: 597,23, encontrada: 597,87.

Etapa 2: Síntesis del ácido 3-(benciloxi)-1-(but-3-en-2-il(terc-butoxicarbonil)amino)-5-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-2-carboxílico:

[0589] El 3-(benciloxi)-1-(bu-3-en-2-il(terc-butoxicarbonil)amino)-5-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-2-carboxilato de metilo (10,0 g, 16,7 mmol) se disolvió en una mezcla de MeOH (96 mL), THF (48 mL) y agua (48 mL). A esta mezcla agitada se añadió LiOH-H₂O (4,21 g, 100 mmol). La mezcla resultante se calentó a 60 °C durante 6 horas. A continuación, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró, el residuo se diluyó con EtOAc, se acidificó a pH~4 con HCl 1N, se separaron las capas, la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. LCMS-ESI+ (m/z): calc. H⁺ para C₃₀H₃₁F₂N₃O₇, Teórica: 583,21, encontrada:

583.868.

Etapas 3: Síntesis de 3-(benciloxi)-5-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-2-((S)-1-hidroxibut-3-en-2-il)carbamoil)-4-oxopiridin-1(4H-il)(but-3-en-2-il)carbamoilato de terc-butilo:

[0590] A una mezcla de ácido 3-(benciloxi)-1-(but-3-en-2-il(terc-butoxicarbonil)amino)-5-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-2-carboxílico (1,5 g, 2,57 mmol) y (2S)-2-aminobut-3-en-1-ol;clorhidrato (381 mg, 3.08 mmol) en DCM (12,0 mL) a temperatura ambiente se añadió 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida HCl (736 mg, 3,86 mmol) seguido de 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (525 mg, 3,86 mmol) y DIEA (1,329 g, 10,3 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. A continuación, la reacción se diluyó con DCM, se lavó con ácido cítrico al 10%, salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. Purificado por cromatografía en fase normal.

Etapas 4: Síntesis de 3-(benciloxi)-1-(but-3-en-2-ilamino)-N⁵-(2,4-difluorobencil)-N²-((S)-1-hidroxibut-3-en-2-il)-4-oxo-1,4-dihidropiridina-2,5-dicarboxamida:

[0591] El 3-(benciloxi)-5-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-2-((S)-1-hidroxibut-3-en-2-il)carbamoil)-4-oxopiridin-1(4H-il)(but-3-en-2-il)carbamoilato de terc-butilo (700 mg, 1.07 mmol) se disolvió en DCM (10 mL) a temperatura ambiente y se trató con HCl 4N en 1,4-dioxano (10 mL) durante 90 minutos. La reacción se concentró, se coevaporó con acetato de etilo (x5) y luego se coevaporó con acetonitrilo (x5). Se utiliza directamente en la etapa siguiente.

Etapas 5: Síntesis de 5-(benciloxy)-1-(but-3-en-2-il)-N-(2,4-difluorobencil)-3-((S)-1-hidroxibut-3-en-2-il)-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirido[2,1-f][1,2,4]triazina-7-carboxamida:

[0592] 3-(benciloxi)-1-(bu-3-en-2-ilamino)-N⁵-(2,4-difluorobencil)-N²-((S)-1-hidroxibut-3-en-2-il)-4-oxo-1,4-dihidropiridina-2,5-dicarboxamida (300 mg, 0,543 mmol) se disolvió en acetonitrilo (1 mL). La mezcla resultante se calentó a 88 °C. A esta mezcla caliente se añadió paraformaldehído (42,9 mg, 1,36 mmol) seguido de TFA (0,15 mL). El calentamiento continuó durante 15 horas. A continuación, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo resultante se disolvió en DMF (2 mL), se añadieron secuencialmente bromuro de bencilo (111 mg, 0,652 mmol) y carbonato potásico (600 mg, 4,34 mmol). La mezcla resultante se calentó a 70 °C durante 2 horas. Después se enfrió a temperatura ambiente, se particionó entre acetato de etilo y agua, la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró, purificándose por cromatografía en fase normal. LCMS-ESI+ (m/z): calc. H+ para C₃₀H₃₀F₂N₄O₅, Teórica: 564,22, encontrada: 565.102.

Etapas 6: Síntesis de 5-(benciloxi)-1-(but-3-en-2-il)-N-(2,4-difluorobencil)-3-((S)-1-fluorobut-3-en-2-il)-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirido[2,1-f][1,2,4]triazina-7-carboxamida:

[0593] La 5-(benciloxi)-1-(bu-3-en-2-il)-N-(2,4-difluorobencil)-3-((S)-1-hidroxibut-3-en-2-il)-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirido[2,1-f][1,2,4]triazina-7-carboxamida (180 mg, 0,32 mmol) se disolvió en DCM (3 mL) y se enfrió a 0 °C. A esta mezcla fría se añadió trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminosulfuro (423 mg, 1,91 mmol) gota a gota. Tras la adición, la reacción se retiró del baño de enfriamiento, se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó a esa temperatura durante toda la noche. La reacción se enfrió de nuevo a 0 °C, se extinguió con bicarbonato sódico saturado gota a gota y se agitó enérgicamente. La mezcla se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró, purificándose por cromatografía en fase normal. LCMS-ESI+ (m/z): calc. H+ para C₃₀H₂₉F₃N₄O₄, Teórica: 566,21, encontrada: 567.120.

Etapas 7: Síntesis de (1R,2S,5S)-8-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-5-(fluorometil)-2-metil-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida:

[0594] La 5-(benciloxi)-1-(bu-3-en-2-il)-N-(2,4-difluorobencil)-3-((S)-1-fluorobut-3-en-2-il)-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirido[2,1-f][1,2,4]triazina-7-carboxamida (100 mg, 0,177 mmol) se disolvió en DCE (3 ml). Se añadió el catalizador Hoveyda-Grubbs II (11,1 mg, 0,0177 mmol). La mezcla resultante se purgó con Argón durante 5 minutos, después se selló y se calentó a 80 °C durante toda la noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró y se purificó por cromatografía en fase normal. LCMS-ESI+ (m/z): calc. H+ para C₂₈H₂₅F₃N₄O₄, Teórica: 538,18, encontrada: 539.105.

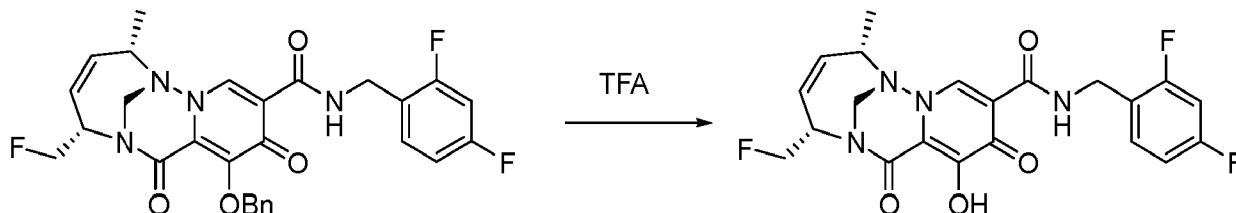
Etapas 8: Síntesis de (1R,2S,5S)-N-(2,4-difluorobencil)-5-(fluorometil)-8-hidroxi-2-metil-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9-hexahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida:

[0595] (1R,2S,SS)-8-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-5-(fluorometil)-2-metil-7,9-dioxo-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (20 mg, 0,0371 mmol) se disolvió en EtOH (20 mL) a temperatura ambiente. A esta mezcla agitada se añadió Pd/C al 10% (4 mg). La mezcla resultante se desgasificó y se enjuagó con nitrógeno tres veces, se desgasificó y se enjuagó con hidrógeno tres veces y después se hidrogenó bajo globo de hidrógeno durante 1 hora. La reacción se desgasificó, se enjuagó con nitrógeno y se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa. LCMS-ESI+ (m/z): calc. H+ para C₂₁H₂₁F₃N₄O₄, Teórica: 450,15, encontrada: 451.224. ¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.34 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.42 (td, J = 8.6, 6.6 Hz, 1H), 7.25 (ddd, J = 10.5, 9.3, 2.6 Hz, 1H), 7.07 (td, J = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.71 - 4.43 (m, 6H), 1.94 - 1.81

(m, 1H), 1.77 - 1.65 (m, 1H), 1.61 - 1.39 (m, 2H), 1.28 (d, J = 7.1 Hz, 3H).

Ejemplo 97: Preparación de (1R,2S,5S)-N-(2,4-difluorobencil)-5-(fluorometil)-8-hidroxi-2-metil-7,9-dioxo-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (C97)

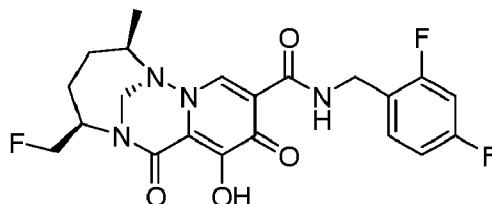
[0596]



[0597] (1R,2S,5S)-8-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-5-(fluorometil)-2-metil-7,9-dioxo-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (20 mg, 0.0371 mmol), preparada según el Ejemplo 96, se trató con una mezcla de DCM (1,5 mL) y TFA (1,5 mL) a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se concentró y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa. LCMS-ESI+ (m/z): calc. H+ para C₂₁H₁₉F₃N₄O₄, Teórica: 448,14, encontrada: 449.179. ¹H NMR (400 MHz, Acetonitrilo-d₃) δ 10.19 - 10.11 (m, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.50 - 7.38 (m, 1H), 7.02 - 6.92 (m, 2H), 5.81 (dt, J = 11.4, 2.3 Hz, 1H), 5.66 - 5.59 (m, 1H), 5.54 - 5.39 (m, 1H), 5.13 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 4.80 - 4.55 (m, 5H), 3.92 - 3.82 (m, 1H), 1.37 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

Ejemplo de Referencia 98: Preparación de (1S,2R,SR)-N-(2,4-difluorobencil)-5-(fluorometil)-8-hidroxi-2-metil-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9-hexahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (C98)

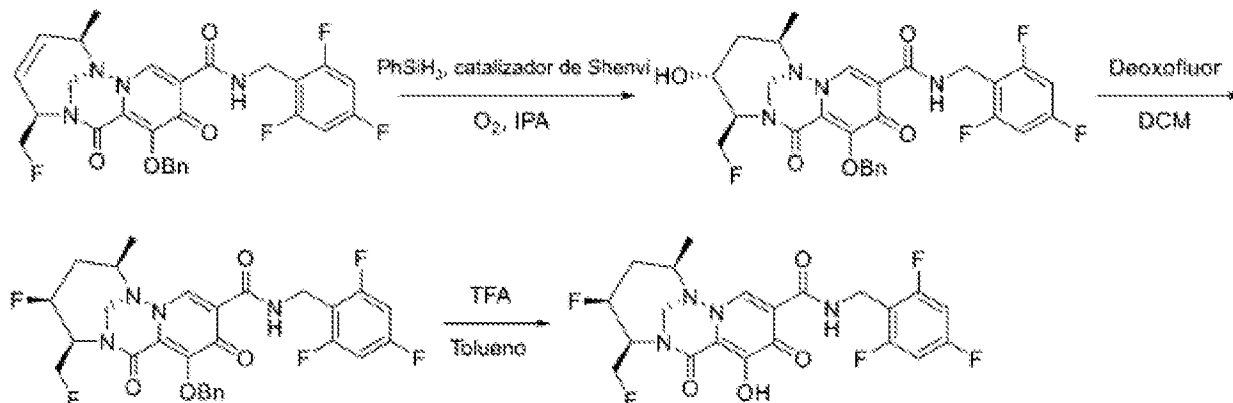
[0598]



[0599] (1S,2R,5R)-N-(2,4-difluorobencil)-5-(fluorometil)-8-hidroxi-2-metil-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9-hexahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida se hizo según el Ejemplo 96 excepto que se usó (2R)-2-aminobut-3-en-1-ol en lugar de clorhidrato de (2S)-2-aminobut-3-en-1-ol en la Etapa 3. LCMS-ESI+ (m/z): calc. H+ para C₂₁H₂₁F₃N₄O₄, Teórica: 450,15, encontrada: 451.12. ¹H NMR (400 MHz, Acetonitrilo-d₃) δ 10.33 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.44 (td, J = 9.2, 8.8, 6.5 Hz, 1H), 7.06 - 6.86 (m, 2H), 4.79 - 4.39 (m, 7H), 3.63 - 3.58 (m, 1H), 1.95 - 1.82 (m, 2H), 1.62 (dt, J = 7.1, 3.5 Hz, 2H), 1.32 (d, J = 7.2 Hz, 3H).

Ejemplo de Referencia 99: Preparación de (1S,2R,4S,SS)-4-fluoro-5-(fluorometil)-8-hidroxi-2-metil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,3,4,5,7,9-hexahidro-1,6-metanopirido [1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (C99)

[0600]



Etapas 1: Síntesis de (1S,2R,4R,5R)-8-(benciloxi)-5-(fluorometil)-4-hidroxi-2-metil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,3,4,5,7,9-hexahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida:

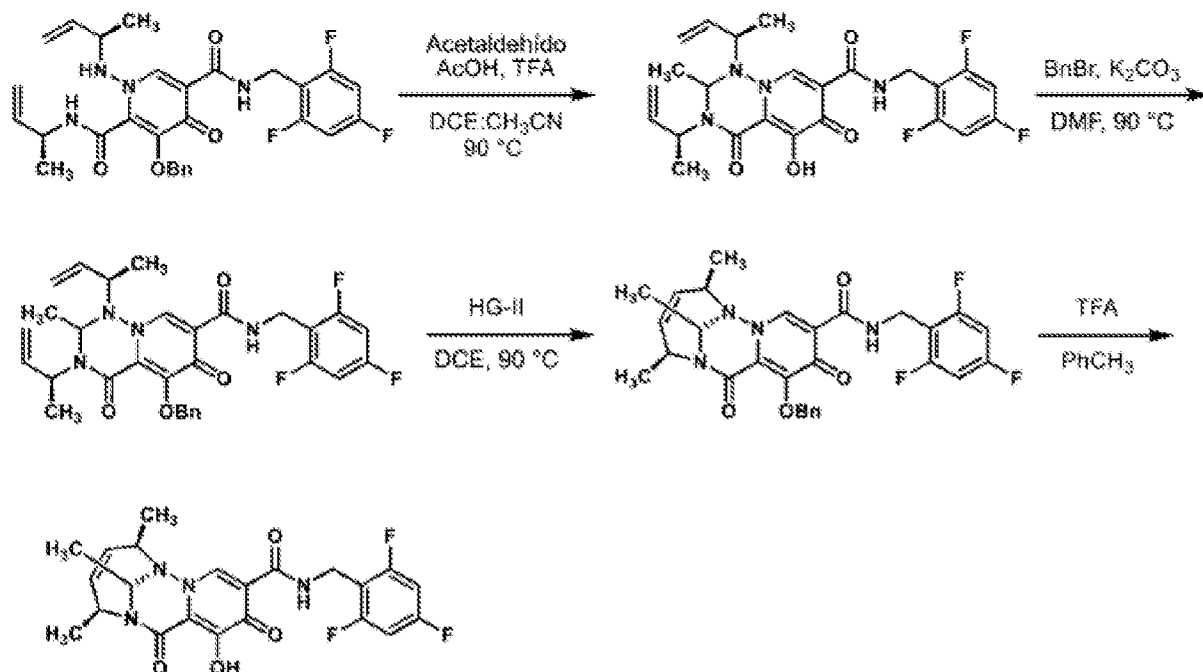
[0601] A (1S,2R,5R)-8-(benciloxi)-5-(fluorometil)-2-metil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,5,7,9-tetrahydro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (116 mg, 0.208 mmol), preparada según el Ejemplo 50, en IPA (3 ml) se añadió PhSiH₃ (45,1 mg, 0,417 mmol), seguido de Shenvi cat. (7,56 mg, 0,0012 mmol), después la mezcla se agitó bajo O₂ durante 24 h a temperatura ambiente. La reacción se extinguió añadiendo tiosulfato sódico al 10% y, a continuación, se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó con MgSO₄. El disolvente se eliminó al vacío. El material bruto se purificó mediante columna de gel de sílice para obtener el compuesto base. MS (m/z) [M+H]⁺ 574.98.

Etapas 2: Síntesis de (1S,2R,4S,5S)-8-(benciloxi)-4-fluoro-5-(fluorometil)-2-metil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,3,4,5,7,9-hexahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida:

[0602] A (1S,2R,4R,5R)-8-(benciloxi)-5-(fluorometil)-4-hidroxi-2-metil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,3,4,5,7,9-hexahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (30 mg, 0.0522 mmol) a 0 °C se añadió deoxofluor (2,7 N en tolueno) (0,193 ml, 0,522 mmol) en DCM (1 ml) en un vial de plástico. A continuación, la reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La reacción se extinguió con sat. NaHCO₃ a 0 °C y se extrajo con DCM tres veces. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó con MgSO₄. El material bruto se purificó mediante columna de gel de sílice para obtener el compuesto base. MS (m/z) [M+H]⁺ 577.4.

Etapas 3: Síntesis de (1S,2R,4S,5S)-4-fluoro-5-(fluorometil)-8-hidroxi-2-metil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,3,4,5,7,9-hexahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida:

[0603] A (1S,2R,4S,5S)-8-(benciloxi)-4-fluoro-5-(fluorometil)-2-metil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,3,4,5,7,9-hexahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (66.2 mg, 0,115 mmol) se añadió TFA (0,5 ml) en tolueno (0,5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El disolvente se eliminó al vacío y el material bruto se purificó mediante HPLC prep. para obtener el compuesto base. MS (m/z) [M+H]⁺ 487.05. ¹H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 10.18 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 6.80 - 6.56 (m, 2H), 5.41 - 5.21 (m, 1H), 5.12 - 4.88 (m, 2H), 4.86 - 4.55 (m, 4H), 3.49 (s, 1H), 2.46 - 2.26 (m, 1H), 2.10 - 1.86 (m, 1H), 1.56 (dd, J = 7.3, 2.3 Hz, 3H), 1.54 - 1.14 (m, 1H).

Ejemplo 100: Preparación de (1S,2R,5S)-8-hidroxi-2,5,13-trimetil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,5,7,9-tetrahydro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (C100)**[0604]****Etapas 1: Síntesis de 1-((R)-but-3-en-2-il)-3-((S)-but-3-en-2-il)-5-hidroxi-2-metil-4,6-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,3,4,6-tetrahydro-1H-pirido[2,1-f][1,2,4]triazina-7-carboxamida:**

[0605] En un vial de microondas de 20 mL, se añadió 3-(benciloxi)-N2-((S)-but-3-en-2-il)-1-(((R)-but-3-en-2-il)amino)-4-

oxo-N5-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4-dihidropiridina-2,5-dicarboxamida (500 mg, 0,90 mmol, 1 eq.90 mmol, 1,0 eq), preparada de forma similar al Ejemplo 24 excepto que se usó (S)-but-3-en-2-ol en lugar de but-3-en-2-ol en la Etapa 2, acetaldehído (0,5 mL, 8,97 mmol, 10 eq), dicloroetano (3,2 mL) y acetonitrilo (3,2 mL), se añadieron secuencialmente ácido acético glacial (354 μ L, 6,14 mmol, 6,8 eq) y ácido trifluoroacético (354 μ L, 4,58 mmol, 5,1 eq) y los viales se sellaron inmediatamente y se trasladaron a una placa caliente precalentada a 90 °C. Las soluciones se dejaron en agitación a 90°C durante 16,5 horas, tras lo cual se retiraron los viales del fuego y se dejaron enfriar a temperatura ambiente. El contenido de los viales se combinó en un matraz Erlenmeyer de 100 mL y se añadieron bicarbonato sódico saturado (30 mL) y acetato de etilo (20 mL) y se dejó agitar durante 30 minutos. A continuación, se separaron las capas, la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash en columna (0-100% EtOAc/Hexanos) obteniéndose 1-((R)-but-3-en-2-il)-3-((S)-but-3-en-2-il)-5-hidroxi-2-metil-4,6-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirido[2,1-f][1,2,4]triazina-7-carboxamida. ES/MS: 491.171 [M+H]⁺.

Etapla 2: Síntesis de 5-(benciloxi)-1-((R)-but-3-en-2-il)-3-((S)-but-3-en-2-il)-2-metil-4,6-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirido[2,1-f][1,2,4]triazina-7-carboxamida:

[0606] En un vial de 20 mL, se añadió 1-((R)-but-3-en-2-il)-3-((S)-but-3-en-2-il)-5-hidroxi-2-metil-4,6-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirido[2,1-f][1,2,4]triazina-7-carboxamida (123 mg, 0,25 mmol, 1,0 eq.25 mmol, 1,0 eq), carbonato potásico (178 mg, 1,3 mmol, 5,1 eq), y se añadió dimetilformamida (6 mL). A la suspensión se añadió bromuro de bencilo (89 μ L, 0,75 mmol, 3,0 eq) y a continuación se calentó a 90 °C durante 23 horas, tras lo cual se retiró la reacción del fuego y se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extinguió con cloruro de litio acuoso (10% p/p, 10 mL) y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 15 mL), y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2 x 15 mL), salmuera (15 mL), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash en columna (0-100% EtOAc/Hexanos) obteniéndose 5-(benciloxi)-1-((R)-but-3-en-2-il)-3-((S)-but-3-en-2-il)-2-metil-4,6-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirido[2,1-f][1,2,4]triazina-7-carboxamida. ES/MS: 581.182 [M+H]⁺.

Etapla 3: Síntesis de (1S,2R,5S)-8-(benciloxi)-2,5,13-trimetil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida:

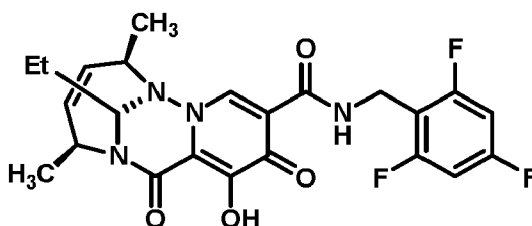
[0607] En un vial de 20 mL, se añadió 5-(benciloxi)-1-((R)-but-3-en-2-il)-3-((S)-but-3-en-2-il)-2-metil-4,6-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirido[2,1-f][1,2,4]triazina-7-carboxamida (76 mg, 0,13 mmol, 1,0 eq.13 mmol, 1,0 eq), se añadió el catalizador Hoyveda-Grubbs de segunda generación (8,3 mg, 0,013 mmol, 10 mol %) y dicloroetano (5 mL). La solución se desgasificó y se colocó bajo una atmósfera de argón (esto se hizo por triplicado). A continuación, se equipó el matraz con un condensador de aire y se calentó a 80°C durante 21 horas, tras lo cual se retiró del fuego y se dejó enfriar a temperatura ambiente. Los sólidos se eliminaron por filtración, los volátiles se eliminaron in vacuo y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna flash (0-100% EtOAc/Hexanos) obteniéndose (1S,2R,5S)-8-(benciloxi)-2,5,13-trimetil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida. ES/MS: 553.183 [M+H]⁺.

Etapla 4: Síntesis de (1S,2R,5S)-8-hidroxi-2,5,13-trimetil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida:

[0608] En un vial de 1 dram, se añadió (1S,2R,5S)-8-(benciloxi)-2,5,13-trimetil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (43 mg, 0,077 mmol) y ácido trifluoroacético (0,7 mL).077 mmol, 1,0 eq), se añadieron tolueno (0,7 mL) y ácido trifluoroacético (0,7 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4,5 horas, tras lo cual los volátiles se eliminaron in vacuo y el residuo resultante se purificó mediante HPLC preparativa (0-100% CH₃CN/H₂O con modificador 0.1% de modificador TFA) para obtener (1S,2R,5S)-8-hidroxi-2,5,13-trimetil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida. ES/MS: 463.215 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 10.25 (s, 1H), 8.50 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 6.67 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 5.59 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 5.50 - 5.39 (m, 1H), 5.35 (dt, J = 11.6, 3.0 Hz, 1H), 5.18 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 4.75 - 4.59 (m, 2H), 3.66 (dt, J = 6.8, 3.3 Hz, 1H), 1.38 (dd, J = 7.1, 5.9 Hz, 6H), 1.28 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

Ejemplo 101: Preparación de (1S,2R,5S)-13-etil-8-hidroxi-2,5-dimetil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (C101)

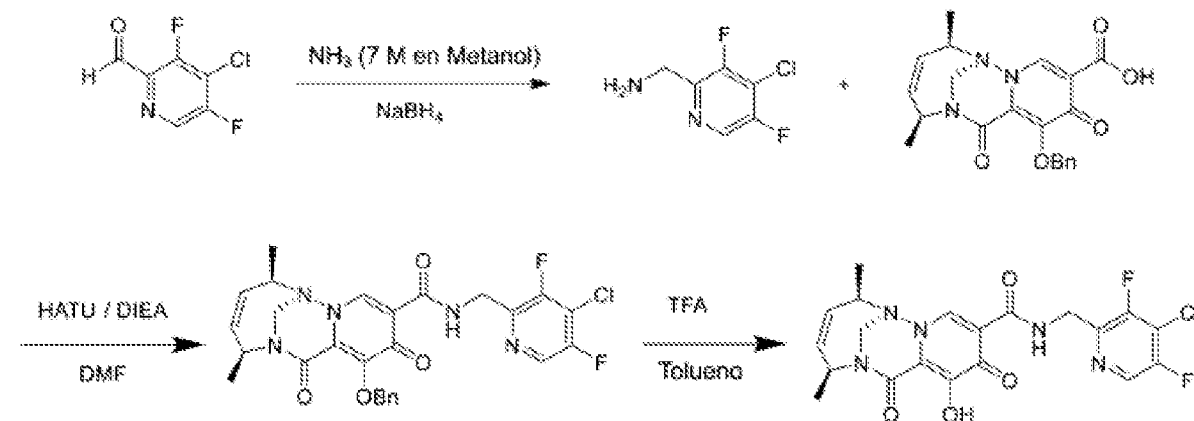
[0609]



[0610] Se preparó (1S,2R,5S)-13-etil-8-hidroxi-2,5-dimetil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida de manera similar al Ejemplo 100, excepto usando propanal en lugar de acetaldehído en la Etapa 1. La preparación se realizó de la siguiente manera. ES/MS: 477.186 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 10.24 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 6.67 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 5.66 - 5.50 (m, 1H), 5.50 - 5.42 (m, 1H), 5.34 (dt, J = 11.6, 3.0 Hz, 1H), 4.83 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 4.74 - 4.58 (m, 2H), 3.68 (dd, J = 6.6, 3.3 Hz, 1H), 1.52 (ddp, J = 21.9, 14.5, 7.5 Hz, 2H), 1.38 (dd, J = 10.5, 7.1 Hz, 6H), 0.96 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

Ejemplo 102: Preparación de (1S,2R,SS)-N-((4-cloro-3,5-difluoropiridin-2-il)metil)-8-hidroxi-2,5-dimetil-7,9-dioxo-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (C102)

[0611]



Etapa 1: Síntesis de (4-cloro-3,5-difluoropiridin-2-il)metanamina:

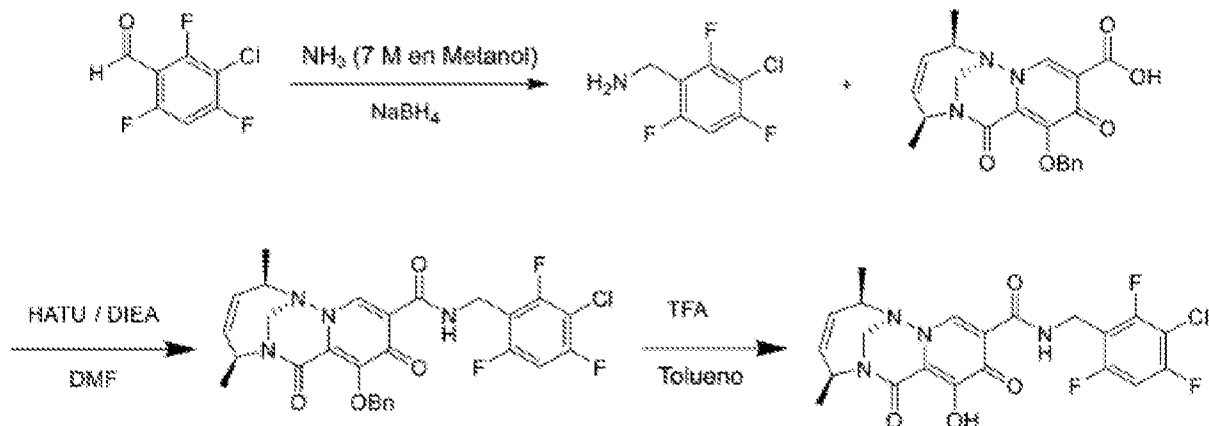
[0612] Se añadió tamiz molecular 4 Å (1 g) a 4 mL de 7 N NH₃ en MeOH. Agitar durante 2 horas. El tamiz molecular se eliminó por filtración. El filtrado se trató con 4-cloro-3,5-difluoropicolinaldehído (202 mg, 1,14 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a r.t. durante toda la noche. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C. Se añadió NaBH₄ (65 mg, 1,71 mmol) a 0°C. A continuación, la mezcla de reacción se calentó a t.r. En 2 h, la reacción se extinguió con sodio. NaHCO₃ sat. (10 mL). Se añadió EtOAc (2 × 10 mL) para la extracción del producto bruto. A continuación, la capa orgánica se trató con HCl 1N (10 mL). Se recogió la capa acuosa y se trató con NaHCO₃ (sat) para que el pH fuera=8. Se utilizó Me-THF (1 × 10 mL) para la extracción del producto. La fase orgánica se separó y se concentró hasta sequedad para obtener el producto, que puede utilizarse directamente sin purificación adicional. MS (m/z): 179.0 [M+H]⁺.

Etapa 2: Síntesis de (1S,2R,5S)-8-(benzoyloxi)-N-((4-cloro-3,5-difluoropiridin-2-il)metil)-2,5-dimetil-7,9-dioxo-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida:

[0613] El ácido (1S,2R,SS)-8-(benzoyloxi)-2,5-dimetil-7,9-dioxo-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxílico (150 mg, 0,379 mmol), preparado según el Ejemplo 63, se disolvió en DMF (1 mL) a rt. Se añadió DIEA (0,264 mL, 1,52 mmol) bajo atmósfera de argón. La mezcla de reacción resultante se enfrió a 0°C. A continuación se añadió HATU (216 mg, 0,569 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó hasta rt y se agitó a rt durante 1 h. A esta mezcla de reacción, se añadió una solución de (3-cloro-2,4-difluorofenil)metanamina (102 mg, 0,569 mmol) en DMF (0,5 mL). A continuación, la mezcla de reacción se agitó a rt durante 17 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (10 mL) y se trató con una mezcla de solución acuosa saturada de NH₄Cl (10 mL) y agua (10 mL). A continuación, la fase orgánica se lavó con agua (10 mL) y salmuera saturada (10 mL) secuencialmente. A continuación se separó la fase orgánica y se concentró. El residuo se purificó en columna de gel de sílice con 0-100% EtOAc / Hex para obtener el producto. MS (m/z): 556.1 [M+H]⁺.

Etapa 3: Síntesis de (1S,2R,5S)-N-((4-cloro-3,5-difluoropiridin-2-il)metil)-8-hidroxi-2,5-dimetil-7,9-dioxo-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida:

[0614] (1S,2R,SS)-8-(benzoyloxi)-N-((4-cloro-3,5-difluoropiridin-2-il)metil)-2,5-dimetil-7,9-dioxo-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (100 mg, 0,180 mmol) se disolvió en tolueno (2 mL) a rt. Se añadió cuidadosamente TFA (2 mL) con agitación. La mezcla de reacción resultante se agitó a rt durante 17 h. A continuación, la mezcla de reacción se concentró hasta sequedad. El residuo se recogió en MeOH y se purificó con HPLC prep. de fase inversa con 0-100% de CH₃CN en agua con 0,1% de TFA para obtener el producto deseado. La liofilización permitió obtener el producto. MS (m/z): 466.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, Acetonitrilo-d₃) δ 10.43 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 5.67 (dt, J = 11.4, 2.5 Hz, 1H), 5.40 (ddt, J = 16.9, 10.3, 5.3 Hz, 2H), 5.02 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 4.78 (dd, J = 5.7, 1.8 Hz, 2H), 4.58 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 3.84 (tt, J = 6.7, 3.4 Hz, 1H), 1.35 (dd, J = 7.1, 2.9 Hz, 6H).

Ejemplo 103: Preparación de (1S,2R,SS)-N-(3-cloro-2,4,6-trifluorobencil)-8-hidroxi-2,5-dimetil-7,9-dioxo-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (C103)**[0615]****Etapas 1: Síntesis de (3-cloro-2,4,6-trifluorofenil)metanamina:**

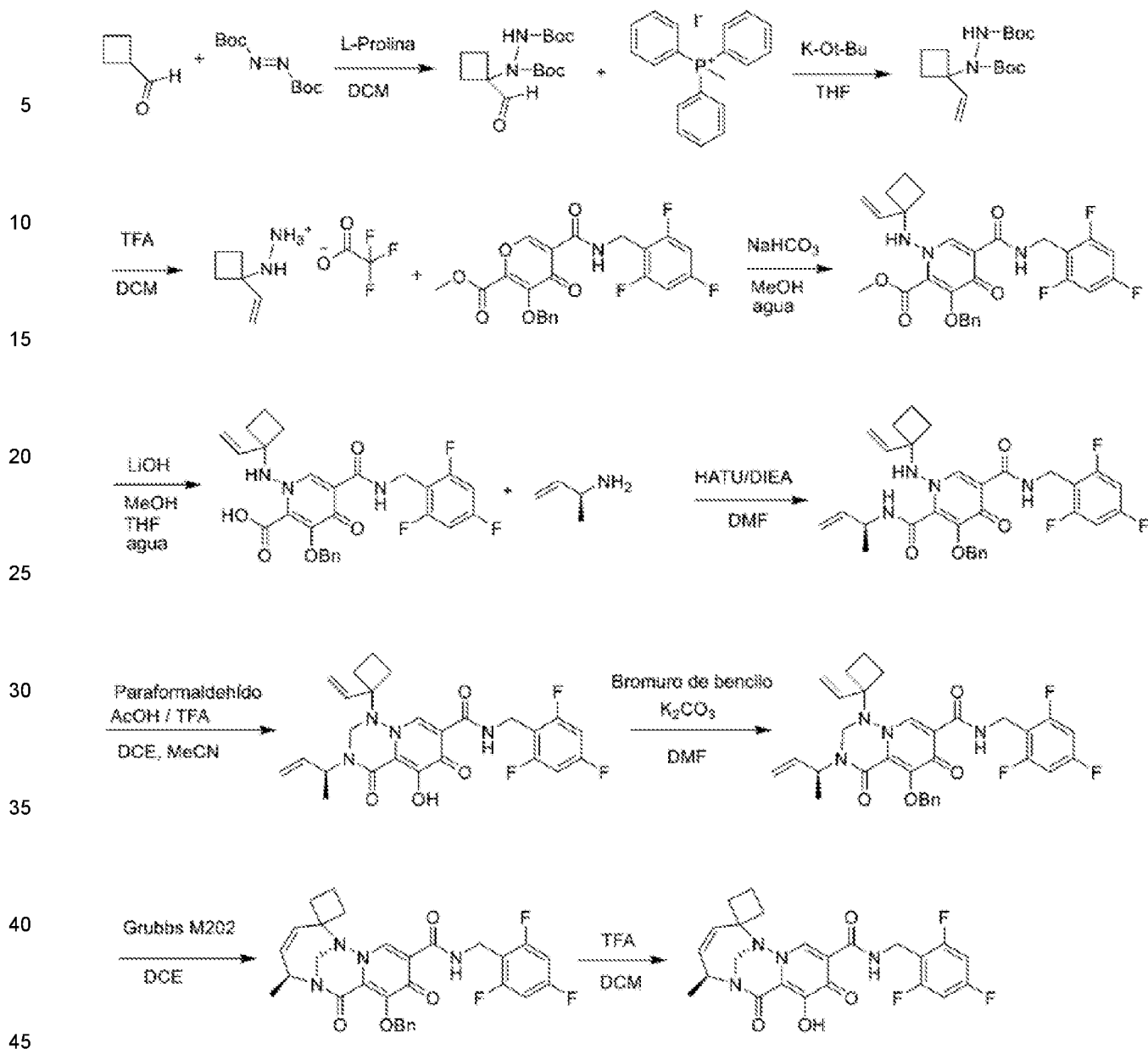
[0616] Se añadió tamiz molecular 4 Å (1 g) a 4 mL de 7N NH₃ en MeOH. Agitar durante 2 horas. El tamiz molecular se eliminó por filtración. El filtrado se trató con 3-cloro-2,4,6-trifluorobenzaldehído (1000 mg, 5,14 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a r.t. durante toda la noche. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C. Se añadió NaBH₄ (292 mg, 7,71 mmol) a 0°C. A continuación, la mezcla de reacción se calentó a t.r. En 2 h, la reacción se extinguió con sodio. NaHCO₃ sat. (10 mL). Se añadió EtOAc (2 × 10 mL) para la extracción del producto bruto. A continuación, la capa orgánica se trató con HCl 1N (10 mL). Se recogió la capa acuosa y se trató con NaHCO₃ (sat) para que el pH fuera=8. Se utilizó Me-THF (1 × 10 mL) para la extracción del producto. La fase orgánica se separó y se concentró hasta sequedad para obtener el producto, que puede utilizarse directamente sin purificación adicional. MS (m/z): 196.0 [M+H]⁺.

Etapas 2: Síntesis de (1S,2R,5S)-8-(benciloxi)-N-(3-cloro-2,4,6-trifluorobencil)-2,5-dimetil-7,9-dioxo-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida:

[0617] El ácido (1S,2R,SS)-8-(benciloxi)-2,5-dimetil-7,9-dioxo-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxílico (200 mg, 0,506 mmol), preparado según el Ejemplo 63, se disolvió en DMF (1 mL) a rt. Se añadió DIEA (0,35 mL, 2,02 mmol) bajo atmósfera de argón. La mezcla de reacción resultante se enfrió a 0°C. A continuación se añadió HATU (250 mg, 0,658 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó hasta rt y se agitó a rt durante 1 h. A esta mezcla de reacción, se añadió una solución de (3-cloro-2,4,6-trifluorofenil)metanamina (148 mg, 0,759 mmol) en DMF (0,5 mL). A continuación, la mezcla de reacción se agitó a rt durante 17 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (10 mL) y se trató con una mezcla de solución acuosa saturada de NH₄Cl (10 mL) y agua (10 mL). A continuación, la fase orgánica se lavó con agua (10 mL) y salmuera saturada (10 mL) secuencialmente. A continuación se separó la fase orgánica y se concentró. El residuo se purificó en columna de gel de sílice con 0-100% EtOAc / Hex para obtener el producto. MS (m/z): 572.9 [M+H]⁺.

Etapas 3: Síntesis de (1S,2R,5S)-N-(3-cloro-2,4,6-trifluorobencil)-8-hidroxi-2,5-dimetil-7,9-dioxo-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida:

[0618] (1S,2R,5S)-8-(benciloxi)-N-(3-cloro-2,4,6-trifluorobencil)-2,5-dimetil-7,9-dioxo-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (130 mg, 0,227 mmol) se disolvió en DMF (2 mL) a rt. Se añadió LiCl (58 mg, 1,36 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó con agitación a 100°C durante 6 h. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (10 mL) y se trató con NH₄Cl (aq saturado) (10 mL) y HCl 1N (10 mL). La fase orgánica se separó y se lavó con agua (10 mL) y salmuera (10 mL). La concentración de la extracción orgánica permitió obtener el producto bruto. La purificación posterior con columna de gel de sílice (0-100% EtOAc / Hex) permitió obtener el producto. MS (m/z): 483.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, Acetonitrilo-d₃) δ 10.26 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.05 (td, J = 9.5, 2.2 Hz, 1H), 5.66 (dt, J = 11.4, 2.4 Hz, 1H), 5.46 - 5.32 (m, 2H), 5.01 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.56 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 3.83 (tt, J = 7.0, 3.6 Hz, 1H), 1.37 - 1.28 (m, 6H).

Ejemplo 104: Preparación de (1'S,5'S)-8'-hidroxi-5'-metil-7',9'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-7',9'-dihidro-5'H-spiro[ciclobutano-1,2'-[1,6]metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina]-10'-carboxamida (C104)**[0619]****Etapas 1: Síntesis de 1-(1-formilciclobutil)hidracina-1,2-dicarboxilato de di-terc-butilo:**

[0620] Ciclobutanocarbaldehído (1,64 g, 19,5 mmol) y di-terc-butil-diazeno-1,2-dicarboxilato (3 g, 13 mmol) se disolvieron en DCM. A continuación, se añadió L-prolina (0,15 g, 1,3 mmol). La suspensión se agitó a rt durante 2 h y luego se calentó a 40 °C durante 5 h. El disolvente se eliminó mediante rotovap. El residuo se repartió entre EtOAc (50 mL) y agua (50 mL). Se añadió salmuera para facilitar la separación. La fase orgánica se separó y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se separó y se concentró para obtener un sólido amarillo pálido. La purificación en columna de gel de sílice con 0-100% EtOAc en Hex permitió obtener el producto. ¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ 9.99 - 9.39 (br, 1H), 7.69 - 6.55 (br, 1H), 2.48 - 2.20 (m, 4H), 1.82 (d, J = 15.2 Hz, 2H), 1.61 - 1.34 (m, 18H).

Etapas 2: Síntesis de 1-(1-vinilciclobutil)hidracina-1,2-dicarboxilato de di-terc-butilo:

[0621] A una suspensión de yoduro de metiltrifenilfosfonio (5,56 g, 13,5 mmol) en THF (25 mL) a 0 °C se añadió K⁺OT⁻Bu (1,51 g, 13,5 mmol). La mezcla se agitó durante 30 min. Se añadió gota a gota durante 10 min una disolución de 1-(1-formilciclobutil)hidracina-1,2-dicarboxilato de di-terc-butilo (2,12 g, 6,74 mmol) en THF (10 mL). La mezcla de reacción se calentó hasta rt. Después de estar agitando 17 h, la mezcla de reacción se enfrió a 0°C. Se añadió EtOAc (20 mL). La mezcla de reacción resultante se trató con solución acuosa saturada de NH₄Cl (10 mL) y agua (10 mL). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 × 10 mL). Las fases orgánicas combinadas se concentraron. El producto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-50% EtOAc/hexanos). ¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ 7.01 (br, 1H), 6.14 (dd, J = 17.4, 10.6 Hz, 1H), 5.31 - 4.97 (m, 2H), 2.53 - 2.22 (m, 2H), 2.17-1.99 (m, 2H), 1.83

- 1.64 (m, 2H), 1.44 (d, J = 16.0 Hz, 18H).

Etapas 3: Síntesis de 2-(1-vinilciclobutil)hidrazin-1-ilo 2,2,2-trifluoroacetato:

5 **[0622]** Se disolvió 1-(1-vinilciclobutil)hidracina-1,2-dicarboxilato de di-terc-butilo (1,25 g, 4 mmol) en DCM (15 mL) a rt y se enfrió con baño de agua helada bajo argón. Se añadió TFA (15 mL). La mezcla de reacción resultante se dejó calentar hasta rt y se agitó durante 17 h. A continuación, la mezcla de reacción se concentró hasta sequedad. El residuo se sometió a alto vacío durante 5 horas para obtener el producto. MS (m/z): 113.0 [M+H]⁺.

10 **Etapas 4: Síntesis de 3-(benciloxi)-4-oxo-5-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-1-((1-vinilciclobutil)amino)-1,4-dihidropiridin-2-carboxilato de metilo:**

15 **[0623]** 2-(1-Vinilciclobutil)hidrazin-1-ilo 2,2,2-trifluoroacetato (900 mg, 4 mmol) se disolvió en MeOH (20 mL). A continuación se añadió NaHCO₃ (1,4 g, 16,8 mmol) como sólido. A continuación, se añadió 3-(benciloxi)-4-oxo-5-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-4H-piran-2-carboxilato de metilo (1,5 g, 3,35 mmol) como sólido en una porción. Se añadió agua (10 mL). La mezcla de reacción resultante se calentó a 55 °C durante 17 h. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (20 mL) y se trató con salmuera (20 mL) y agua (20 mL). La fase orgánica se separó y se concentró para obtener el producto. MS (m/z): 542.0 [M+H]⁺.

20 **Etapas 5: Síntesis del ácido 3-(benciloxi)-4-oxo-5-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-1-((1-vinilciclobutil)amino)-1,4-dihidropiridin-2-carboxílico:**

25 **[0624]** El 3-(benciloxi)-4-oxo-5-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-1-((1-vinilciclobutil)amino)-1,4-dihidropiridin-2-carboxilato de metilo (1,82 g, 3,36 mmol) se disolvió en MeOH (30 mL), agua (15 mL) y THF (10 mL) a rt. Se añadió LiOH (5M en agua, 5,38 mL). La mezcla de reacción se agitó a rt durante 20 h. La mezcla de reacción se concentró cuidadosamente para eliminar el MeOH. El residuo se diluyó y enjuagó con un poco de agua (30 mL) y se acidificó con HCl 1N hasta pH=3. Se añadió EtOAc (50 mL) para la extracción. Se separó la fase orgánica. La capa acuosa se extrajo con más EtOAc (30 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera. La fase orgánica separada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para obtener el producto ácido. MS (m/z): 527.9 [M+H]⁺.

30 **Etapas 6: Síntesis de (S)-3-(benciloxi)-N2-(but-3-en-2-il)-4-oxo-N5-(2,4,6-trifluorobencil)-1-((1-vinilciclobutil)amino)-1,4-dihidropiridina-2,5-dicarboxamida:**

35 **[0625]** El ácido 3-(benciloxi)-4-oxo-5-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-1-((1-vinilciclobutil)amino)-1,4-dihidropiridin-2-carboxílico (1,71 g, 3,24 mmol) se disolvió en DMF (20 mL) a rt bajo argón. Se añadió DIEA (2,82 mL, 16,2 mmol). La mezcla de reacción se enfrió con un baño de agua helada. A continuación se añadió HATU (1,946 g, 4,86 mmol). Dejar que la mezcla de reacción se agite a baja temperatura durante 5 min y luego se retira el baño frío. La mezcla de reacción se agitó a rt durante 1 h. A continuación, se añadió la sal HCl de (S)-but-3-en-2-amina (0,816 g, 7,59 mmol) a temperatura rt en una porción. La mezcla de reacción se agitó a rt durante 17 h. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 mL) y se lavó secuencialmente con NaHCO₃ (sat) (20 mL)/agua (20 mL), NH₄Cl (20 mL), agua (20 mL) y salmuera (20 mL). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró para obtener el producto. MS (m/z): 581.0 [M+H]⁺.

45 **Etapas 7: Síntesis de (S)-3-(but-3-en-2-il)-5-hidroxi-4,6-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1-((1-vinilciclobutil)-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirido[2,1-f][1,2,4]triazina-7-carboxamida:**

50 **[0626]** La (S)-3-(benciloxi)-N2-(but-3-en-2-il)-4-oxo-N5-(2,4,6-trifluorobencil)-1-((1-vinilciclobutil)amino)-1,4-dihidropiridina-2,5-dicarboxamida (1,8 g, 3,1 mmol) se disolvió en ACN (6 mL) y DCE (6 mL). Se añadió paraformaldehído (245 mg, 7,75 mmol). Se añadieron gota a gota AcOH (0,86 mL) y TFA (0,86 mL) sin agitar. La reacción se calentó bajo argón hasta 85 °C con agitación y se mantuvo en esas condiciones durante 24 horas. A continuación, la mezcla de reacción se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó en columna de gel de sílice con 0-100% EtOAc / Hex para obtener el producto. MS(m/z): 503.2 [M+H]⁺.

55 **Etapas 8: Síntesis de (S)-5-(benciloxi)-3-(but-3-en-2-il)-4,6-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1-((1-vinilciclobutil)-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirido[2,1-f][1,2,4]triazina-7-carboxamida:**

60 **[0627]** La (S)-3-(but-3-en-2-il)-5-hidroxi-4,6-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1-((1-vinilciclobutil)-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirido[2,1-f][1,2,4]triazina-7-carboxamida (1,16 g, 2,31 mmol) se disolvió en DMF (5 mL) a rt. Se añadió K₂CO₃ (2,44 g, 17,7 mmol). A continuación se añadió BnBr (1,38 g, 8,08 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 73 °C (temperatura del baño) durante 5 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 mL) y se trató con agua (20 mL). Se separó la fase orgánica. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera. La concentración de la fase orgánica dio el producto bruto. La purificación posterior en columna de gel de sílice con 0-100% EtOAc / Hex permitió obtener el producto. MS (m/z): 593.1 [M+H]⁺.

65

Etapla 9: Síntesis de (1'S,5'S)-8'-(benciloxi)-5'-metil-7',9'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-7',9'-dihidro-5'H-espiro[ciclobutano-1,2'-[1,6]metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina]-10'-carboxamida:

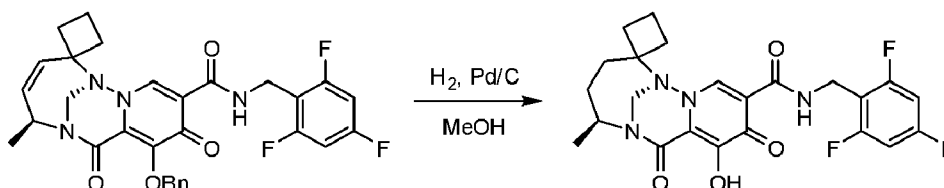
[0628] La (S)-5-(benciloxi)-3-(but-3-en-2-il)-4,6-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1-(1-vinilciclobutil)-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirido[2,1-f][1,2,4]triazina-7-carboxamida (0,5 g, 0,85 mmol) se disolvió en dicloroetano (15 mL). Se burbujeó la solución con gas argón durante 10 min. Se añadió el catalizador Grubbs M202 (211 mg, 0,22 mmol). A continuación se volvió a purgar con argón durante 10 min. La mezcla de reacción se calentó a 80°C bajo argón durante 24 h. Se aplicó otra ronda de adición de Grubbs M202 (211 mg, 0,22), seguida de purga con gas argón durante 10 min. La mezcla de reacción se calentó de nuevo a 80°C durante 24 h. A continuación, la mezcla de reacción se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó en columna de gel de sílice con 0-100% EtOAc / Hex para obtener el producto. MS (m/z): 565.1 [M+H]⁺.

Etapla 10: Síntesis de (1'S,5'S)-8'-hidroxi-5'-metil-7',9'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-7',9'-dihidro-5'H-espiro[ciclobutano-1,2'-[1,6]metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina]-10'-carboxamida:

[0629] (1'S,5'S)-8'-(benciloxi)-5'-metil-7',9'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-7',9'-dihidro-5'H-espiro[ciclobutano-1,2'-[1,6]metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina]-10'-carboxamida (12 mg, 0,0213 mmol) se disolvió en tolueno (8 mL). Se añadió TFA (9 mL) a rt. La mezcla de reacción resultante se agitó a rt durante 17 h. A continuación, la mezcla de reacción se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó con HPLC prep. de fase inversa con 0-100% CH₃CN en agua con 0,1% TFA para obtener el producto deseado. La liofilización permitió obtener el producto. MS(m/z): 475.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ 10.23 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.05 - 6.82 (m, 2H), 6.05 (dd, J = 11.8, 2.6 Hz, 1H), 5.64 (dd, J = 11.8, 2.3 Hz, 1H), 5.43 - 5.23 (m, 1H), 5.00 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.73 - 4.59 (m, 2H), 4.55 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 2.45 - 2.32 (m, 1H), 2.32 - 2.22 (m, 1H), 1.86 - 1.57 (m, 4H), 1.32 (d, J = 7.3 Hz, 3H).

Ejemplo de Referencia 105: Preparación de (1'S,5'S)-8'-hidroxi-5'-metil-7',9'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-4',5',7',9'-tetrahidro-3'H-espiro[ciclobutano-1,2'-[1,6]metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina]-10'-carboxamida (C105)

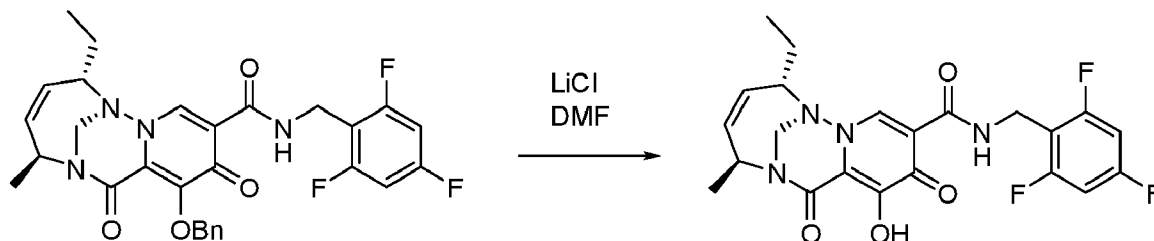
[0630]



[0631] (1'S,5'S)-8'-(benciloxi)-5'-metil-7',9'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-7',9'-dihidro-5'H-espiro[ciclobutano-1,2'-[1,6]metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina]-10'-carboxamida (10 mg, 0,0177 mmol), preparada según el Ejemplo 104, se disolvió en MeOH (10 mL). Se añadió Pd/C (10%) (12 mg). La mezcla de reacción se agitó en atmósfera de globo de H₂ durante 6 h. A continuación, la mezcla de reacción se filtró para eliminar el catalizador. El filtrado se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó con HPLC prep. de fase inversa con 0-100% CH₃CN en agua con 0,1% TFA para obtener el producto deseado. La liofilización permitió obtener el producto. MS (m/z): 477.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ 10.35 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 6.87 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 4.64 - 4.57 (m, 4H), 4.45 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 2.21 - 2.00 (m, 4H), 1.85 (dt, J = 15.4, 5.0 Hz, 2H), 1.74 - 1.39 (m, 4H), 1.23 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

Ejemplo 106: Preparación de (1S,2S,5S)-2-etil-8-hidroxi-5-metil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (C106)

[0632]

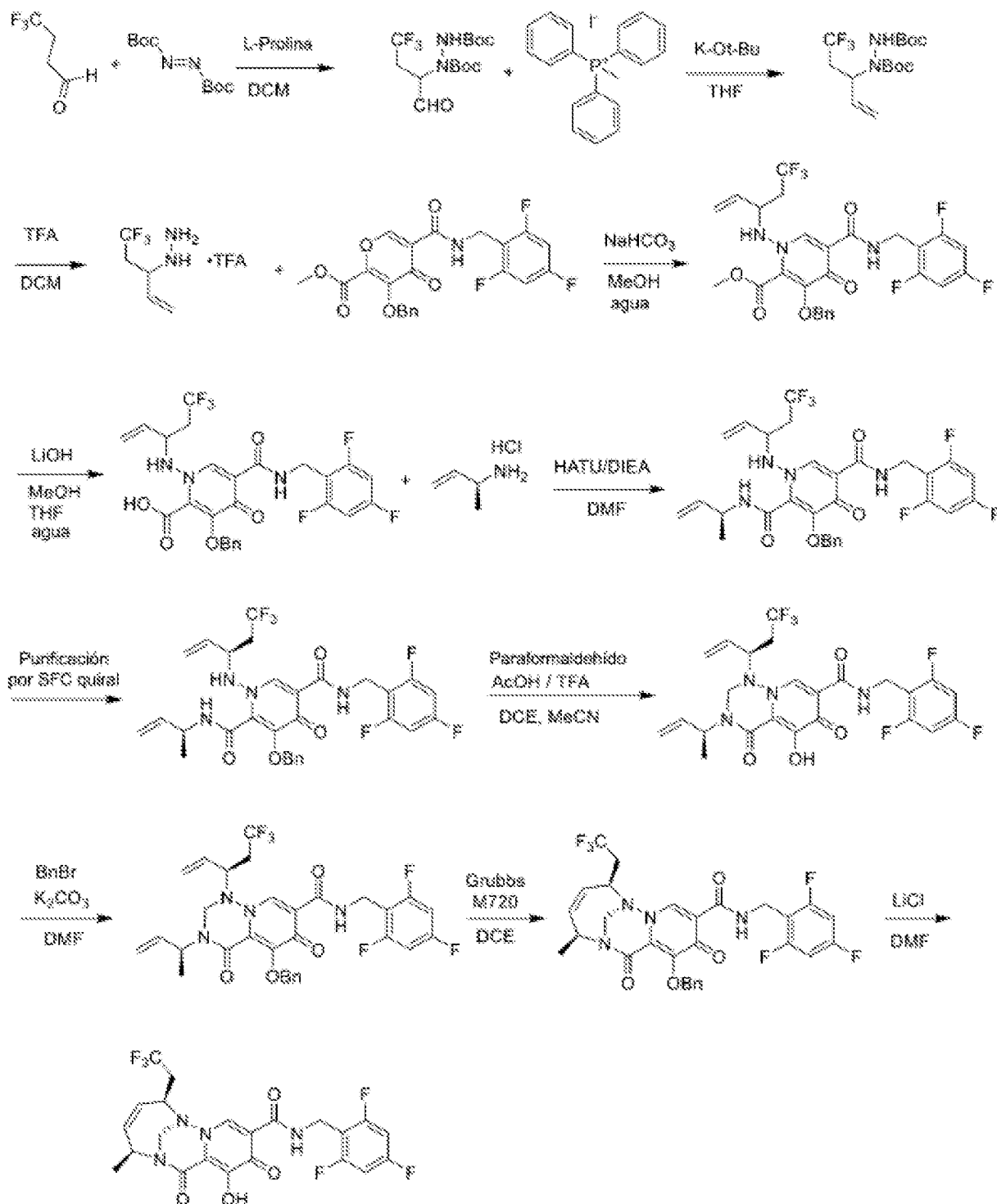


[0633] La mezcla de reacción de (1S,2S,5S)-8-(benciloxi)-2-etil-5-metil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (8 mg, 0,0145 mmol) y cloruro de litio (6,1 mg, 0,145 mmol) en DMF (1 mL) se agitó. 0,0145 mmol), preparada como el producto secundario (B) según la Etapa 2 del Ejemplo 72, y cloruro de litio (6,1 mg, 0,145 mmol) en DMF (1 mL) se agitó a 100 °C durante la noche. La mezcla de reacción se filtró, se cargó en HPLC de fase inversa, eluyendo con acetonitrilo al 5-100% en agua para dar el producto base. MS (m/z) 463.20 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8.51 (s, 1H), 6.98 - 6.86 (m, 2H), 5.74 (ddd, J = 12.3, 3.1, 1.8 Hz, 1H), 5.57 (ddd, J = 12.4, 4.7, 2.1 Hz, 1H), 5.45 - 5.38 (m, 1H), 5.11 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.78 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.69 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 4.47 (dd, J = 6.6, 3.1 Hz, 1H), 1.61 (tt, J = 12.3, 7.3 Hz, 1H), 1.41 (d, J = 7.3 Hz, 3H), 1.24 (ddd, J = 13.3, 9.4,

7.0 Hz, 1H), 0.82 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

Ejemplo 107: Preparación de (1S,2R,5S)-8-hidroxi-5-metil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido [1,2-b] [1,2,5]triazonina-10-carboxamida (C107):

[0634]



Etapa 1: Síntesis de 1-(4,4,4-trifluoro-1-oxobutan-2-il)hidracina-1,2-dicarboxilato de di-terc-butilo:

[0635] 4,4,4-Trifluorobutanal (2,46 g, 19,5 mmol) y di-terc-butil-diazeno-1,2-dicarboxilato (3 g, 13 mmol) se disolvieron en

DCM (100 mL). A continuación se añadió L-prolina (0,15 g, 1,3 mmol). La suspensión se agitó a rt durante 2 h y después se calentó a 40 °C durante 17 h. Se eliminó el disolvente. El residuo se purificó en columna de gel de sílice con 0-100% EtOAc en hex para obtener el producto. ¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ 9.66 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 7.70 - 7.37 (m, 1H), 4.67 - 4.62 (m, 1H), 2.87 (dtt, J = 15.5, 12.0, 5.8 Hz, 1H), 2.63 - 2.44 (m, 1H), 1.51 - 1.40 (m, 18H).

Etapa 2: Síntesis de 1-(5,5,5-trifluoropent-1-en-3-il)hidracina-1,2-dicarboxilato de di-terc-butilo:

[0636] A una suspensión de yoduro de metiltrifenilfosfonio (7,03 g, 17 mmol) en THF (100 mL) a 0 °C se añadió KOtBu (2,0 g, 17,8 mmol). La mezcla se convirtió en una suspensión amarilla y se agitó durante 30 min. Se añadió gota a gota durante 10 min una disolución de 1-(4,4,4-trifluoro-1-oxobutan-2-il)hidracina-1,2-dicarboxilato de di-terc-butilo (2,5 g, 7,02 mmol) en THF (27 mL). La mezcla de reacción se calentó hasta rt. Tras agitar 17 h, la mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se añadió EtOAc (20 mL). La mezcla de reacción resultante se trató con solución acuosa saturada de NH₄Cl (10 mL) y agua (10 mL). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (10 x 40 mL). Las fases orgánicas combinadas se concentraron para obtener un aceite espumoso de color naranja. El producto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-50% EtOAc/hexanos). ¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ 7.31 - 6.47 (m, 1H), 6.05 - 5.78 (m, 1H), 5.38 - 5.12 (m, 2H), 4.94 (s, 1H), 2.83 - 2.36 (m, 2H), 1.45 (d, J = 3.4 Hz, 18H).

Etapa 3: Síntesis de la sal de ácido trifluoroacético (5,5,5-trifluoropent-1-en-3-il)hidrazina:

[0637] Se disolvió 1-(5,5,5-trifluoropent-1-en-3-il)hidracina-1,2-dicarboxilato de di-terc-butilo (1,76 g, 4,97 mmol) en DCM (40 mL) a rt y se enfrió con baño de agua helada bajo argón. Se añadió TFA (20 mL). La mezcla de reacción resultante se dejó calentar hasta rt y se agitó durante 17 h. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad y el residuo se sometió a alto vacío durante 5 h para obtener el producto. MS (m/z) 155.1 [M+H]⁺.

Etapa 4: Síntesis de 3-(benciloxi)-4-oxo-5-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-1-((5,5,5-trifluoropent-1-en-3-il)amino)-1,4-dihidropiridina-2-carboxilato de metilo:

[0638] La sal de ácido trifluoroacético de (5,5,5-trifluoropent-1-en-3-il)hidrazina (1,32 g, 4,96 mmol) se disolvió en MeOH (30 mL). A continuación se añadió NaHCO₃ (3,474 g, 41,4 mmol) como sólido y aparecieron algunas burbujas. Se añadió 3-(benciloxi)-4-oxo-5-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-4H-piran-2-carboxilato de metilo (1,85 g, 4,14 mmol) como sólido en una porción. Se añadió agua (15 mL). La mezcla de reacción resultante se calentó a 55 °C durante 17 h. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (20 mL) y se trató con salmuera (20 mL) y agua (20 mL). La fase orgánica se separó y se concentró para obtener el producto. MS (m/z) 584.3 [M+H]⁺.

Etapa 5: Síntesis del ácido 3-(benciloxi)-4-oxo-5-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-1-((5,5,5-trifluoropent-1-en-3-il)amino)-1,4-dihidropiridina-2-carboxílico:

[0639] El 3-(benciloxi)-4-oxo-5-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-1-((5,5,5-trifluoropent-1-en-3-il)amino)-1,4-dihidropiridin-2-carboxilato de metilo (2,41 g, 4,13 mmol) se disolvió en MeOH (30 mL), agua (10 mL) y THF (15 mL) a rt. Se añadió LiOH (5 M en agua) (6,61 mL, 33,05 mmol). La mezcla de reacción se agitó a rt durante 20 h. La mezcla de reacción se concentró cuidadosamente para eliminar el MeOH. El residuo se diluyó y enjuagó con un poco de agua (30 mL), después se acidificó con HCl 1N hasta pH=3. Se añadió EtOAc (50 mL) y la fase orgánica se extrajo con EtOAc (2 x 30 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera. La fase orgánica separada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para obtener el producto. MS (m/z) 570.2 [M+H]⁺.

Etapa 6: Síntesis de 3-(benciloxi)-N2-((S)-but-3-en-2-il)-4-oxo-N5-(2,4,6-trifluorobencil)-1-((5,5,5-trifluoropent-1-en-3-il)amino)-1,4-dihidropiridina-2,5-dicarboxamida:

[0640] El ácido 3-(benciloxi)-4-oxo-5-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-1-((5,5,5-trifluoropent-1-en-3-il)amino)-1,4-dihidropiridin-2-carboxílico (2,35 g, 4,13 mmol) se disolvió en DMF (20 mL) a rt bajo argón. Se añadió DIEA (3,59 mL, 20,6 mmol) y la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C. A continuación se añadió HATU (2,478 g, 6,19 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 5 min antes de retirar el baño frío. La mezcla de reacción se agitó a rt durante 1 h. A continuación se añadió la sal (S)-metil alilamina HCl (1,05 g, 9,78 mmol) a rt en una porción. La mezcla de reacción se agitó a rt durante 17 h. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 mL) y se lavó secuencialmente con NaHCO₃ (sat) (20 mL), agua (20 mL), NH₄Cl (20 mL), agua (20 mL) y salmuera (20 mL). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró para obtener el producto. MS (m/z) 623.3 [M+H]⁺.

Etapa 7: Síntesis de 3-(benciloxi)-N2-((S)-but-3-en-2-il)-4-oxo-N5-(2,4,6-trifluorobencil)-1-((R)-5,5,5-trifluoropent-1-en-3-il)amino)-1,4-dihidropiridina-2,5-dicarboxamida:

[0641] Una mezcla de dos diastereómeros de 3-(benciloxi)-N2-((S)-but-3-en-2-il)-4-oxo-N5-(2,4,6-trifluorobencil)-1-((5,5,5-trifluoropent-1-en-3-il)amino)-1,4-dihidropiridina-2,5-dicarboxamida se sometió a SFC quiral con ADH-25 y elución con IPA-NH₃ para obtener 3-(benciloxi)-N2-((S)-but-3-en-2-il)-4-oxo-N5-(2,4,6-trifluorobencil)-1-((R)-5,5,5-trifluoropent-1-en-3-il)amino)-1,4-dihidropiridina-2,5-dicarboxamida como primer pico. MS (m/z) 623.3 [M+H]⁺.

Etapas 8: Síntesis de 3-((S)-but-3-en-2-il)-5-hidroxi-4,6-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1-((R)-5,5,5-trifluoropent-1-en-3-il)-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirido[2,1-f][1,2,4]triazina-7-carboxamida:

[06442] 3-(Benciloxi)-N2-((S)-but-3-en-2-il)-4-oxo-N5-(2,4,6-trifluorobencil)-1-((R)-5,5,5-trifluoropent-1-en-3-il)amino)-1,4-dihidropiridina-2,5-dicarboxamida (0,5 g, 0,803 mmol) se disolvió en ACN (3 mL) y DCE (3 mL). Se añadió paraformaldehído (63,4 mg, 2,01 mmol). Se añadieron gota a gota AcOH (0,223 mL) y TFA (0,223 mL) sin agitar. La reacción se calentó bajo argón hasta 85 °C con agitación y se mantuvo en esas condiciones durante 24 h. A continuación, la mezcla de reacción se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó en columna de gel de sílice con 0-100% EtOAc / Hex para obtener el producto. MS(m/z) 545.1 [M+H]⁺.

Etapas 9: Síntesis de 5-(benciloxi)-3-((S)-but-3-en-2-il)-4,6-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1-((R)-5,5,5-trifluoropent-1-en-3-il)-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirido[2,1-f][1,2,4]triazina-7-carboxamida:

[06443] 3-((S)-But-3-en-2-il)-5-hidroxi-4,6-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1-((R)-5,5,5-trifluoropent-1-en-3-il)-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirido[2,1-f][1,2,4]triazina-7-carboxamida (70 mg, 0,129 mmol) se disolvió en DMF (5 mL) a rt. Se añadió K₂CO₃ (136 mg, 0,98 mmol). A continuación se añadió bromuro de bencilo (77 mg, 0,45 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 73 °C (temperatura del baño) durante 5 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 mL) y se trató con agua (20 mL). La fase orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera. La concentración de la fase orgánica dio el producto bruto. La purificación posterior en columna de gel de sílice con 0-100% EtOAc / Hex permitió obtener el producto. MS (m/z) 635.0 [M+H]⁺.

Etapas 10: Síntesis de (1S,2R,5S)-8-(benciloxi)-5-metil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida:

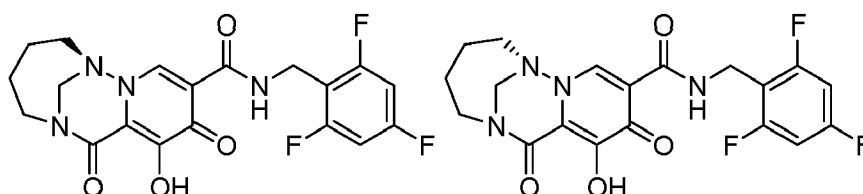
[06444] 5-(benciloxi)-3-((S)-but-3-en-2-il)-4,6-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1-((R)-5,5,5-trifluoropent-1-en-3-il)-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirido[2,1-f][1,2,4]triazina-7-carboxamida (40 mg, 0,063 mmol) se disolvió en dicloroetano (5 mL). Se añadió el catalizador Grubbs M720 (8,14 mg, 0,0124 mmol). A continuación se purgó con argón durante 10 min. La mezcla de reacción se calentó a 80°C bajo argón durante 24 h. A continuación, la mezcla de reacción se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó en columna de gel de sílice con 0-100% EtOAc / Hex para obtener el producto. MS (m/z) 607.0 [M+H]⁺.

Etapas 11: Síntesis de (1S,2R,5S)-8-hidroxi-5-metil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida:

[06445] (1R,2R,5S)-8-(Benciloxi)-5-metil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (38 mg, 0,0627 mmol) se disolvió en DMF (3 mL). Se añadió LiCl (34,2 mg, 0,807 mmol) a rt. La mezcla de reacción resultante se calentó a 100°C con agitación durante 7 h. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (10 mL) y se trató con 1N HCl (10 mL). La fase orgánica se separó y se lavó con agua (10 mL) y salmuera (10 mL). La fase orgánica se concentró para obtener un residuo, que se purificó por HPLC prep. de fase inversa con CH₃CN al 0-100% en agua con TFA al 0,1% para obtener el producto deseado. La liofilización permitió obtener el producto deseado. MS(m/z) 517.2 [M+H]⁺. ¹HNMR (400 MHz, CD₃CN) δ 10.18 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 6.88 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 5.79 (dt, J = 11.8, 2.6 Hz, 1H), 5.50 (dt, J = 11.6, 3.1 Hz, 1H), 5.38 (h, J = 6.9 Hz, 1H), 4.98 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 4.71 - 4.56 (m, 3H), 4.17 (tq, J = 6.1, 3.0 Hz, 1H), 2.68 (dddd, J = 15.8, 13.2, 10.3, 5.4 Hz, 2H), 1.36 (d, J = 7.4 Hz, 3H).

Ejemplos de Referencia 108 y 109: Preparación de (1R)-8-hidroxi-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,3,4,5,7,9-hexahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida y (1S)-8-hidroxi-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,3,4,5,7,9-hexahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida (C108 y C109)

[0646]



[0647] Preparado según el Ejemplo 2 de WO2019160783 usando (2,4,6-trifluorofenil)metanamina en lugar de (2,4-difluorofenil)metanamina en el Paso 3. Separado por SFC quiral utilizando metanol al 40% para dar el Pico 1 y el Pico 2.

[0648] Pico 1: MS-ESI (m/z) 423.1 [M+H]⁺. ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.23 (br s, 1H), 8.55 (s, 1H), 6.66 (t, J=8.0 Hz, 2H), 4.82-4.61 (m, 3H), 4.42-4.36 (m, 2H), 3.37 (s, 2H), 3.22-3.17 (m, 1H), 2.23 -2.20 (m, 1H), 1.95-1.89 (m, 1H), 1.77-1.74 (m, 1H), 1.60-1.57 (m, 1H).

[0649] Pico 2: MS-ESI (m/z) 423.1 [M+H]⁺. ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.25 (br s, 1H), 8.58 (s, 1H), 6.66 (t, J=8.0 Hz,

2H), 4.82-4.61 (m, 3H), 4.44-4.36 (m, 2H), 3.39 (s, 2H), 3.22-3.18 (m, 1H), 2.23 -2.20 (m, 1H), 1.95-1.89 (m, 1H), 1.76-1.74 (m, 1H), 1.61-1.57 (m, 1H).

Ejemplo 110: Ensayo antiviral y de citotoxicidad del HIV MT-4

Ensayo antiviral en células MT-4

[0650] Los compuestos se probaron en un formato de ensayo de 384 pocillos de alto rendimiento para determinar su capacidad de inhibir la replicación del HIV-1 (IIIB) en células MT-4. Los compuestos se diluyeron en serie (1:3) en DMSO en placas de polipropileno de 384 pocillos y se diluyeron 200 veces más en medio RPMI completo (10% FBS, 1% P/S) utilizando el dispensador acústico Biotek Micro Flow y Labcyte ECHO. Cada placa contenía hasta 8 compuestos de ensayo, con controles negativos (sin control de fármaco) y positivos de 5 μ M de AZT. Las células MT-4 se preinfectaron con 10 μ l de RPMI (mock-infected) o con una dilución 1:250 de virus concentrado del HIV-1 IIIB. Las células MT-4 infectadas y no infectadas se diluyeron de nuevo en medio RPMI completo y se añadieron a cada placa utilizando un dispensador Micro Flow. Tras 5 días de incubación en un incubador humidificado y a temperatura controlada (37 °C), se añadió Cell Titer Glo (Promega) a las placas de ensayo y se leyó la quimioluminiscencia con un lector de placas Envision. Los valores EC_{50} se definieron como la concentración del compuesto que provoca una disminución del 50% en la señal de luminiscencia, y se calcularon utilizando un modelo sigmoidal dosis-respuesta para generar ajustes de curvas.

Ensayo de citotoxicidad en células MT-4

[0651] Los ensayos se realizaron como arriba, excepto que se agregaron células MT-4 no infectadas a cada pocillo que contenía el compuesto de prueba. Además, se añadieron 10 μ M de puromicina a la última columna de cada placa de ensayo para evaluar un nivel básico de citotoxicidad.

Ejemplo 111: Ensayo antiviral de cambio de suero MT-4 del HIV

[0652] Para cuantificar la cantidad de unión de proteínas al suero humano, los compuestos se diluyeron en serie (1:3) en DMSO y se transfirieron acústicamente a placas de ensayo de 384 pocillos mediante un robot Labcyte ECHO. Cada placa contenía hasta 8 compuestos de ensayo, incluidos los controles negativo y positivo, (DMSO, 5 μ M AZT respectivamente). Las placas de ensayo se prepararon por duplicado y se probaron en CCM (medio de cultivo celular) o HS/CCM (suero humano/medio de cultivo celular). Las células MT-4 se preinfectaron primero con el virus reportero pLai RLUC durante 2 h a 37 °C, después se diluyeron en CCM (medio RPMI, 10% FBS, 1% P/S) o HS/CCM (medio RPMI, 10% FBS, 50% HS, 1% P/S), y posteriormente se añadieron a cada placa utilizando un dispensador Biotek Micro Flow. Tras una incubación de 72 horas en un incubador humidificado y a temperatura controlada (37 °C), se añadió Renilla Glo (Promega) a todas las placas de ensayo y se leyó la quimioluminiscencia utilizando un lector de placas Envision. Los valores EC_{50} se definieron como la concentración del compuesto que provoca una disminución del 50% en la señal de luminiscencia, y se calcularon utilizando un modelo sigmoidal dosis-respuesta para generar ajustes de curvas. Para determinar la cantidad de unión a proteínas, se calcularon los desplazamientos del pliegue EC_{50} (o desplazamientos EC_{50}) dividiendo EC_{50} (HS/CCM) / EC_{50} (CCM).

[0653] Los compuestos de la presente divulgación demuestran actividad antiviral en este ensayo como se muestra en la **Tabla 1** a continuación. Los compuestos no comprendidos en la presente invención, tal como se definen en las reivindicaciones, deben considerarse únicamente como compuestos de referencia. En consecuencia, los compuestos de las realizaciones aquí divulgadas pueden ser útiles para tratar la proliferación del virus HIV, tratar el SIDA o retrasar la aparición del SIDA o de los síntomas del ARC.

Tabla 1

Ejemplo núm.	MT4 EC_{50} (nM)	CC $_{50}$ (nM)	CCM con RLUC (nM)	HS al 50% con RLUC (nM)	Desplazamiento de RLUC Shift
C1	20	10057	3.18	30.2	9
C2	18	12797	2.86	47.9	17
C3	1.7	13396	0.39	2.72	7
C4	1.2	11965	0.54	6.08	11
C5	3.4	14173	0.42	40.4	96
C6	7.5	9880	3.5	23.1	7
C7	2.1	9188	0.35	172	485
C8	1.8	4717	0.55	16.4	30

(Continuación)

Ejemplo núm.	MT4 EC ₅₀ (nM)	CC ₅₀ (nM)	CCM con RLUC (nM)	HS al 50% con RLUC (nM)	Desplazamiento de RLUC Shift
C9		25327			
C10	1.8	7572	0.4	339	854
C11	1.1	9929	0.27	7.32	27
C12	3.4	10845	0.77	273	356
C13	1.3	8872	0.25	4.07	16
C14	2.0	8056	0.71	31.1	44
C15	1.9	9972			
C16	1.1	11436	0.32	19.4	60
C17	0.91	11186	0.16	7.12	44
C18	4.3	13377			
C19	1.1	10209	0.41	60.3	148
C20	3.5	16591			
C21	1.7	11696	0.23	98.1	425
C22	2.2	16331			
C23	2.5	50000	0.29	14.5	51
C24	0.98	11413	0.44	328	747
C25	1.0	17448	0.47	68	147
C26	2.4	28143	0.63	349	552
C27	1.3	9549	0.55	594	1072
C28	1.4	6872	0.33	319	979
C29	0.71	18657	0.31	169	543
C30	1.3	35827	0.32	29	89
C31	0.9	7854	0.41	328	798
C32	2.4	28033	0.55	1.039	1.9
C33	4.0	32884	1.8	4.3	2.3
C34	1.4	8361	0.59	938	1587
C35	1.6	29913	1.3	188	149
C36	1.6	16563			
C37	1.3	8567	0.87	325	375
C38	1.5	13570	1.1	17	14
C39	3.5	20277	0.93	4.7	5
C40	2.1	15990	1.3	139	103
C41	1.2	14235	0.71	68.6	97
C42	2.2	7033	2.47	1881	761
C43	5.3	6106	1.68	544	324
C44	1.2	14955			

(Continuación)

Ejemplo núm.	MT4 EC ₅₀ (nM)	CC ₅₀ (nM)	CCM con RLUC (nM)	HS al 50% con RLUC (nM)	Desplazamiento de RLUC Shift
C45	1.8	11014			
C46	1.6	27042	0.44	468	1071
C47	1.8	11488	1.71	196	114
C48	1.5	50000			
C49a	1.2	11320	0.64	140	220
C49b	1.9	8926	1.0	462	450
C50	0.85	13332	0.37	850	2322
C51	1.3	9811	2.3	408	180
C52	1.5	9215	0.77	472.6	614
C53	1.3	9013	0.55	350.1	642
C54	2.3	47389	0.63	72.36	114
C55	1.3	29525	0.71	515.1	730
C56	1.1	10116	0.52	24.9	48
C57	1.2	8931	0.27	11.6	44
C58	1.5	11251	0.28	293.6	1034
C59	2.8	50000			
C60	95.7	50000	42.64	103.6	2
C61	2.8	50000	0.76	1.6	2
C62	1.4	50000			
C63					
C64	0.8	11354	0.27	150.3	549
C65	1.8	15419	0.44	63.8	146
C66	1.4	10440	0.5	178.7	357
C67	1.9	25509	0.51	35.3	69
C68	1.6	17269	0.82	291.3	356
C69	1.5	38937	0.55	145.5	264
C70	1.2	11567	0.54	11.5	21
C71					
C72	0.5	13830	0.33	250.9	772
C73	0.8	7645	0.63	275.7	440
C74	0.9	6813	0.47	325.3	695
C75	2.0	10868	1.02	277.2	273
C76	1.0	16378	0.42	265.2	632
C77	2.0	15741	1.14	295.9	260
C78	1.6	13658	0.42	1037.5	2470
C79	4.6	50000	1.81	638.3	352

(Continuación)

Ejemplo núm.	MT4 EC ₅₀ (nM)	CC ₅₀ (nM)	CCM con RLUC (nM)	HS al 50% con RLUC (nM)	Desplazamiento de RLUC Shift
C80	8.1	25356	1.24	809.7	652
C81	1.5	13709	0.48	723.0	1509
C82	1.3	16836	0.73	75.0	102
C83	3.6	30477	1.97	260.9	132
C84	0.6	20471	0.26	24.9	95
C85		29000			
C86	0.5	26017	0.27	14.1	53
C87			0.68	197.9	289
C88	1.1	34277			
C89	1.1	37238	1.09	36.5	34
C90	2.0	47114	0.35	91.9	262
C91	1.9	31009	0.67	195.3	291
C92	1.5	17527	0.67	245.9	368
C93	16.9	50000	1.15	96.8	84
C94	25.1	50000	6.21	360.7	58
C95	12.3	50000	2.52	460.6	183
C96	11.2	5372	8.27	958.0	116
C97	34.9	9548	14.66	1733.9	118
C98	2.0	8926	1.03	462.2	450
C99	1.7	9444	0.52	349	669
C100	0.8	16230			
C101	19.7	33530			
C102					
C103					
C104	1.4	19699	0.44	140.0	
C105	3.0	13649	1.38	998.2	
C106	1.7	18413	0.22	106.8	
C107					
C108	3.3	22906	0.98	207.8	212
C109	1.2	15169	0.62	11.4	18

[0654] Los datos de la **Tabla 1** representan un promedio en el tiempo de cada ensayo para cada compuesto. Para determinados compuestos, se han realizado múltiples ensayos.

Ejemplo 112: Semivida de compuestos ejemplares

Estudios in vivo no clínicos

[0655] Todos los estudios no clínicos se realizaron de acuerdo con la Guía para el Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio adoptada y promulgada por los Institutos Nacionales de Salud, y fueron aprobados por el Comité de Cuidado y Uso de Animales de la Institución o su equivalente local.

[0656] La PK del compuesto de prueba se determinó en monos (Labcorp, Madison, WI) tras una infusión intravenosa de dosis única durante 30 minutos. El vehículo de dosificación fue 10% N-metilpirrolidona; 50% polietilenglicol 300 y 40% agua (pH 8,3) para administración intravenosa en monos. Se recogieron muestras de sangre seriadas antes de la dosis, 0,25, 0,48 (antes del final de la infusión), 0,58, 0,75, 1, 1,5, 2, 4, 8, 12, 24, 48, 72, 96, 120, 144 y 168 horas después de la dosis (en función del inicio de la infusión) y se cuantificaron las concentraciones plasmáticas del compuesto de ensayo mediante un método LC-MS/MS.

Bioanálisis de Plasma

[0657] Las muestras de plasma no clínicas se prepararon añadiendo 200 µl de acetonitrilo frío/solución estándar interna a placas de 96 pocillos que contenían alícuotas de 50 µl de cada muestra de plasma. Tras la precipitación de las proteínas, cada uno de los sobrenadantes (50 µl) se transfirió a placas de 96 pocillos limpias y se diluyó con 450 µl de agua. El volumen de inyección de la muestra fue de 2 µl. Las muestras se analizaron mediante un método LC-MS/MS de monitorización de reacciones múltiples. El sistema LC-MS consistió en un multiplex Cohesive LX-2 con dos bombas idénticas DIONEX UltiMate 3000 RS, columna HPLC Hypersil Gold C18 (50 × 2,1 mm, tamaño de partícula de 1,9 µm; Thermo Fisher Scientific) y el sistema LC-MS/MS ABSciex QTRAP5500 Mass Spectrometer. La cromatografía se realizó utilizando ácido fórmico al 0,1% y alcohol isopropílico al 1% en solución acuosa (MP A), y ácido fórmico al 0,1% y alcohol isopropílico al 1% en acetonitrilo (MP B). El caudal se mantuvo a 0,5 mL/min (gradiente: 0-0,5 minutos, 5% MP B; 1,83 minutos, 30% MP B; 2,83 -3,50 minutos, 95% MP B; 3,5-5 minutos, 5% MP B).

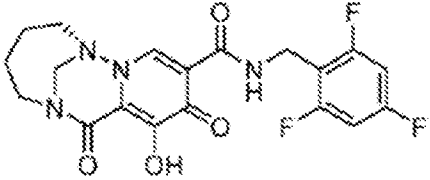
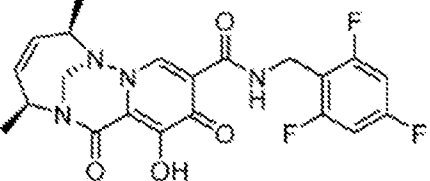
Análisis Farmacocinético

[0658] Los parámetros PK plasmáticos para los compuestos de prueba en monos se estimaron mediante análisis no compartimental utilizando el programa de software Phoenix WinNonlin, versión 6.3 (Pharsight Corporation, Mountain View, CA). Se estimaron los siguientes parámetros de PK plasmática en especies no clínicas (según procediera): concentración plasmática máxima observada (C_{max}), tiempo hasta alcanzar la C_{max} (T_{max}), última concentración plasmática cuantificable (C_{last}), $t_{1/2}$, tiempo de C_{last} (T_{last}), área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo (AUC) desde el tiempo 0 hasta la C_{last} (AUC_{last}), AUC desde el tiempo 0 hasta el infinito (AUC_{inf}), CL, tiempo medio de residencia (MRT) y volumen de distribución en estado estacionario (V_{ss}).

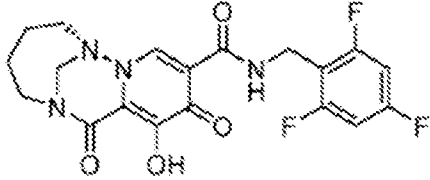
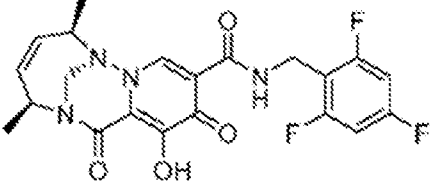
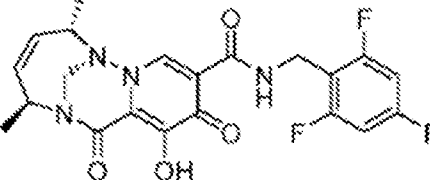
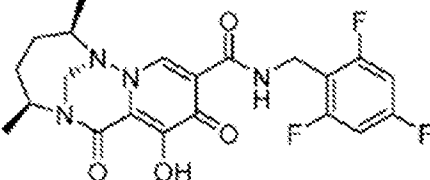
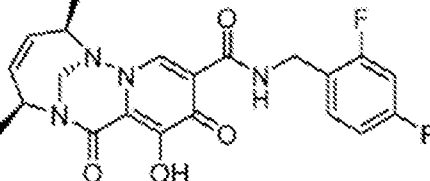
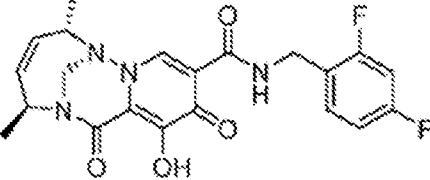
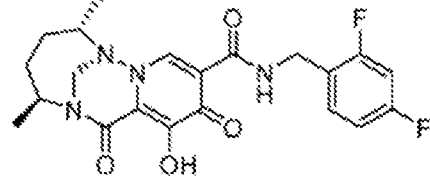
Abreviaturas:

[0659]

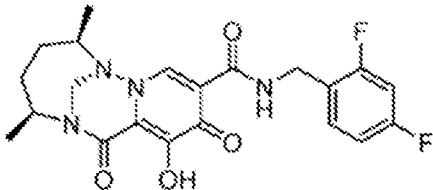
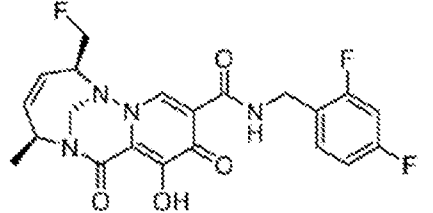
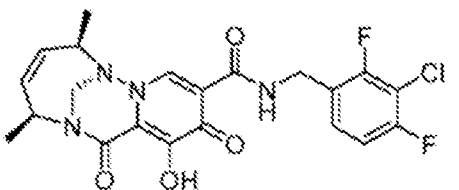
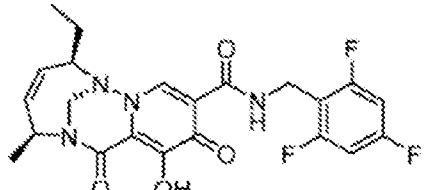
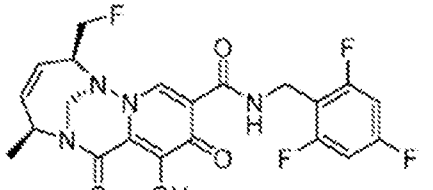
AUC: área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo;
 AUCinf: área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo desde el tiempo 0 hasta el infinito;
 CL: autorización;
 Cmax: concentración plasmática máxima observada;
 HPLC: cromatografía líquida de alto rendimiento;
 LC-MS/MS: cromatografía líquida-espectrometría de masas en tándem;
 PK: farmacocinética(s);
 Tmax: tiempo hasta alcanzar la concentración plasmática máxima;
 Vss: volumen de distribución en estado estacionario;

Ejemplo núm.	Estructura	Vida media de <i>Macaca fascicularis</i> (h)
C109		4.7
C24		57

(Continuación)

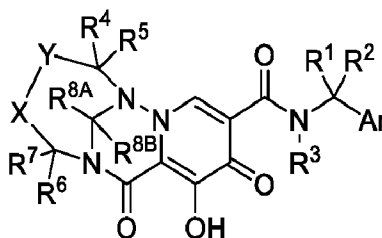
Ejemplo núm.	Estructura	Vida media de <i>Macaca fascicularis</i> (h)
C109		4.7
C24		57
C25		55
C27		48
C29		32
C30		6
C31		9

(Continuación)

Ejemplo núm.	Estructura	Vida media de <i>Macaca fascicularis</i> (h)
C37		22
C44		29
C63		110
C72		51
C76		60

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I:



Formula I,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que

Ar es arilo C₆-C₁₀ o heteroarilo de seis a diez miembros que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados entre N, O y S; donde el arilo C₆-C₁₀ o heteroarilo de seis a diez miembros está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ y alquilo C₁-C₆;

R¹ es H, alquilo C₁-C₃ o fenilo;

R² es H o alquilo C₁-C₃;

R³ es H o alquilo C₁-C₃;

R⁴ y R⁵ son cada uno independientemente H, halógeno, ciano, alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀ o heteroarilo de seis a diez miembros que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados entre N, O y S; donde el alquilo C₁-C₆, el alquilo C₁-C₆, el arilo C₆-C₁₀ o el heteroarilo de seis a diez miembros está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente entre halógeno, alquilo C₁-C₃ o haloalquilo C₁-C₃; o

R⁴ y R⁵ se unen para formar un anillo carbocíclico de 3-6 miembros o un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que comprende un heteroátomo seleccionado entre N, O y S;

R⁶ es H, halógeno, alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ o haloalquilo C₁-C₆;

R⁷ es H, halógeno, alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ o haloalquilo C₁-C₆;

R^{8A} y R^{8B} son independientemente H, alquilo C₁-C₃ o bencilo; y

-X-Y- es -(CR^{13A}R^{13B})_p-CR⁹=CR¹⁰-; donde

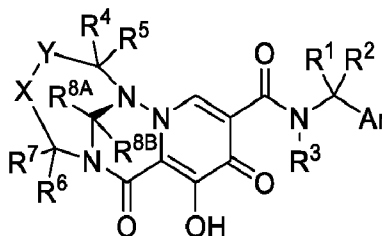
R⁹ es H, halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ o alquilo C₁-C₆;

R¹⁰ es H, halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ o alquilo C₁-C₆; y

R^{13A} y R^{13B} son cada uno independientemente H, halógeno, alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆; o haloalquilo C₁-C₆; y

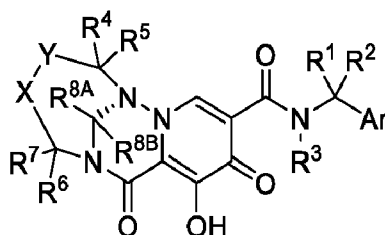
p es 0 ó 1;

2. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto es de Fórmula Ia:



Formula Ia;

o en el que el compuesto es de Fórmula Ib:

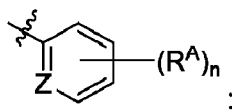


Formula Ib.

3. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Ar es arilo C₆-C₁₀ o heteroarilo de seis a diez miembros que contiene un heteroátomo seleccionado entre N, O y S; en el que el arilo C₆-C₁₀ o heteroarilo de seis a diez miembros está opcionalmente sustituido con

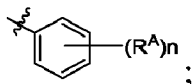
- (a) 1-4 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por halógeno, alquilo C₁-C₆ y alquiloxi C₁-C₆; o bien
- (b) 1-4 halógenos; o
- (c) 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente entre Cl y F.

4. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Ar es un grupo de Fórmula:



donde Z es N o CR^A; n es 0, 1, 2, 3, o 4; y cada R^A es independientemente halógeno, alquilo C₁-C₆, y alquiloxi C₁-C₆, opcionalmente donde Z es CH o N.

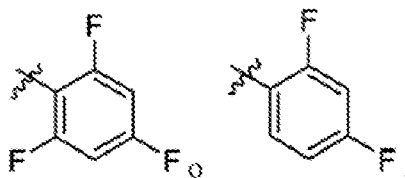
5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Ar es



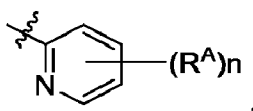
n es 1, 2, 3 o 4; y cada R^A es

- (a) seleccionado independientemente entre halógeno y alquiloxi C₁-C₆; o
- (b) independientemente halo o -O-C₁₋₄ alquilo.

6. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Ar es

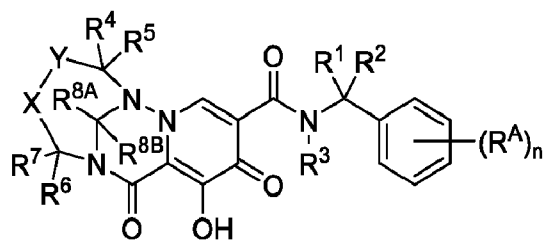


7. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Ar es



n es 1, 2 o 3, y cada R^A es independientemente fluoro o cloro.

8. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto tiene una Fórmula II:



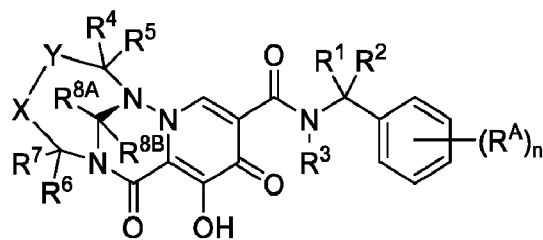
Formula II,

donde

n es 0, 1, 2, 3 ó 4; y

cada R^A es independientemente halógeno, alquilo C_1-C_6 y alquiloxi C_1-C_6 .

9. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-5 y 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto tiene una Fórmula IIa:

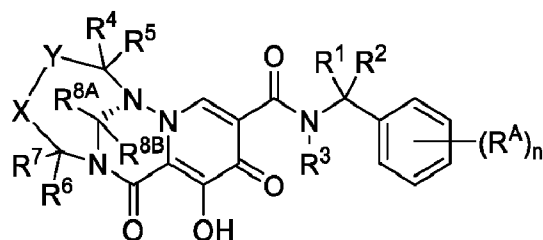


Formula IIa,

donde

n es 0, 1, 2, 3 ó 4; y

cada R^A es independientemente halógeno, alquilo C_1-C_6 y alquiloxi C_1-C_6 ; o en el que el compuesto tiene una Fórmula Iib:



Formula Iib,

donde

n es 0, 1, 2, 3 ó 4; y

cada R^A es independientemente halógeno, alquilo C_1-C_6 y alquiloxi C_1-C_6 .

10. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que

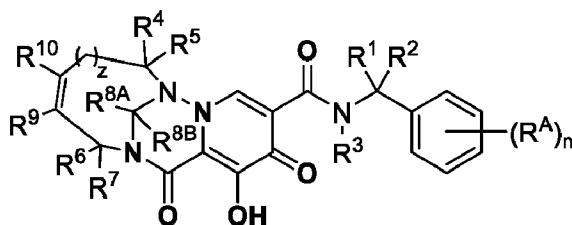
(a) -X-Y- es $-CR^{13A}R^{13B}-CR^9=CR^{10}-$; o

(b) -X-Y- es $-CH_2-CR^9=CR^{10}-$; o

(c) -X-Y- es $-CR^9=CR^{10}-$.

11. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^9 es H o halógeno; y R^{10} es H o halógeno.

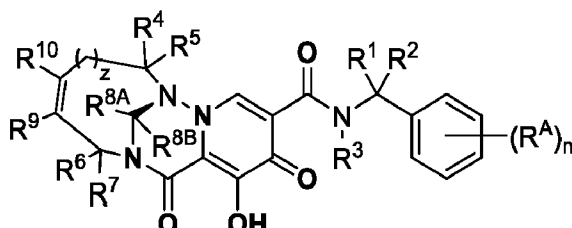
12. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto tiene una Fórmula IV:



Formula IV;

donde z es 0 o 1.

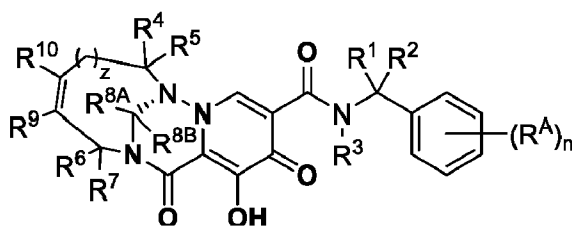
13. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto tiene una Fórmula IVa:



Formula IVa;

donde z es 0 o 1; o

en el que el compuesto tiene una Fórmula IVb.



Formula IVb;

donde z es 0 o 1.

14. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-13, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada R^9 y R^{10} es independientemente H, halógeno, C_1 - C_6 alquilo, o C_1 - C_6 haloalquilo.

15. El compuesto de la reivindicación 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

z es 0;

R^1 , R^2 , y R^3 son cada uno H;

R^4 y R^5 son independientemente H, halógeno, ciano, alquilo C_1 - C_6 , alquilo C_1 - C_6 , arilo C_6 - C_{10} o heteroarilo de seis a diez miembros que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados entre N, O y S;

R^6 y R^7 son independientemente H, halógeno, alquilo C_1 - C_6 , alquilo C_1 - C_6 o haloalquilo C_1 - C_6 ;

R^{8A} y R^{8B} son ambos H;

R^9 y R^{10} son cada uno independientemente H, halógeno, alquilo C_1 - C_6 , o haloalquilo C_1 - C_6 ;

cada R^A es independientemente fluoro o cloro; y

n es 1, 2 ó 3;

16. El compuesto de la reivindicación 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

z es 0;

R¹, R², y R³ son cada uno H;

R⁴ y R⁵ son independientemente H, halógeno, ciano, alquilo C₁-C₆ o alquiloxi C₁-C₆;

R⁶ y R⁷ son independientemente H, halógeno, alquilo C₁-C₆, alquiloxi C₁-C₆ o haloalquilo C₁-C₆;

R^{8A} y R^{8B} son ambos H;

R⁹ y R¹⁰ son cada uno independientemente H, halógeno, alquilo C₁-C₆, o haloalquilo C₁-C₆;

cada R^A es independientemente fluoro o cloro; y

n es 1, 2 ó 3;

17. El compuesto de la reivindicación 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

z es 0;

R¹, R², y R³ son cada uno H;

R⁴ y R⁵ son independientemente H, halógeno o alquilo C₁-C₆;

R⁶ y R⁷ son independientemente H, halógeno o alquilo C₁-C₆;

R^{8A} y R^{8B} son ambos H;

R⁹ y R¹⁰ son cada uno independientemente H, halógeno o alquilo C₁-C₆;

cada R^A es independientemente fluoro o cloro; y

n es 1, 2 ó 3;

18. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-17, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^{8B} es H.

19. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-18, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^{8A} es H.

20. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-19, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R³ es H.

21. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-19, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R¹ y R² son ambos H.

22. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-21, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que

(a) cada R⁴ y R⁵ es independientemente H, o alquilo C₁-C₆, donde el alquilo C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente entre halógeno, alquiloxi C₁-C₃, o haloalquiloxi C₁-C₃; o

(b) R⁴ es H o alquilo C₁-C₆, en el que el alquilo C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente entre halógeno, alquiloxi C₁-C₃, o haloalquiloxi C₁-C₃; y R⁵ es H o alquilo C₁-C₆; o

(c) R⁴ es H o alquilo C₁-C₆, en el que el alquilo C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente entre halógeno, alquiloxi C₁-C₃, o haloalquiloxi C₁-C₃; y R⁵ es H; o

(d) R⁴ y R⁵ son independientemente H, Me, OMe, o -CH₂F; o

(e) R⁴ y R⁵ se unen para formar un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que comprende un heteroátomo seleccionado entre N, O y S.

23. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-21, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁶ es

(a) H, halógeno, alquilo C₁-C₆ o haloalquilo C₁-C₆;

(b) H, alquilo C₁-C₆, o haloalquilo C₁-C₆;

(c) H, metilo o CH₂F;

(d) H, halógeno o alquilo C₁-C₆;

(e) halógeno o alquilo C₁-C₆;

(f) alquilo C₁-C₆;

(g) metilo; o

(h) H.

24. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-23, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁷ es

(a) H, halógeno, alquilo C₁-C₆ o haloalquilo C₁-C₆;

(b) H, halógeno o alquilo C₁-C₆;

(c) halógeno o alquilo C₁-C₆;

(d) alquilo C₁-C₆; o

(e) H.

25. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-24, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^{13A} , y R^{13B} son cada uno independientemente

- (a) H, halógeno, alquilo C_1-C_6 , o alquilo C_1-C_6 ; o
- (b) H, halógeno o alquilo C_1-C_6 ; o
- (c) H, halógeno o metoxi; o
- (d) H, fluoro o metoxi.

26. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto es (1S,2R,SS)-8-hidroxi-2,5-dimetil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida.

27. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto es (1S,2S,SS)-8-hidroxi-2,5-dimetil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida.

28. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto es (1S,2R,5S)-N-(2,4-difluorobencil)-8-hidroxi-2,5-dimetil-7,9-dioxo-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida.

29. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto es (1S,2S,5S)-N-(2,4-difluorobencil)-8-hidroxi-2,5-dimetil-7,9-dioxo-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida.

30. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto es (2S,5S)-N-(2,4-difluorobencil)-2-(fluorometil)-8-hidroxi-5-metil-7,9-dioxo-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida.

31. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto es (1S,2R,5S)-N-(3-cloro-2,4-difluorobencil)-8-hidroxi-2,5-dimetil-7,9-dioxo-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida.

32. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto es (1S,2R,5S)-2-etil-8-hidroxi-5-metil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida.

33. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto es (1S,2S,5S)-2-(fluorometil)-8-hidroxi-5-metil-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2,5,7,9-tetrahidro-1,6-metanopirido[1,2-b][1,2,5]triazonina-10-carboxamida.

34. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-33, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

35. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-33, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de la reivindicación 34, para su uso en una terapia médica.

36. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-33, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de la reivindicación 34, para su uso en el tratamiento de una infección por HIV.

37. El compuesto para uso según la reivindicación 36, en el que el compuesto es para uso por administración oral, intravenosa, subcutánea o intramuscular.