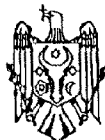




MD 4736 C1 2021.07.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **4736** (13) **C1**

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

(12) BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. depozit: a 2015 0064 (22) Data depozit: 2013.12.19 (31) Nr.: 61/745375; 61/788397; 61/845803 (32) Data: 2012.12.21; 2013.03.15; 2013.07.12 (33) Țara: US; US; US (41) Data publicării cererii: 2015.11.30, BOPI nr. 11/2015	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2020.12.31, BOPI nr. 12/2020 (85) 2015.07.13 (86) PCT/US2013/076367, 2013.12.19 (87) WO 2014/100323 A1, 2014.06.26
(71) Solicitant: GILEAD SCIENCES, INC., US (72) Inventatori: JIN Haolun, US; LAZERWITH Scott E., US; TREJO MARTIN Teresa Alejandra, US; BACON Elizabeth M., US; COTTELL Jeromy J., US; CAI Zhenhong R., US; PYUN Hyung-Jung, US; MORGANELLI Philip Anthony, US; JI Mingzhe, US; TAYLOR James G., US; CHEN Xiaowu, US; MISH Michael R., US; DESAI Manoj C., US (73) Titular: GILEAD SCIENCES, INC., US (74) Mandatar autorizat: CORCODEL Angela	

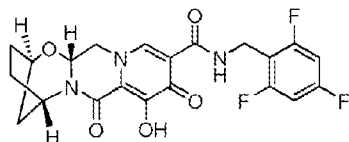
(54) Compus policiclic de carbamoilpiridonă și utilizarea farmaceutică a acestuia

(57) Rezumat:

1

Invenția se referă la un compus policiclic de carbamoilpiridonă, pentru utilizare în tratamentul infecției cu virusul imunodeficienței umane (HIV).

Compusul cu formula Ia are următoarea structură:



2

incluzând o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia. Sunt dezvăluite, de asemenea, utilizarea acestui compus, precum și o compoziție farmaceutică care conține un astfel de compus.

Revendicări: 6

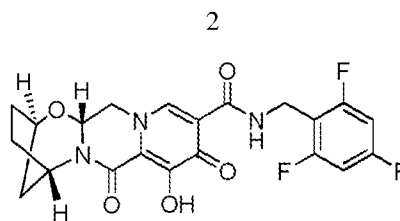
MD 4736 C1 2021.07.31

(54) Polycyclic carbamoylpyridone compound and its pharmaceutical use

(57) Abstract:

1
The invention relates to a polycyclic carbamoylpyridone compound for use in the treatment of human immunodeficiency virus (HIV) infection.

The compound of Formula Ia has the following structure:



including a pharmaceutically acceptable salt thereof. Use of such compound, as well as a pharmaceutical composition comprising such compound is also disclosed.

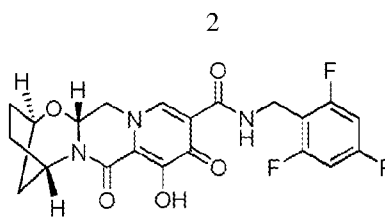
Claims: 6

(54) Полициклическое соединение карбамоилпиридоны и его фармацевтическое применение

(57) Реферат:

1
Изобретение относится к полициклическому соединению карбамоилпиридоны, для применения в лечении инфекции вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ).

Соединение формулы Ia имеет следующую структуру:



в том числе его фармацевтически приемлемая соль. Также раскрыты, применение этого соединения, а также фармацевтическая композиция содержащая такое соединение.

П. формулы: 6

Descriere:**(Descrierea se publică în redacția solicitantului)**

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

Sursa [1] se referă la derivați de carbamoilpiridonă policiclică cu activitate antivirus, cum ar fi activitatea inhibitoare a integrasei HIV.

Sursa [2] se referă la derivați de pironă și piridonă care sunt intermediari utili pentru sintetizarea compușilor cu activitate anti-gripă.

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

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

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

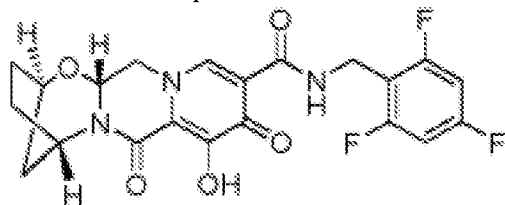
Un obiectiv al terapiei antiretrovirale este de a realiza supresiunea virală în pacientul infectat cu HIV. Directivele de tratament publicate de Ministerului Sănătății și Serviciilor Umane al Statele Unite prevăd că realizarea supresiunii virale necesită utilizarea terapiei combinate, adică mai multe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

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

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

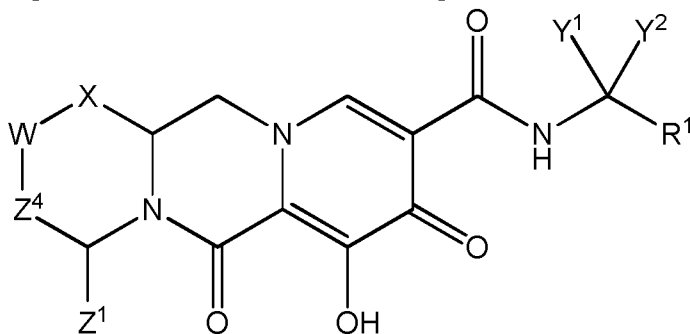
utilizarea unor astfel de compuși în tratamentul infecțiilor cu HIV. Compușii invenției pot fi utilizați pentru a inhiba activitatea integrazei HIV și pot fi utilizați pentru a reduce replicarea HIV.

Într-o variantă de realizare, prezenta invenție se referă la un compus având următoarea Formulă Ia sau la sarea acceptabilă farmaceutic a acesteia:



Formula (Ia)

În prezenta dezvoltare, sunt descriși compuși cu următoarea Formulă (I):



(I)

sau un stereoisomer sau sare acceptabilă farmaceutic a acestora, în care:

X este -O- sau -NZ³- sau -CHZ³-;

W este -CHZ²-;

Z¹, Z² și Z³ sunt fiecare, în mod independent, hidrogen sau alchil C₁₋₃, sau în care Z¹ și Z² sau Z¹ și Z³, luați împreună, formează -L- în care L este -C(R^a)₂-, -C(R^a)₂C(R^a)₂-, -C(R^a)₂C(R^a)₂C(R^a)₂- sau -C(R^a)₂C(R^a)₂C(R^a)₂C(R^a)₂-, în care cel puțin unul dintre Z¹ și Z² sau Z¹ și Z³, luați împreună, formează -L-;

Z⁴ este o legătură, -CH₂- sau -CH₂CH₂-;

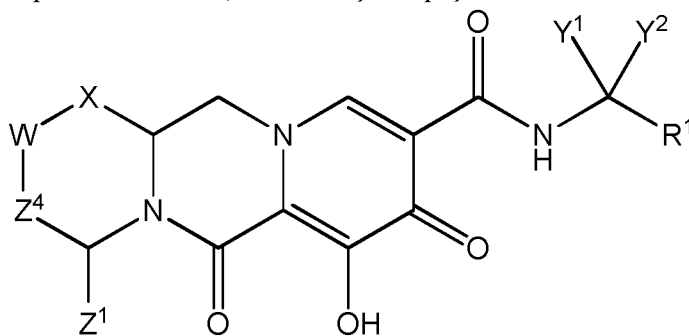
Y¹ și Y² sunt fiecare, în mod independent, hidrogen, alchil C₁₋₃ sau haloalchil C₁-

3;

R¹ este fenil substituit cu unu până la trei atomi de halogen; și

fiecare R^a este, în mod independent, hidrogen, halo, hidroxil sau alchil C₁₋₄.

În prezenta descriere, sunt descriși compuși cu următoarea Formulă (I):



(I)

sau un stereoisomer sau sare acceptabilă farmaceutic a acestora, în care:

X este -O- sau -NZ³- sau -CHZ³-;

W este -O- sau -NZ²- sau -CHZ²-;

Z¹, Z² și Z³ sunt fiecare, în mod independent, hidrogen sau alchil C₁₋₃, sau în care Z¹ și Z² sau Z¹ și Z³, luați împreună, formează -L- în care L este -C(R^a)₂-, -C(R^a)₂C(R^a)₂-, -C(R^a)₂C(R^a)₂C(R^a)₂-, -C(R^a)₂C(R^a)₂C(R^a)₂C(R^a)₂-, -C(R^a)₂OC(R^a)₂-, -C(R^a)₂NR^aC(R^a)₂-, -C(R^a)₂SC(R^a)₂-, -C(R^a)₂S(O)C(R^a)₂-, -C(R^a)₂SO₂C(R^a)₂-, -C(R^a)₂OC(R^a)₂C(R^a)₂-, -C(R^a)₂C(R^a)₂OC(R^a)₂-, -C(R^a)₂NR^aC(R^a)₂C(R^a)₂-, -C(R^a)₂C(R^a)₂NR^aC(R^a)₂-, -C(R^a)₂SC(R^a)₂C(R^a)₂-, -C(R^a)₂C(R^a)₂SC(R^a)₂-, -C(R^a)₂S(O)C(R^a)₂C(R^a)₂-,

$-C(R^a)_2C(R^a)_2S(O)C(R^a)_2-$, $-C(R^a)_2SO_2C(R^a)_2C(R^a)_2-$, $-C(R^a)_2C(R^a)_2SO_2C(R^a)_2-$,
 $-C(R^a)_2SO_2NR^aC(R^a)_2-$ sau $-C(R^a)_2NR^aSO_2C(R^a)_2-$;

Z^1 este o legătură sau $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2OCH_2-$,
 $-CH_2NR^aCH_2-$, $-CH_2SCH_2-$, $-CH_2S(O)CH_2-$ sau $-CH_2SO_2CH_2-$;

5 Y^1 și Y^2 sunt fiecare, în mod independent, hidrogen, alchil C_{1-3} sau haloalchil C_{1-3} , sau Y^1 și Y^2 , împreună cu atomul de carbon la care aceștia sunt legați, formează un inel carbociclic având de la 3 până la 6 atomi în ciclu sau un inel heterociclic având de la 3 până la 6 atomi în ciclu, în care ciclul carbociclic sau heterociclic menționat este opțional substituită cu unul sau mai mulți R^a ;

10 R^1 este aril opțional substituit sau heteroaril opțional substituit; și
 fiecare R^a este, în mod independent, hidrogen, halo, hidroxil sau alchil C_{1-4} , sau în care două grupări R^a , împreună cu atomul de carbon la care aceștia sunt legați, formează = O, și

15 în care cel puțin unul dintre: (i) Z^1 și Z^2 sau Z^1 și Z^3 , luați împreună, formează -L-; sau (ii) Y^1 și Y^2 , împreună cu atomul de carbon la care aceștia sunt legați, formează un inel carbociclic având de la 3 până la 6 atomi în ciclu sau un inel heterociclic având de la 3 până la 6 atomi în ciclu.

Intr-o realizare a invenției, este prevăzută o compoziție farmaceutică care cuprinde un compus având Formula (Ia), sau o sare acceptabilă farmaceutică a acesteia și un purtător, diluant sau excipient acceptabil farmaceutic.

20 Invenția prevede, de asemenea, o compoziție farmaceutică descrisă mai sus, care cuprinde un compus având Formula (Ia) sau o sare acceptabilă farmaceutică a acesteia pentru utilizare în tratamentul unei infecții cu HIV la o persoană care are sau cu riscul de a avea infecția.

25 Intr-o altă realizare a invenției, un compus având Formula (Ia) sau o sare acceptabilă farmaceutică a acesteia se propune pentru utilizare în terapie. În particular, se propune un compus cu Formula (Ia) sau o sare acceptabilă farmaceutică a acesteia și un purtător, diluant sau excipient acceptabili farmaceutici pentru utilizare într-o metodă de tratare a proliferării a virusului HIV, de tratare SIDA sau întârziere a debutului SIDA sau a simptomelor ARC la un mamifer (de exemplu, un om), în care respectiva metodă cuprinde administrarea la mamifer a respectivului compus cu Formula (Ia), sau a sării acceptabile farmaceutice a acesteia și un purtător, diluant sau excipient acceptabili farmaceutici.

30 Intr-o altă realizare a invenției, este dezvăluit un compus cu Formula (Ia) așa cum este descris aici sau o sare acceptabilă farmaceutică a acesteia, destinată utilizării în tratamentul unei infecții cu HIV la o persoană care are sau are riscul de a avea infecția.

35 Este dezvăluită, utilizarea unui compus cu Formula (Ia) așa cum este descris în prezenta, sau o sare acceptabilă farmaceutică a acesteia, pentru fabricarea unui medicament pentru tratamentul unei infecții cu HIV la o persoană care are sau are riscul de a avea infecția.

40 Este dezvăluit un articol de fabricație care conține o compoziție eficientă pentru tratarea unei infecții cu HIV; și un material de ambalare care conține o etichetă care indică faptul că compoziția poate fi utilizată pentru a trata infecția cu HIV. Exemplele de compoziții conțin un compus cu Formula (Ia) conform acestei invenții sau o sare acceptabilă farmaceutică a acestuia.

În prezenta descriere este dezvăluită utilizarea unui compus cu Formula (Ia) pentru a inhiba activitatea enzimei integrasei HIV.

45 În prezenta descriere este dezvăluită utilizarea unui compus cu Formula (Ia), sau a unei sări a acestuia, pentru a inhiba replicarea HIV este descris.

DESCRIEREA DETALIATĂ

Definiții

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

55 Cu excepția cazului în care contextul impune altfel, referința peste tot parcursul acestei descrieri la „un compus cu Formula (I)” sau „compusi cu Formula (I)” se referă la toate variantele de realizare cu Formula (I), inclusiv, de exemplu, compusi cu Formulele (II-A), (II-B), (II-C), (III-A), (III-B), (III-C), (III-D), (III-E), (III-F), (III-G), (III-H), (IV-AA), (IV-AB), (IV-AC), (IV-AD), (IV-AE), (IV-AF), (IV-AG), (IV-AH), (IV-BA), (IV-BB), (IV-BC), (IV-BD), (IV-BE), (IV-BF), (IV-BG) și (IV-BH), precum și compuși specifici descriși în prezentul document.

„Amino” se referă la radicalul $-NH_2$.

„Ciano” se referă la radicalul $-CN$.

60 „Hidroxi” sau „hidroxil” se referă la radicalul $-OH$.

„Imino” se referă la substituentul $=NH$.

„Nitro” se referă la radicalul $-\text{NO}_2$.

„Oxo” se referă la substituentul $=\text{O}$.

„Tioxo” se referă la substituentul $=\text{S}$.

„Alchil” se referă la un radical cu catenă hidrocarbonică liniară sau ramificată constând
5 numai din atomi de carbon și hidrogen, care este saturată sau nesaturată (de exemplu, conține una sau mai multe legături duble și/sau triple), având de la unu până la doisprezece atomi de carbon (alchil $\text{C}_1\text{-C}_{12}$), preferabil unul până la opt atomi de carbon (alchil $\text{C}_1\text{-C}_8$) sau unu până la șase atomi de carbon (alchil $\text{C}_1\text{-C}_6$), și care este legat la restul moleculei printr-o legătură simplă, de exemplu, metil, etil, *n*-propil, 1-metiletil (*izo*-propil), *n*-butil, *n*-pentil, 1,1-dimetiletil (*t*-butil), 3-
10 metilhexil, 2-metilhexil, etenil, prop-1-enil, but-1-enil, pent-1-enil, penta-1,4-dienil, etinil, propinil, butinil, pentinil, hexinil, și altele asemenea. Dacă nu se specifică altfel în descriere, o grupare alchil poate fi substituită opțional.

„Alchilenă” sau „catenă alchilenică” se referă la o catenă hidrocarbonică divalentă liniară sau ramificată care leagă restul moleculei la un grup radical, constând numai din carbon și
15 hidrogen, care este saturată sau nesaturată (de exemplu, conține una sau mai multe legături duble și/sau triple), și având de la unu până la doisprezece atomi de carbon, de exemplu, metilen, etilenă, propilenă, *n*-butilenă, etenilenă, propenilenă, *n*-butenilenă, propinilenă, *n*-butinilenă și altele asemenea. Catenă alchilenică este legată la restul moleculei printr-o legătură simplă sau dublă și la gruparea radicală printr-o legătură simplă sau dublă. Punctele de fixare ale catenei alchilenice la
20 restul moleculei și la gruparea radicală poate fi printr-un atom de carbon sau oricare doi atomi de carbon din cadrul lanțului. Dacă nu se specifică altfel în descriere, o catenă alchilenică poate fi substituită opțional.

„Alcoxi” se referă la un radical cu Formula $-\text{OR}_A$ unde R_A este un radical alchilic, astfel cum s-a definit anterior, conținând unul până la doisprezece atomi de carbon. Dacă nu se specifică
25 altfel în descriere, o grupare alcoxi poate fi substituită opțional.

„Alchilamino” se referă la un radical cu Formula $-\text{NHR}_A$ sau $-\text{NR}_A\text{R}_A$ unde fiecare R_A este, în mod independent, un radical alchilic astfel cum este definit mai sus conținând unul până la doisprezece atomi de carbon. Dacă nu se specifică altfel în descriere, o grupare alchilamino poate
fi substituită opțional.

„Tioalchil” se referă la un radical cu Formula $-\text{SR}_A$ unde R_A este un radical alchilic, astfel cum s-a definit anterior, conținând unul până la doisprezece atomi de carbon. Dacă nu se specifică
30 altfel în descriere, o grupare tioalchil poate fi substituită opțional.

„Aril” se referă la un radical cu sistem inelar hidrocarbonic monociclic care conține hidrogen și 6 până la 18 atomi de carbon. Radicalii arilici includ, dar nu se limitează la, radicali
35 arilici derivați din benzen. Dacă nu se specifică altfel în descriere, termenul „aril” sau prefixul „ar-”, (cum ar fi în „aralchil”) este menit să includă radicali arilici care sunt substituiți opțional.

„Aralchil” se referă la un radical cu Formula $-\text{R}_B\text{-R}_C$ unde R_B este o catenă alchilenică astfel cum este definit mai sus și R_C este unul sau mai mulți radicali arilici astfel cum este definit mai sus, de exemplu, benzil. Dacă nu se specifică altfel în descriere, o grupare aralchil poate fi
40 substituită opțional.

„Cicloalchil” sau „inel carbociclic” se referă la un radical hidrocarbonic monociclic nearomatic stabilă constând numai din atomi de carbon și hidrogen, având de la trei până la cincisprezece atomi de carbon, de preferință având de la trei până la zece atomi de carbon, și care
45 este saturat sau nesaturat și legat la restul moleculei printr-o legătură simplă. Radicalii monociclici includ, de exemplu, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil, cicloheptil și ciclooctil. Dacă nu se specifică altfel în descriere, o grupare cicloalchil poate fi substituită opțional.

„Cicloalchilalchil” se referă la un radical cu Formula $-\text{R}_B\text{R}_D$ unde R_B este o catenă alchilenică astfel cum este definit mai sus și R_D este un radical cicloalchilic astfel cum este definit mai sus. Dacă nu se specifică altfel în descriere, o grupare cicloalchilalchil poate fi substituită
50 opțional.

„Halo” sau „halogen” se referă la brom, clor, fluor sau iod.

„Haloalchil” se referă la un radical alchilic, astfel cum este definit mai sus, care este substituit cu unul sau mai mulți radicali halo, astfel cum este definit mai sus, de exemplu, trifluorometil, difluorometil, triclorometil, 2,2,2-trifluoroetil, 1,2-difluoroetil,
55 3-bromo-2-fluoropropil, 1,2-dibromoetil, și alții asemenea. Dacă nu se specifică altfel în descriere, o grupare haloalchil poate fi substituită opțional.

„Heterociclic” sau „inel heterociclic” se referă la un radical cu inel nearomatic stabil din 3 până la 18 atomi care constă din doi până la doisprezece atomi de carbon și de la unu până la șase heteroatomi selectați din grupul constând din azot, oxigen și sulf. În variantele de realizare
60 descrise în prezentul document, radicalul heterociclic este un sistem inelar monociclic; și

radicalul heterociclicilic poate fi parțial sau total saturat. Exemplele de astfel de radicali heterociclicilici includ, dar nu sunt limitate la, dioxolanil, tienil, [1,3]ditanil, imidazolinil, imidazolidinil, izotiazolidinil, izoxazolidinil, morfolinil, 2-oxopiperazinil, 2-oxopiperidinil, 2-oxopirolidinil, oxazolidinil, piperidinil, piperazinil, 4-piperidonil, pirolidinil, pirazolidinil, tiazolidinil, tetrahidrofuril, trititanil, tetrahidropiranil, tiomorfolinil, tiamorfolinil, 1-oxo-tiomorfolinil și 1,1-dioxo-tiomorfolinil. Dacă nu se specifică altfel în descriere, o grupare heterociclicilic poate fi substituită opțional.

„*N*-heterociclicil” se referă la un radical heterociclicilic astfel cum este definit mai sus, care conține cel puțin un atom de azot și în care punctul de legare al radicalul heterociclicilic la restul moleculei este printr-un atom de azot în radicalul heterociclicilic. Dacă nu se specifică altfel în descriere, o grupare *N*-heterociclicilic poate fi substituită opțional.

„Heterociclicilalchil” se referă la un radical cu Formula $-R_B R_E$ unde R_B este o catenă alchilenică astfel cum este definit mai sus și R_E este un radical heterociclicilic astfel cum este definit mai sus, iar în cazul în care heterociclicilul este un heterociclicil care conține azot, heterociclicilul poate fi legat de radicalul alchilic la atomul de azot. Dacă nu se specifică altfel în descriere, o grupare heterociclicilalchil poate fi substituită opțional.

„Heteroaril” se referă la un radical cu sistem inelar monociclic din 5 până la 14 atomi conținând atomi de hidrogen, unu până la treisprezece atomi de carbon, unu până la șase heteroatomi selectați din grupul constând din azot, oxigen și sulf. Exemplele includ, dar nu sunt limitate la, azepinil, furanil, furanonil, izotiazolil, imidazolil, izoxazolil, oxadiazolil, 2-oxoazepinil, oxazolil, oxiranil, 1-oxidopiridinil, 1 oxidopirimidinil, 1-oxidopirazinil, 1-oxidopiridazinil, pirazolil, piridinil, pirazinil, pirimidinil, piridazinil, tiazolil, tiadiazolil, triazolil, tetrazolil, triazinil, tiofenil și tienil. Dacă nu se specifică altfel în descriere, o grupare heteroaril poate fi substituită opțional.

„*N*-heteroaril” se referă la un radical heteroarilic astfel cum s-a definit anterior conținând cel puțin un atom de azot și în care punctul de legare al radicalului heteroarilic la restul moleculei este printr-un atom de azot în radicalul heteroarilic. Dacă nu se specifică altfel în descriere, o grupare *N*-heteroarilic poate fi substituită opțional.

„Heteroarilalchil” se referă la un radical cu Formula $-R_B R_F$ unde R_B este o catenă alchilenică astfel cum este definit mai sus și R_F este un radical heteroarilic astfel cum este definit mai sus. Dacă nu se specifică altfel în descriere, o grupare heteroarilalchil poate fi substituită opțional. Termenul „substituită” utilizat în prezentul document înseamnă oricare dintre grupările de mai sus (de exemplu, alchil, alchilenă, alcoxi, alchilamino, tioalchil, aril, aralchil, cicloalchil, cicloalchilalchil, haloalchil, heterociclicil, *N*-heterociclicil, heterociclicilalchil, heteroaril, *N*-heteroaril și/sau heteroarilalchil), în care cel puțin un atom de hidrogen este înlocuit cu o legătură la un atom nehidrogen, cum ar fi, dar fără a se limita la: un atom de halogen cum ar fi F, Cl, Br și I; un atom de oxigen în grupări precum grupări hidroxil, grupări alcoxi și grupări ester; un atom de sulf în grupări precum grupări tiol, tioalchil, grupări sulfonă, grupări sulfonil și grupări sulfoxid; un atom de azot în grupări precum amine, amide, alchilamine, dialchilamine, arilamine, alchilarilamine, diarilamine, *N*-oxizi, imide și enamine; un atom de siliciu în grupări precum grupări trialchilsilil, grupări dialchilarilsilil, alchildiarilsilil și grupări triarilsilil; și alți heteroatomi în diferite alte grupări. „Substituită” înseamnă, de asemenea, oricare dintre grupările de mai sus, în care unul sau mai mulți atomi de hidrogen sunt înlocuiți printr-o legătură de ordin superior (de exemplu, o legătură dublă sau triplă) la un heteroatom cum ar fi oxigen în grupări oxo, carbonil, carboxil și ester; și azot în grupări precum imine, oxime, hidrazone și nitrili. De exemplu, „substituită” include oricare dintre grupările de mai sus, în care unul sau mai mulți atomi de hidrogen sunt înlocuiți cu $-NR_G RH$, $-NR_G C(=O)R_H$, $-NR_G C(=O)NR_G R_H$,

$-NR_G C(=O)OR_H$, $-NR_G C(=NR_G)NR_G R_H$, $-NR_G SO_2 R_H$, $-OC(=O)NR_G R_H$, $-OR_G$, $-SR_G$, $-SOR_G$, $-SO_2 R_G$, $-OSO_2 R_G$, $-SO_2 OR_G$, $=NSO_2 R_G$ și $-SO_2 NR_G R_H$. „Substituită” înseamnă, de asemenea, oricare dintre grupările de mai sus, în care unul sau mai mulți atomi de hidrogen sunt înlocuiți cu $-C(=O)R_G$, $-C(=O)OR_G$, $-C(=O)NR_G R_H$, $-CH_2 SO_2 R_G$, $-CH_2 SO_2 NR_G R_H$. În expuse mai sus, R_G și R_H sunt identici sau diferiți și independent hidrogen, alchil, alcoxi, alchilamino, tioalchil, aril, aralchil, cicloalchil, cicloalchilalchil, haloalchil, heterociclicil, *N*-heterociclicil, heterociclicilalchil, heteroaril, *N*-heteroaril și/sau heteroarilalchil. „Substituită” înseamnă în continuare oricare dintre grupările de mai sus, în care unul sau mai mulți atomi de hidrogen sunt înlocuiți cu o legătură la o grupare amino, ciano, hidroxil, imino, nitro, oxo, tioxo, halo, alchil, alcoxi, alchilamino, tioalchil, aril, aralchil, cicloalchil, cicloalchilalchil, haloalchil, heterociclicil, *N*-heterociclicil, heterociclicilalchil, heteroaril, *N*-heteroaril și/sau heteroarilalchil. În plus, fiecare dintre substituenții de mai sus poate fi opțional substituit cu unul sau mai mulți dintre substituenții de mai sus.

Termenul „grupare protectoare”, astfel cum este utilizat în prezentul document, se referă la un fragment chimic labil care este cunoscut în domeniu că protejează grupări reactive inclusiv

fără limitare, grupări hidroxil și amino, împotriva reacțiilor nedorite în timpul procedurilor de sinteză. Grupările hidroxil și amino protejate cu o grupare protectoare numite în prezentul document ca „grupări hidroxil protejate” și „grupări amino protejate”, respectiv. Grupările protectoare sunt de obicei utilizate în mod selectiv și/sau ortogonal pentru protejarea site-urilor în timpul reacțiilor la alte site-uri reactive și pot fi apoi îndepărtate pentru a părăsi gruparea neprotejată ca atare sau disponibilă pentru reacții ulterioare. Grupările protectoare cunoscute în domeniu sunt descrise în general în Greene și Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd edition, John Wiley & Sons, New York (1999). În general, grupările sunt protejate sau prezente ca un precursor care va fi inert la reacții care modifică alte zone ale moleculei de origine pentru conversia în grupările lor finale într-un moment potrivit. Grupări protectoare sau precursoare reprezentative sunt discutate în Agrawal, et al., *Protocols for Oligonucleotide Conjugates*, Eds, Humana Press; New Jersey, 1994; Vol. 26 pp. 1–72. Exemplele de „grupări hidroxil protejate” includ, dar nu sunt limitate la, t-butil, t-butoximetil, metoximetil, tetrahidropirani, 1-etoxietil, 1-(2-cloretoxi)etil, 2-trimetilsililetil, p-clorfenil, 2,4-dinitrofenil, benzil, 2,6-diclorbenzil, difenilmetil, p-nitrobenzil, trifenilmetil, trimetilsilil, trietilsilil, t-butildimetilsilil, t-butildifenilsilil (TBDS), trifenilsilil, benzoilformiat, acetat, cloracetat, tricloracetat, trifluoroacetat, pivalat, benzoat, p-fenilbenzoat, carbonat de 9-fluorenilmetil, mesilat și tosilat. Exemplele de „grupări amino protejate” includ, dar nu sunt limitate la, grupări protectoare carbamat, cum ar fi 2-trimetilsililetoxicarbonil (Teoc), 1-metil-1-(4-bifenil)etoxicarbonil (Boc), t-butoxicarbonil (BOC), aliloxicarbonil (Alloc), 9-fluorenilmetiloxicarbonil (Fmoc) și benziloxicarbonil (Cbz); grupări protectoare amidă, cum ar fi formil, acetyl, trihaloacetyl, benzoil, și nitrofenilacetyl; grupări protectoare sulfonamidă, cum ar fi 2-nitrobenzensulfonil; și grupări protectoare imidă ciclică și imină, cum ar fi ftalimido și ditiasuccinil.

Invenția dezvăluită în prezentul document intenționează, de asemenea, să cuprindă toți compuși acceptabili farmaceutic cu Formula (I) fiind marcați izotopic prin a avea unul sau mai mulți atomi înlocuiți cu un atom având o masă atomică diferită sau un număr de masă. Exemplele de izotopi care pot fi încorporați în compuși dezvăluiti includ izotopi ai hidrogenului, carbonului, azotului, oxigenului, fosforului, fluorului, clorului și iodului, cum ar fi ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{15}N , ^{16}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{33}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I și ^{125}I , respectiv. Acești compuși marcați cu izotopi radioactivi pot fi utili pentru a ajuta la determinarea sau măsurarea eficienței compușilor, prin caracterizarea, de exemplu, a site-ului sau modului de acțiune, sau legarea afinității la site-ul de acțiune important farmacologic. Anumiți compuși marcați izotopic cu Formula (I), de exemplu, cei care încorporează un izotop radioactiv, sunt utili în studii de distribuție tisulară a medicamentului și/sau substratului. Izotopii radioactivi tritium, adică ^3H , și carbon-14, adică ^{14}C , sunt deosebit de utili pentru acest scop în vederea ușurinței de încorporare și un mijloc de detecție.

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

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

Termenii „compus stabil” și „structură stabilă” indică un compus care este suficient de robust pentru a supraviețui izolării la un grad util de puritate dintr-un amestec de reacție, și formulării într-un agent terapeutic eficient.

„Mamifer” include oameni și atât animale domestice, cum ar fi animale de laborator, câți și animale de casă (de exemplu, pisici, câini, porci, bovine, oi, capre, cai, iepuri), și animale nedomestice, cum ar fi animale sălbatice și altele asemenea.

„Opțional” sau „în mod opțional” înseamnă că evenimentul descris ulterior de circumstanțe poate sau nu poate să apară și că descrierea include cazuri în care evenimentul sau circumstanța are loc și cazuri în care nu are loc. De exemplu, „aril substituit opțional” înseamnă că radicalul arilic poate sau nu poate fi substituit și că descrierea include atât radicali arilici substituiți, cât și radicali arilici nesubstituiți.

„Purtător, diluant sau excipient acceptabil farmaceutic” include, fără limitare, orice adjuvant, purtător, excipient, agent de alunecare, agent de îndulcire, diluant, conservant, substanță colorantă/colorant, amplificator de aromă, substanță tensioactivă, agent de umectare, agent de dispersare, agent de suspendare, stabilizator, agent izotonic, solvent sau emulgator care a fost

aprobat de către Administrația de Control al Alimentelor și Medicamentelor din Statele Unite ca fiind acceptabil pentru utilizare la oameni sau animale domestice.

„Sare acceptabilă farmaceutic” se referă la o sare a unui compus care este acceptabilă farmaceutic și care posedă (sau poate fi convertită într-o formă care posedă) activitatea farmacologică dorită a Compusului de bază. Exemplele de „săruri acceptabile farmaceutic” ale compuşilor descriși în prezentul document includ săruri derivate dintr-o bază corespunzătoare, cum ar fi un metal alcalin (de exemplu, sodiu), un metal alcalino-pământos (de exemplu, magneziu), amoniu și NX_4^+ (în care X este alchil C_1-C_4). Sărurile acceptabile farmaceutic ale unui atom de azot sau unei grupări amino includ, de exemplu, săruri ale acizilor carboxilici organici, cum sunt acizii acetic, benzoic, camforsulfonic, citric, glucoheptonic, gluconic, lactic, fumaric, tartric, maleic, malonic, malic, mandelic, isetionic, lactobionic, succinic, 2-naptalensulfonic, oleic, palmitic, propionic, stearic și trimetilacetic; acizi sulfonici organici, cum ar fi acizii metansulfonic, etansulfonic, benzensulfonic și p-toluensulfonic; și acizi anorganici, cum ar fi acizii clorhidric, bromhidric, sulfuric, azotic, fosforic și sulfamic. Sărurile acceptabile farmaceutic ale unui compus cu o grupare hidroxilic includ anionul Compusului menționat în combinație cu un cation adecvat cum ar fi Na^+ și NX_4^+ (în care X este independent selectat dintre H sau o grupare alchil C_1-C_4). Sărurile farmaceutic acceptabile includ, de asemenea, săruri formate atunci când un proton acid este prezent în compusul de bază este înlocuit cu fie un ion metalic, de exemplu, un ion de metal alcalin, un ion alcalino-pământos, sau un ion de aluminiu; sau coordonează cu o bază organică, cum ar fi dietanolamina, trietanolamina, N-metilglucamina și altele asemenea. De asemenea, incluse în această definiție sunt săruri de amoniu și de amoniu substituite sau cuaternizate. Liste nelimitative reprezentative de săruri acceptabile farmaceutic pot fi găsite în S.M. Berge et al., J. Farma Sci., 66(1), 1-19 (1977); Remington: The Science and Practice of Pharmacy, R. Hendrickson, ed., 21st edition, Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, (2005), at p. 732, Table 38-5, ambele fiind incorporate în prezentul document prin referință.

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

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

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

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

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

„Cantitate eficientă” sau „cantitate eficientă terapeutică” se referă la o cantitate de un compus conform invenției, care atunci când este administrat la un pacient care necesită aceasta, este suficientă pentru a efectua tratamentul stărilor de boală, stărilor sau tulburărilor pentru care compușii au utilitate. O astfel de cantitate ar fi suficientă pentru a provoca răspunsul biologic sau medical al unui sistem de țesut, sau pacient care este stabilită de un cercetător sau clinician. Cantitatea de un compus conform invenției, care constituie o cantitate eficientă terapeutică va varia

în funcție de astfel de factori cum ar fi compusul și activitatea lui biologică, compoziția folosită pentru administrare, timpul de administrare, calea de administrare, rata de excreție a Compusului, durata tratamentului, tipul de stare de boală sau tulburare care este tratată și severitatea acesteia, medicamentele utilizate în combinație cu sau coincidental cu compușii invenției, și vârsta, greutatea corporală, sănătatea generală, sexul și dieta pacientului. O astfel de cantitate eficientă terapeutic poate fi determinată în mod obișnuit de un specialist obișnuit în domeniu având în vedere propriile cunoștințe, stadiul tehnicii, precum și această descriere.

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

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

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

Compușii invenției sau sărurile lor acceptabile farmaceutic pot conține unul sau mai mulți centri asimetrici și astfel pot da naștere la enantiomeri, diastereomeri și alte forme stereoisomere care pot fi definite, în termeni de stereochimie absolută, ca (R)- sau (S)- sau ca (D)- sau (L)- pentru aminoacizi. Prezenta invenție intenționează să includă toți acești izomeri posibili, precum și formele lor racemice și optic pure. Izomerii optic activi (+) și (-), (R)- și (S)-, sau (D)- și (L)- pot fi obținuți utilizând sintoni chirali sau reactivi chirali, sau descompuși utilizând tehnici convenționale, de exemplu, cromatografia și cristalizarea fracționată. Tehnicile convenționale pentru obținerea/izolarea enantiomerilor individuali includ sinteza chirală dintr-un precursor optic pur adecvat sau rezoluția racematului (sau racematul unei sări sau unui derivat) utilizând, de exemplu, cromatografia chirală lichidă cu presiune înaltă (CLPÎ). Când compușii descriși în prezentul document conțin legături duble olefinice sau alți centri de asimetrie geometrică, și dacă nu se specifică altfel, se intenționează ca compușii să includă atât izomeri geometrici E, cât și izomeri geometrici Z. De asemenea, toate formele tautomere se intenționează să fie incluse.

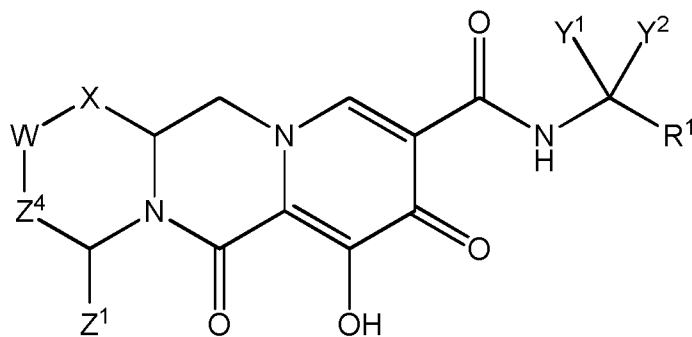
Un „stereoisomer” se referă la un compus format din aceiași atomi legați prin aceleași legături dar având diferite structuri tridimensionale, care nu sunt interschimbabile. Prezenta invenție contemplă diverși stereoisomeri și amestecuri ale acestora și include „enantiomeri”, care se referă la doi stereoisomeri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

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

Un „precursor” se referă la un compus care este proiectat chimic pentru a elibera în mod eficient medicamentul de bază după depășirea barierelor biologice pentru administrare orală. În anumite variante de realizare, prezenta invenție include precursori ai compușilor cu Formula (I)

Compuși

După cum s-a menționat mai sus, într-o variantă de realizare prezenta invenție se referă la compuși având o activitate antivirală, compușii având următoarea Formula (I):



(I)

sau un stereioizomer sau sare acceptabilă farmaceutic a acestora,
in care:

5

X este -O- sau -NZ³- sau -CHZ³-;

W este -CHZ²-;

Z¹, Z² și Z³ sunt fiecare, in mod independent, hidrogen sau alchil C₁₋₃, sau in care
Z¹ și Z² sau Z¹ și Z³, luați împreună, formează -L- in care L este -C(R^a)₂, -C(R^a)₂C(R^a)₂,
-C(R^a)₂C(R^a)₂C(R^a)₂ sau -C(R^a)₂C(R^a)₂C(R^a)₂C(R^a)₂, în care cel puțin unul dintre Z¹ și Z²
sau Z¹ și Z³, luați împreună, formează -L-;

10

Z⁴ este o legătură, -CH₂- sau -CH₂CH₂-;

Y¹ și Y² sunt fiecare, in mod independent, hidrogen, alchil C₁₋₃ sau haloalchil C₁₋

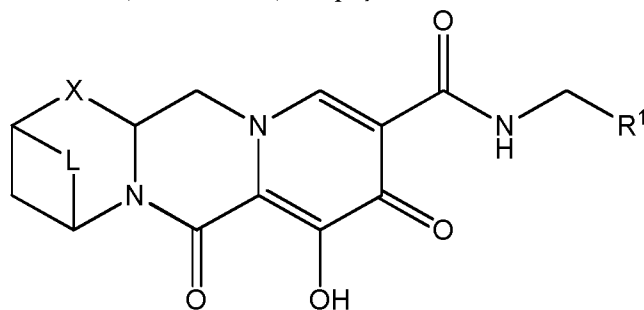
3;

15

R¹ este fenil substituit cu unu până la trei atomi de halogen; și

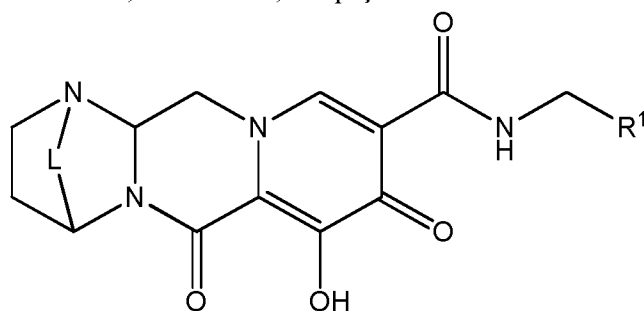
fiecare R^a este, in mod independent, hidrogen, halogen, hidroxil sau alchil C₁₋₄.

Dezvăluirea descrie, de asemenea, compuși având următoarea formulă (II-A):



(II-A)

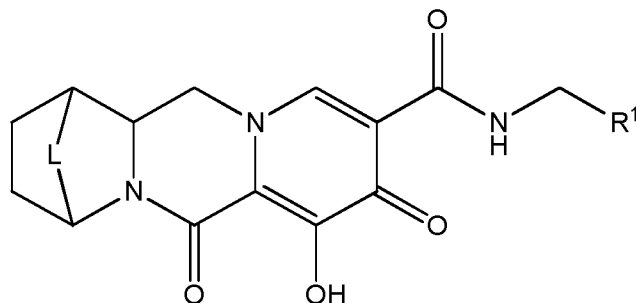
Dezvăluirea descrie, de asemenea, compuși având următoarea formulă (II-B):



20

(II-B)

Dezvăluirea descrie, de asemenea, compuși având următoarea formulă (II-C):



(II-C)

Intr-o altă variantă de realizare în dezvoltare, L este $-C(R^a)_2$. Intr-o altă variantă de realizare, L este $-C(R^a)_2C(R^a)_2$. Intr-o încă altă variantă de realizare, L este $-C(R^a)_2C(R^a)_2C(R^a)_2$.
 5 Intr-o încă altă variantă de realizare, fiecare R^a este hidrogen. Intr-o încă altă variantă de realizare, R^a este metil și fiecare R^a rămas este hidrogen. Intr-o încă altă variantă de realizare, R^a este halogen și fiecare R^a rămas este hidrogen. Intr-o încă altă variantă de realizare, doi R^a sunt halogen și fiecare R^a rămas este hidrogen. Intr-o încă altă variantă de realizare, R^a este halogen și fiecare R^a rămas este hidrogen.

10 În altă variantă de realizare în dezvoltare, X este $-O-$. În altă variantă de realizare în dezvoltare, X este $-NZ^3$. În altă variantă de realizare în dezvoltare, X este $-NH-$.

În altă variantă de realizare în dezvoltare, X este $-CHZ^3$ și Z^1 și Z^3 , luați împreună, formează $-L-$. În altă variantă de realizare în dezvoltare, Z^2 este hidrogen. Intr-o altă variantă de realizare în dezvoltare, X este $-CH_2-$.

15 În altă variantă de realizare în dezvoltare, Z^4 este o legătură sau $-CH_2-$. În altă variantă de realizare în dezvoltare, Z^4 este $-CH_2-$. În altă variantă de realizare în dezvoltare, Z^4 este o legătură.

În altă variantă de realizare în dezvoltare, Y^1 și Y^2 sunt fiecare independent hidrogen, metil sau trifluorometil.

Intr-o altă variantă de realizare în dezvoltare, R^1 este substituit cu un halogen. Intr-o altă variantă de realizare, R^1 este 4-fluorofenil sau 2-fluorofenil.

20 În altă variantă de realizare în dezvoltare, R^1 este substituit cu doi halogeni. Intr-o altă variantă de realizare, R^1 este 2,4-difluorofenil, 2,3-difluorofenil, 2,6-difluorofenil, 3-fluoro-4-clorofenil, 3,4-difluorofenil, 2-fluoro-4-clorofenil sau 3,5 difluorofenil. Intr-o încă altă variantă de realizare, R^1 este 2,4-difluorofenil.

25 În altă variantă de realizare în dezvoltare, R^1 este substituit cu trei halogeni. În altă variantă de realizare, R^1 este 2,4,6-trifluorofenil sau 2,3,4-trifluorofenil. În încă o altă variantă de realizare, R^1 este 2,4,6-trifluorofenil.

Intr-o variantă de realizare în dezvoltare, invenția se referă la o compoziție farmaceutică care conține un compus conform oricărei dintre Formulele (I), (II-A), (II-B) sau (II-C), astfel cum s-a menționat mai sus, sau un stereoizomer sau sare acceptabilă farmaceutic a acestuia și un purtător, diluant sau excipient acceptabil farmaceutic.

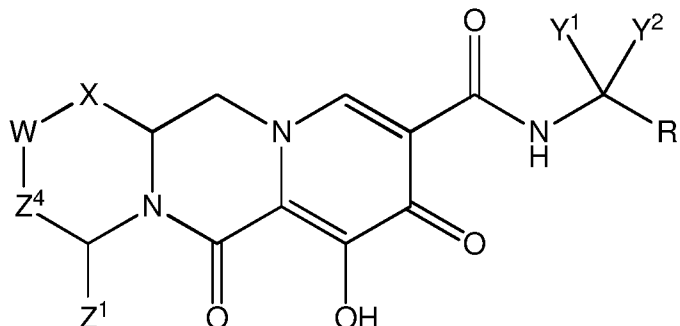
30 O variantă de realizare în dezvoltare, invenția se referă la utilizarea într-o metodă de tratament a unei infecții cu HIV la un om care are sau cu riscul de a avea infecția prin administrarea a unei cantități eficiente terapeutic de un compus conform oricărei dintre Formulele (I), (II-A), (II-B) sau (II-C), astfel cum s-a arătat mai sus, sau o compoziție farmaceutică a acestuia. O altă variantă de realizare a invenției se referă la utilizarea într-o metodă de tratament sau de prevenire a unei infecții cu HIV la un om care are sau cu riscul de a avea infecția prin administrarea la om a unei cantități eficiente terapeutic de un compus conform oricărei dintre Formulele (I), (II-A), (II-B) sau (II-C), astfel cum s-a arătat mai sus, sau o compoziție farmaceutică a acestuia.

40 Dezvoltarea mai descrie utilizarea unui compus conform oricărei dintre Formulele (I), (II-A), (II-B) sau (II-C), astfel cum s-a arătat mai sus, sau o compoziție farmaceutică a acestuia, pentru tratamentul unei infecții cu HIV la un om care are sau cu riscul de a avea infecția. Dezvoltarea mai descrie de asemenea utilizarea unui compus conform oricărei dintre Formulele (I), (II-A), (II-B) sau (II-C), astfel cum s-a arătat mai sus, sau o compoziție farmaceutică a acestuia, pentru tratamentul sau prevenirea unei infecții HIV la un om care are sau cu riscul de a avea infecția.

45 Dezvoltarea descrie de asemenea utilizarea în terapia medicală a unui compus conform oricărei dintre Formulele (I), (II-A), (II-B) sau (II-C), astfel cum s-a arătat mai sus, sau a unei compoziții farmaceutice a acestuia.

Dezvăluirea descrie deasemenea utilizarea unui compus conform oricărei dintre Formulele (I), (II-A), (II-B) sau (II-C), astfel cum s-a arătat mai sus, sau o compoziție farmaceutică a acestuia, pentru utilizare în tratamentul terapeutic al unei infecții HIV. Dezvăluirea descrie deasemenea utilizarea unui compus conform oricărei dintre Formulele (I), (II-A), (II-B) sau (II-C), astfel cum s-a arătat mai sus, sau o compoziție farmaceutică a acestuia, pentru utilizare în tratamentul profilactic sau terapeutic al unei infecții HIV.

Dezvăluirea descrie de asemenea compuși având activitate antivirală, compuși având următoarea Formulă (I):



(I)

sau un stereoisomer sau sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care:

X este -O- sau -NZ³- sau -CHZ³-;

W este -O- sau -NZ²- sau -CHZ²-;

Z¹, Z² și Z³ sunt fiecare, în mod independent, hidrogen, alchil C₁₋₃ sau haloalchil C₁₋₃, sau în care Z¹ și Z² sau Z¹ și Z³, luați împreună, formează -L- în care L este -C(R^a)₂-, -C(R^a)₂C(R^a)₂-, -C(R^a)₂C(R^a)₂C(R^a)₂-, -C(R^a)₂C(R^a)₂C(R^a)₂C(R^a)₂-, -C(R^a)₂OC(R^a)₂-, -C(R^a)₂NR^aC(R^a)₂-, -C(R^a)₂SC(R^a)₂-, -C(R^a)₂S(O)C(R^a)₂-, -C(R^a)₂SO₂C(R^a)₂-, -C(R^a)₂OC(R^a)₂C(R^a)₂-, -C(R^a)₂C(R^a)₂OC(R^a)₂-, -C(R^a)₂NR^aC(R^a)₂C(R^a)₂-, -C(R^a)₂C(R^a)₂NR^aC(R^a)₂-, -C(R^a)₂SC(R^a)₂C(R^a)₂-, -C(R^a)₂C(R^a)₂SC(R^a)₂-, -C(R^a)₂S(O)C(R^a)₂C(R^a)₂-, -C(R^a)₂C(R^a)₂S(O)C(R^a)₂-, -C(R^a)₂SO₂C(R^a)₂C(R^a)₂-, -C(R^a)₂C(R^a)₂SO₂C(R^a)₂-, -C(R^a)₂SO₂NR^aC(R^a)₂- sau -C(R^a)₂NR^aSO₂C(R^a)₂-;

Z⁴ este o legătură sau -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH₂OCH₂-, -CH₂NR^aCH₂-, -CH₂SCH₂-, -CH₂S(O)CH₂- sau -CH₂SO₂CH₂-;

Y¹ și Y² sunt fiecare, în mod independent, hidrogen sau alchil C₁₋₃, sau Y¹ și Y², împreună cu atomul de carbon la care aceștia sunt legați, formează un inel carbociclic având de la 3 până la 6 atomi în ciclu sau un inel heterociclic având de la 3 până la 6 atomi în inel, în care inelul carbociclic sau heterociclic menționat este opțional substituit cu unul sau mai mulți R^a;

R¹ este aril substituit opțional sau heteroaril substituit opțional; și

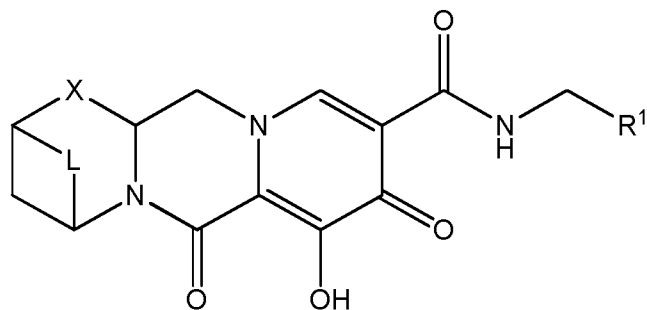
fiecare R^a este, în mod independent, hidrogen, halogen, hidroxil sau alchil C₁₋₄, sau în care două grupări R^a, împreună cu atomul de carbon la care acestea sunt legate, formează =O, și

în care cel puțin unul dintre: (i) Z¹ și Z² sau Z¹ și Z³, luați împreună, formează -L-; sau (ii) Y¹ și Y², împreună cu atomul de carbon la care aceștia sunt legați, formează un inel carbociclic având de la 3 până la 6 atomi în ciclu sau un inel heterociclic având de la 3 până la 6 atomi în ciclu.

Intr-o variantă de realizare, W este -CHZ²-.

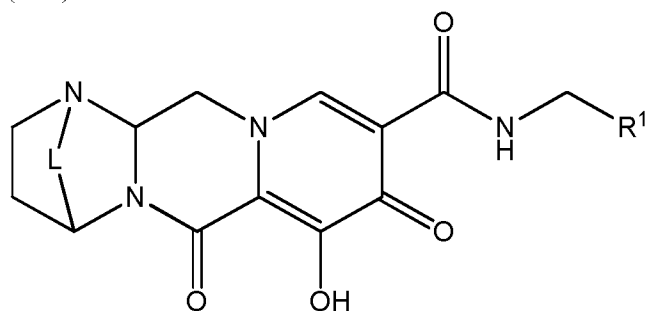
Intr-o variantă de realizare, Z¹ și Z² sau Z¹ și Z³, luați împreună, formează -L-.

Intr-o variantă de realizare, compuși sunt prevăzuți având una dintre următoarele Formule (II-A), (II-B) sau (II-C):



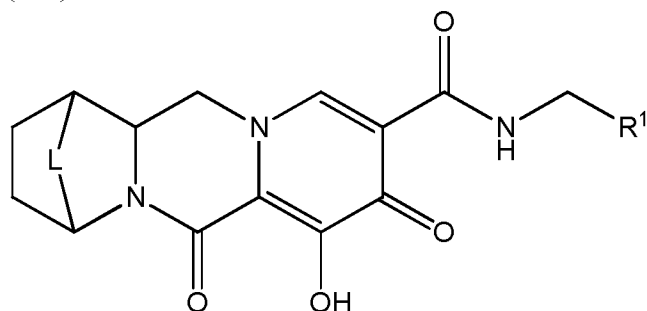
(II-A)

;



(II-B)

; sau



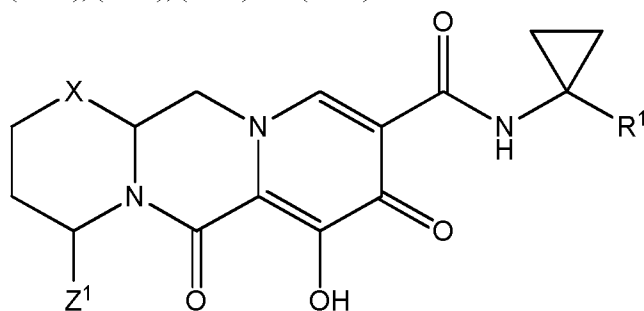
(II-C)

5

in care L este $-C(R^a)_2-$, $-C(R^a)_2C(R^a)_2-$, $-C(R^a)_2C(R^a)_2C(R^a)_2-$,
 $-C(R^a)_2C(R^a)_2C(R^a)_2C(R^a)_2-$, $-C(R^a)_2OC(R^a)_2-$, $-C(R^a)_2NR^aC(R^a)_2-$, $-C(R^a)_2SC(R^a)_2-$,
 $-C(R^a)_2S(O)C(R^a)_2-$, $-C(R^a)_2SO_2C(R^a)_2-$, $-C(R^a)_2OC(R^a)_2C(R^a)_2-$, $-C(R^a)_2C(R^a)_2OC(R^a)_2-$,
 $C(R^a)_2NR^aC(R^a)_2C(R^a)_2-$, $-C(R^a)_2C(R^a)_2NR^aC(R^a)_2-$, $-C(R^a)_2SC(R^a)_2C(R^a)_2-$,
 $-C(R^a)_2C(R^a)_2SC(R^a)_2-$, $-C(R^a)_2S(O)C(R^a)_2C(R^a)_2-$, $-C(R^a)_2C(R^a)_2S(O)C(R^a)_2-$,
 $-C(R^a)_2SO_2C(R^a)_2C(R^a)_2-$, $-C(R^a)_2C(R^a)_2SO_2C(R^a)_2-$, $-C(R^a)_2SO_2NR^aC(R^a)_2-$ sau
 $-C(R^a)_2NR^aSO_2C(R^a)_2-$.

15 Intr-o altă variantă de realizare, Y^1 și Y^2 , împreună cu atomul de carbon la care aceștia sunt legați, formează un inel carbociclic având de la 3 până la 6 atomi în ciclu sau un inel heterociclic având de la 3 până la 6 atomi în ciclu.

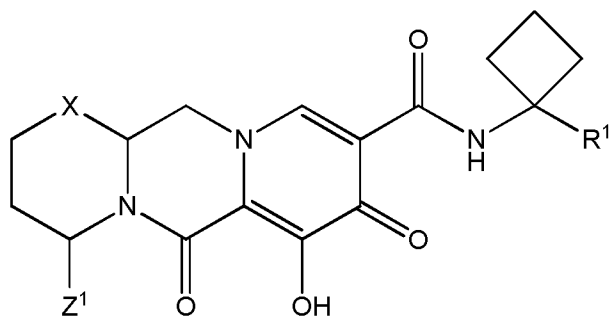
Intr-o altă variantă de realizare, compușii sunt prevăzuți având una dintre următoarele Formule (III-A), (III-B), (III-C) sau (III-D):



(III-A)

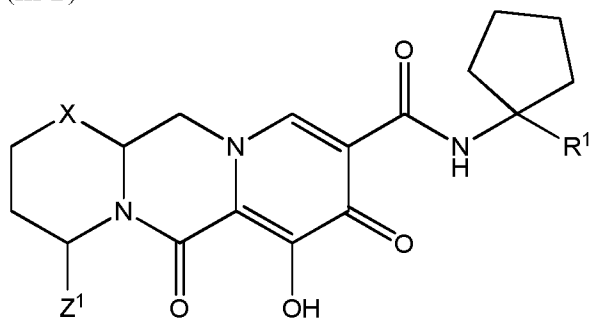
;

20



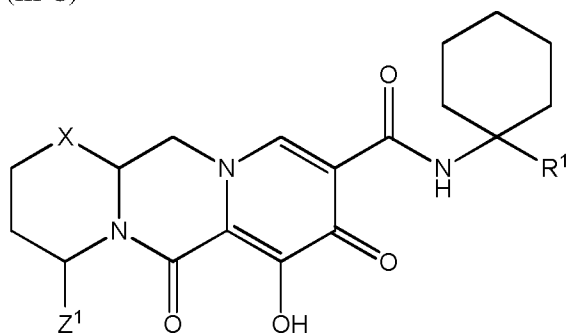
(III-B)

;



(III-C)

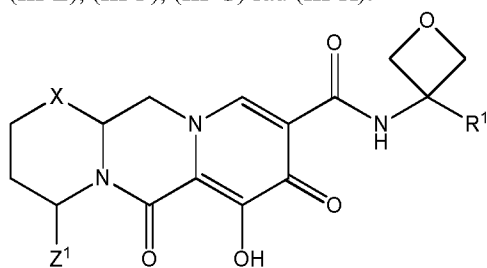
; sau



(III-D)

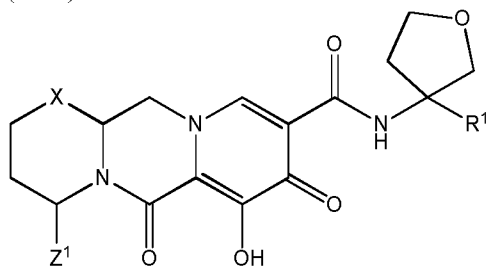
in care Z^1 și Z^3 sunt fiecare, in mod independent, hidrogen sau alchil C_{1-3} .

Intr-o altă variantă de realizare, compuși sunt prevăzuți având una dintre următoarele Formule (III-E), (III-F), (III-G) sau (III-H):



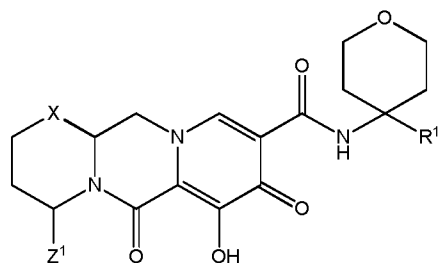
(III-E)

;



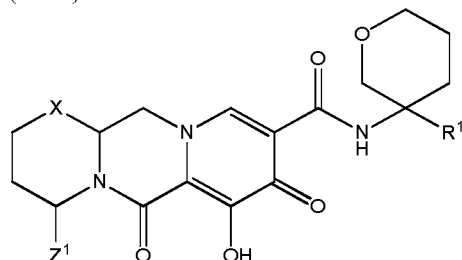
(III-F)

;



; sau

(III-G)

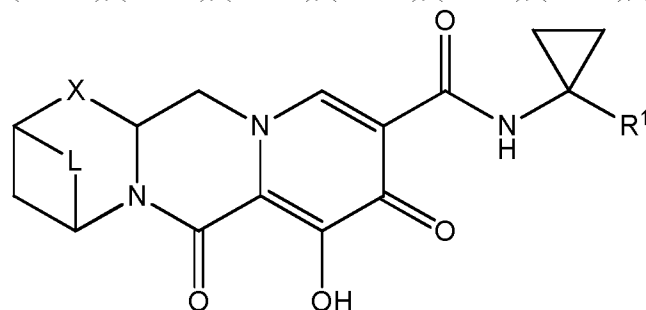


(III-H)

5 in care Z^1 și Z^3 sunt fiecare, în mod independent, hidrogen sau alchil C_{1-3} .

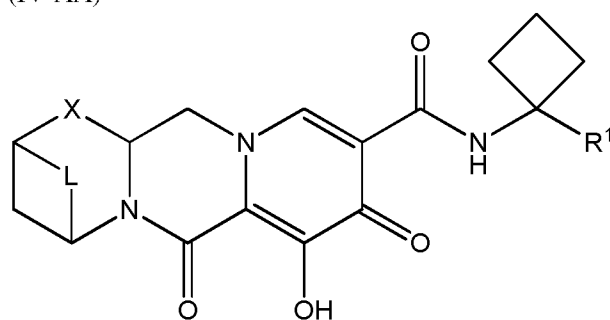
Intr-o altă variantă de realizare, ambii (i) Z^1 și Z^2 sau Z^1 și Z^3 , luați împreună, formează -L-, și (ii) Y^1 și Y^2 , împreună cu atomul de carbon la care aceștia sunt legați, formează un inel carbociclic având de la 3 până la 6 atomi în ciclu sau un inel heterociclic având de la 3 până la 6 atomi în ciclu.

10 Intr-o altă variantă de realizare, compuși sunt prevăzuți având una dintre următoarele Formule (IV-AA), (IV-AB), (IV-AC), (IV-AD), (IV-AE), (IV-AF), (IV-AG) sau (IV-AH):



(IV-AA)

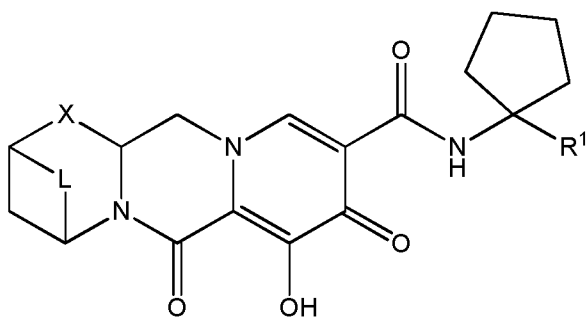
;



(IV-AB)

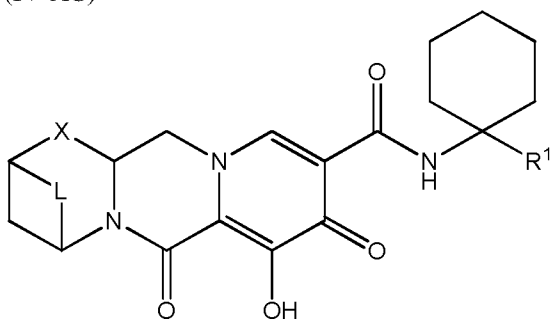
;

17



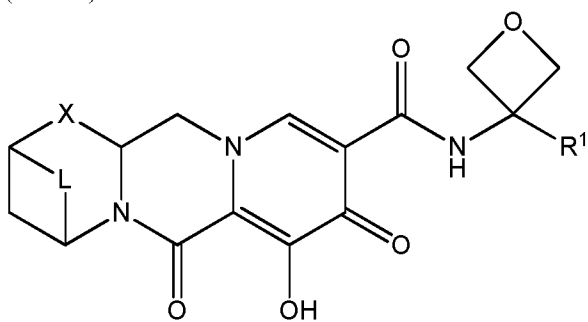
(IV-AC)

;



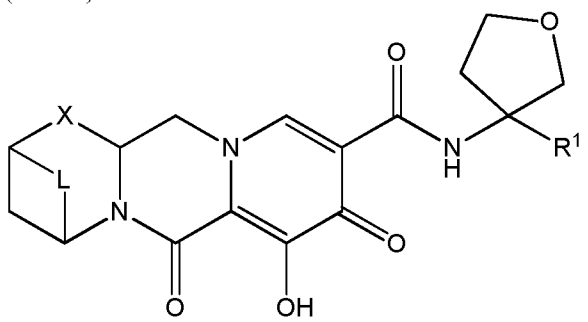
(IV-AD)

;



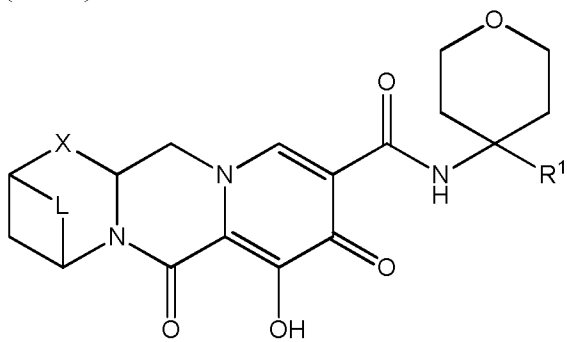
(IV-AE)

;



(IV-AF)

;



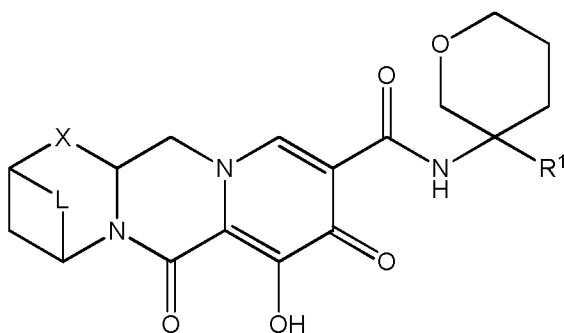
(IV-AG)

; sau

5

10

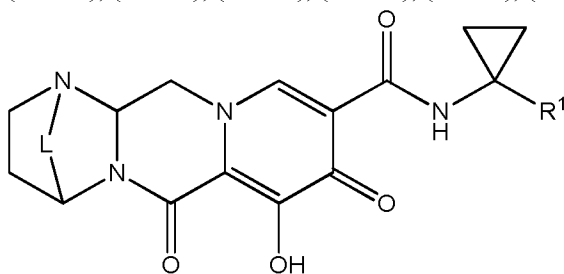
18



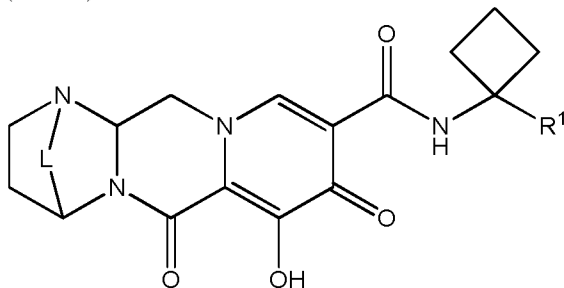
(IV-AH)

in care L este $-C(R^a)_2-$, $-C(R^a)_2C(R^a)_2-$, $-C(R^a)_2C(R^a)_2C(R^a)_2-$, $-C(R^a)_2C(R^a)_2C(R^a)_2C(R^a)_2-$, $-C(R^a)_2OC(R^a)_2-$, $-C(R^a)_2NR^aC(R^a)_2-$, $-C(R^a)_2SC(R^a)_2-$,5 $-C(R^a)_2S(O)C(R^a)_2-$, $-C(R^a)_2SO_2C(R^a)_2-$, $-C(R^a)_2OC(R^a)_2C(R^a)_2-$, $-C(R^a)_2C(R^a)_2OC(R^a)_2-$, $C(R^a)_2NR^aC(R^a)_2C(R^a)_2-$, $-C(R^a)_2C(R^a)_2NR^aC(R^a)_2-$, $-C(R^a)_2SC(R^a)_2C(R^a)_2-$, $-C(R^a)_2C(R^a)_2SC(R^a)_2-$, $-C(R^a)_2S(O)C(R^a)_2C(R^a)_2-$, $-C(R^a)_2C(R^a)_2S(O)C(R^a)_2-$, $-C(R^a)_2SO_2C(R^a)_2C(R^a)_2-$, $-C(R^a)_2C(R^a)_2SO_2C(R^a)_2-$, $-C(R^a)_2SO_2NR^aC(R^a)_2-$ sau $-C(R^a)_2NR^aSO_2C(R^a)_2-$.

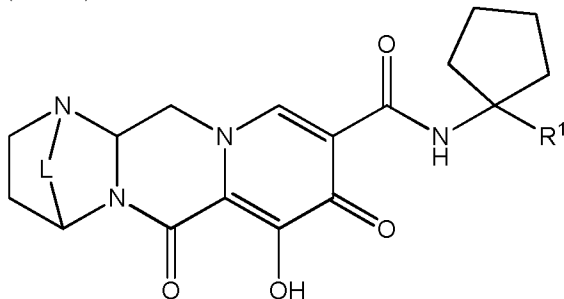
10 Intr-o altă variantă de realizare, compuși sunt prevăzuți având una dintre următoarele Formule (IV-BA), (IV-BB), (IV-BC), (IV-BD), (IV-BE), (IV-BF), (IV-BG) sau (IV-BH):



(IV-BA)

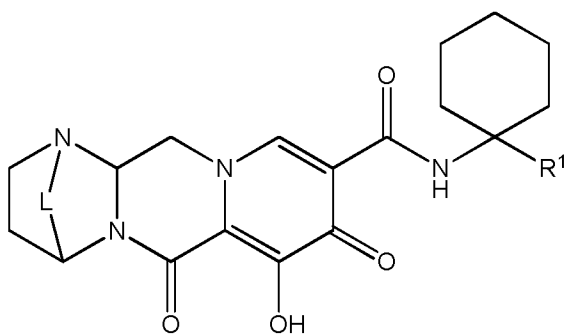


(IV-BB)



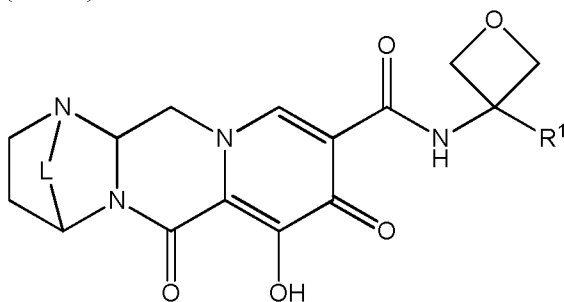
(IV-BC)

19



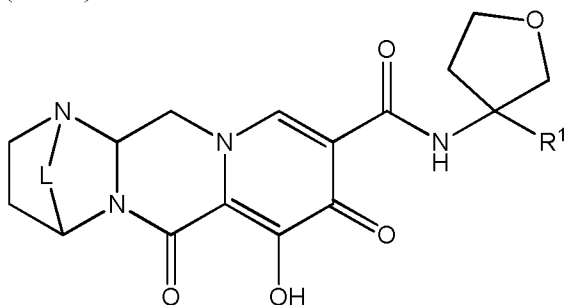
(IV-BD)

;



(IV-BE)

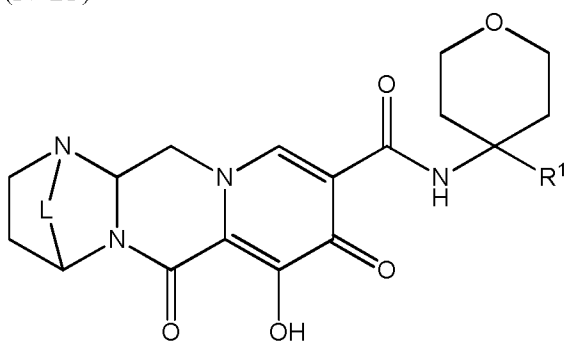
;



(IV-BF)

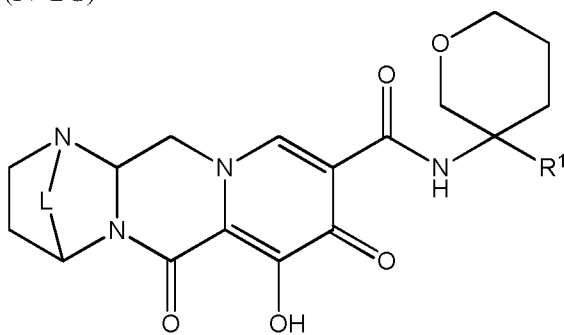
;

5



(IV-BG)

; sau



(IV-BH)

,

10

in care L este $-C(R^a)_2-$, $-C(R^a)_2C(R^a)_2-$, $-C(R^a)_2C(R^a)_2C(R^a)_2-$,
 $-C(R^a)_2C(R^a)_2C(R^a)_2C(R^a)_2-$, $-C(R^a)_2OC(R^a)_2-$, $-C(R^a)_2NR^aC(R^a)_2-$, $-C(R^a)_2SC(R^a)_2-$,
 $-C(R^a)_2S(O)C(R^a)_2-$, $-C(R^a)_2SO_2C(R^a)_2-$, $-C(R^a)_2OC(R^a)_2C(R^a)_2-$, $-C(R^a)_2C(R^a)_2OC(R^a)_2-$,
 $C(R^a)_2NR^aC(R^a)_2C(R^a)_2-$, $-C(R^a)_2C(R^a)_2NR^aC(R^a)_2-$, $-C(R^a)_2SC(R^a)_2C(R^a)_2-$,
5 $-C(R^a)_2C(R^a)_2SC(R^a)_2-$, $-C(R^a)_2S(O)C(R^a)_2C(R^a)_2-$, $-C(R^a)_2C(R^a)_2S(O)C(R^a)_2-$,
 $-C(R^a)_2SO_2C(R^a)_2C(R^a)_2-$, $-C(R^a)_2C(R^a)_2SO_2C(R^a)_2-$, $-C(R^a)_2SO_2NR^aC(R^a)_2-$ sau
 $-C(R^a)_2NR^aSO_2C(R^a)_2-$.

Intr-o altă variantă de realizare, L este $-C(R^a)_2-$, $-C(R^a)_2C(R^a)_2-$, $-C(R^a)_2C(R^a)_2C(R^a)_2-$ sau
 $-C(R^a)_2C(R^a)_2C(R^a)_2C(R^a)_2-$. În încă o altă variantă de realizare, L este $-C(R^a)_2-$. În încă o altă
10 variantă de realizare, L este $-C(R^a)_2C(R^a)_2-$. În încă o altă variantă de realizare, L este
 $-C(R^a)_2C(R^a)_2C(R^a)_2-$. În încă o altă variantă de realizare, fiecare R^a este hidrogen. În încă o altă
variantă de realizare, R^a este metil și fiecare R^a rămas este hidrogen. În încă o altă variantă de
realizare, R^a este halogen și fiecare R^a rămas este hidrogen. În încă o altă variantă de realizare, doi
15 R^a sunt halogen și fiecare R^a rămas este hidrogen. În încă o altă variantă de realizare, R^a este
halogen și fiecare R^a rămas este hidrogen.

Intr-o altă variantă de realizare, L este $-C(R^a)_2OC(R^a)_2-$, $-C(R^a)_2NR^aC(R^a)_2-$,
 $-C(R^a)_2SC(R^a)_2-$, $-C(R^a)_2S(O)C(R^a)_2-$ sau $-C(R^a)_2SO_2C(R^a)_2-$. Intr-o altă variantă de realizare, L
este $-C(R^a)_2OC(R^a)_2-$. În încă o altă variantă de realizare, fiecare R^a este hidrogen. În încă o altă
20 variantă de realizare, R^a este metil și fiecare R^a rămas este hidrogen. În încă o altă variantă de
realizare, R^a este halogen și fiecare R^a rămas este hidrogen. În încă o altă variantă de realizare, doi
 R^a sunt halogen și fiecare R^a rămas este hidrogen. În încă o altă variantă de realizare, R^a este
halogen și fiecare R^a rămas este hidrogen.

Intr-o altă variantă de realizare, X este $-O-$. Intr-o altă variantă de realizare, Z^2 este
hidrogen. Intr-o altă variantă de realizare, X este $-NZ^3-$. Intr-o altă variantă de realizare, X este
25 $-NH-$. Intr-o altă variantă de realizare, X este $-CHZ^3-$. Intr-o altă variantă de realizare, X este
 $-CH_2-$.

Intr-o altă variantă de realizare, Z^4 este o legătură sau $-CH_2-$. Intr-o altă variantă de
realizare, Z^4 este $-CH_2-$. Intr-o altă variantă de realizare, Z^4 este o legătură.

Intr-o altă variantă de realizare, Y^1 și Y^2 sunt fiecare independent hidrogen, metil sau
30 trifluorometil.

Intr-o altă variantă de realizare, R^1 este substituit cu un halogen. Intr-o altă variantă de
realizare, R^1 este 4-fluorofenil sau 2-fluorofenil.

Intr-o altă variantă de realizare, R^1 este fenil. Intr-o altă variantă de realizare, R^1 este
piridinil.

35 Intr-o altă variantă de realizare, R^1 este substituit cu cel puțin un halogen.

Intr-o altă variantă de realizare, R^1 este substituit cu un halogen. Intr-o altă variantă de
realizare, R^1 este 4-fluorofenil sau 2-fluorofenil.

Intr-o altă variantă de realizare, R^1 este substituit cu doi halogeni. Intr-o altă variantă de
realizare, R^1 este 2,4-difluorofenil, 2,3-difluorofenil, 2,6-difluorofenil, 3-fluoro-4-clorofenil,
40 3,4-difluorofenil, 2-fluoro-4-clorofenil sau 3,5-difluorofenil. În încă o altă variantă de realizare, R^1
este 2,4-difluorofenil.

Intr-o altă variantă de realizare, R^1 este substituit cu trei halogeni. Intr-o altă variantă de
realizare, R^1 este 2,4,6-trifluorofenil sau 2,3,4-trifluorofenil. În încă o altă variantă de realizare, R^1
este 2,4,6-trifluorofenil.

45 Intr-o altă variantă de realizare, R^1 este 3-trifluorometil-4-fluorofenil sau
2-ciclopropoxi-4-fluorofenil.

Intr-o variantă de realizare, invenția se referă la o compoziție farmaceutică care conține
un compus cu oricare dintre Formulele (I), (II-A), (II-B), (II-C), (III-A), (III-B), (III-C), (III-D),
(III-E), (III-F), (III-G), (III-H), (IV-AA), (IV-AB), (IV-AC), (IV-AD), (IV-AE), (IV-AF),
50 (IV-AG), (IV-AH), (IV-BA), (IV-BB), (IV-BC), (IV-BD), (IV-BE), (IV-BF), (IV-BG) și
(IV-BH), astfel cum s-a arătat mai sus, sau un stereoisomer sau sare acceptabilă farmaceutic a
acestuia, și un purtător, diluant sau excipient acceptabil farmaceutic.

O altă variantă de realizare în dezvoltare se descrie utilizarea unui compus cu oricare
dintre Formulele (I), (II-A), (II-B), (II-C), (III-A), (III-B), (III-C), (III-D), (III-E), (III-F), (III-G),
55 (III-H), (IV-AA), (IV-AB), (IV-AC), (IV-AD), (IV-AE), (IV-AF), (IV-AG), (IV-AH), (IV-BA), (IV-BB),
(IV-BC), (IV-BD), (IV-BE), (IV-BF), (IV-BG) și (IV-BH), sau o compoziție
farmaceutică a acestuia, astfel cum s-a arătat mai sus, în tratamentul unei infecții HIV la un om
care are sau cu riscul de a avea infecția. O altă variantă de realizare în dezvoltare descrie utilizarea
unui compus cu oricare dintre Formulele (I), (II-A), (II-B), (II-C), (III-A), (III-B), (III-C), (III-D),
60 (III-E), (III-F), (III-G), (III-H), (IV-AA), (IV-AB), (IV-AC), (IV-AD), (IV-AE), (IV-AF), (IV-AG),
(IV-AH), (IV-BA), (IV-BB), (IV-BC), (IV-BD), (IV-BE), (IV-BF), (IV-BG) și (IV-BH),

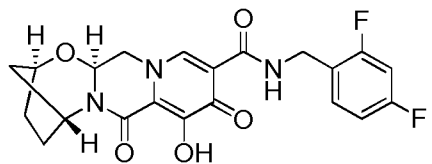
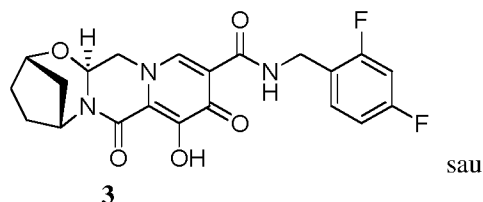
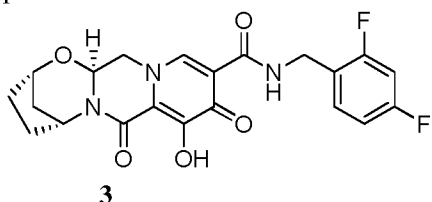
sau o compoziție farmaceutică a acestuia, astfel cum s-a arătat mai sus, în tratamentul sau prvenirea unei infecții HIV la un om care are sau cu riscul de a avea infecția.

Intr-o altă variantă de realizare în dezvoltare se descrie utilizarea în terapia medicală a unui compus cu oricare dintre formulele (I), (II-A), (II-B), (II-C), (III-A), (III-B), (III-C), (III-D), (III-E), (III-F), (III-G), (III-H), (IV-AA), (IV-AB), (IV-AC), (IV-AD), (IV-AE), (IV-AF), (IV-AG), (IV-AH), (IV-BA), (IV-BB), (IV-BC), (IV-BD), (IV-BE), (IV-BF), (IV-BG) și (IV-BH), astfel cum s-a arătat mai sus, sau o compoziție farmaceutică a acestuia.

Intr-o altă variantă de realizare, în dezvoltare se descrie utilizarea unui compus cu oricare dintre Formulele (I), (II-A), (II-B), (II-C), (III-A), (III-B), (III-C), (III-D), (III-E), (III-F), (III-G), (III-H), (IV-AA), (IV-AB), (IV-AC), (IV-AD), (IV-AE), (IV-AF), (IV-AG), (IV-AH), (IV-BA), (IV-BB), (IV-BC), (IV-BD), (IV-BE), (IV-BF), (IV-BG) și (IV-BH), astfel cum s-a arătat mai sus, sau o compoziție farmaceutică a acestuia, în tratamentul terapeutic al unei infecții HIV. Într-o altă variantă de realizare, în dezvoltare se descrie utilizarea unui compus cu oricare dintre Formulele (I), (II-A), (II-B), (II-C), (III-A), (III-B), (III-C), (III-D), (III-E), (III-F), (III-G), (III-H), (IV-AA), (IV-AB), (IV-AC), (IV-AD), (IV-AE), (IV-AF), (IV-AG), (IV-AH), (IV-BA), (IV-BB), (IV-BC), (IV-BD), (IV-BE), (IV-BF), (IV-BG) și (IV-BH), astfel cum s-a arătat mai sus, sau o compoziție farmaceutică a acestuia, în tratamentul profilactic sau terapeutic al unei infecții HIV.

Se înțelege că orice variantă de realizare a compușilor cu Formulele (I), (II-A), (II-B), (II-C), (III-A), (III-B), (III-C), (III-D), (III-E), (III-F), (III-G), (III-H), (IV-AA), (IV-AB), (IV-AC), (IV-AD), (IV-AE), (IV-AF), (IV-AG), (IV-AH), (IV-BA), (IV-BB), (IV-BC), (IV-BD), (IV-BE), (IV-BF), (IV-BG) și (IV-BH), astfel cum este prezentat mai sus, precum și orice substituent specific prezentat în prezentul document pentru o grupare R^1 , R^a , X, W, Y^1 , Y^2 , L, Z^1 , Z^2 , Z^3 sau Z^4 în compușii cu Formulele (I), (II-A), (II-B), (II-C), (III-A), (III-B), (III-C), (III-D), (III-E), (III-F), (III-G), (III-H), (IV-AA), (IV-AB), (IV-AC), (IV-AD), (IV-AE), (IV-AF), (IV-AG), (IV-AH), (IV-BA), (IV-BB), (IV-BC), (IV-BD), (IV-BE), (IV-BF), (IV-BG) și (IV-BH), astfel cum este prezentat mai sus, pot fi combinate în mod independent cu alte variante de realizare și/sau substituenți ai compușilor cu Formulele (I), (II-A), (II-B), (II-C), (III-A), (III-B), (III-C), (III-D), (III-E), (III-F), (III-G), (III-H), (IV-AA), (IV-AB), (IV-AC), (IV-AD), (IV-AE), (IV-AF), (IV-AG), (IV-AH), (IV-BA), (IV-BB), (IV-BC), (IV-BD), (IV-BE), (IV-BF), (IV-BG) și (IV-BH), pentru a forma variante de realizare ale dezvoltării.

După cum un specialist în domeniu va aprecia, compușii cu Formulele (I), (II-A), (II-B), (II-C), (III-A), (III-B), (III-C), (III-D), (III-E), (III-F), (III-G), (III-H), (IV-AA), (IV-AB), (IV-AC), (IV-AD), (IV-AE), (IV-AF), (IV-AG), (IV-AH), (IV-BA), (IV-BB), (IV-BC), (IV-BD), (IV-BE), (IV-BF), (IV-BG) și (IV-BH), în care Z^1 și Z^2 sau Z^1 și Z^3 , luați împreună, formează -L pot fi prezentați în mai multe moduri diferite. De exemplu, Compusul 3 din Exemplul 3 poate fi prezentat ca:



40 **3**

Compoziții farmaceutice

În scopul administrării, în anumite variante de realizare, compușii descriși în prezentul document sunt administrați ca un produs chimic brut sau sunt formulați ca compoziții farmaceutice. Compozițiile farmaceutice descrise în prezentul document includ un compus cu Formula (I) și unul sau mai mulți dintre: un purtător, diluant sau excipient acceptabil farmaceutic. Compusul cu Formula (I) este prezent în compoziție într-o cantitate care este eficientă pentru tratarea unei anumite boli sau stări de interes. Activitatea compușilor cu Formula (I) poate fi determinată de un specialist în domeniu, de exemplu, astfel cum este descris în Exemplele de mai

j os. Concentrațiile și dozele adecvate pot fi ușor determinate de un specialist în domeniu. În anumite variante de realizare, un compus cu Formula (I) este prezent în compoziția farmaceutică într-o cantitate de la aproximativ 25 mg până la aproximativ 500 mg. În anumite variante de realizare, un compus cu Formula (I) este prezent în compoziția farmaceutică într-o cantitate de aproximativ 100 mg până la aproximativ 300 mg. În anumite variante de realizare, un compus cu Formula (I) este prezent în compoziția farmaceutică într-o cantitate de aproximativ 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg sau aproximativ 500 mg.

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

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

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

Terapia combinată

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

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

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

În variantele de realizare menționate mai sus, agentul terapeutic suplimentar poate fi un agent anti-HIV. De exemplu, în unele variante de realizare, agentul terapeutic suplimentar este selectat dintr-un grup constând din inhibitori ai proteazei HIV, inhibitori non-nucleozidici ai revers-transcriptazei HIV, inhibitori nucleozidici ai revers-transcriptazei HIV, inhibitori nucleotidici ai revers-transcriptazei HIV, inhibitori ai integrazei HIV, inhibitori ai integrazei non site-ului necatalitic HIV (sau allosteric), inhibitori ai intrării (de exemplu, inhibitori ai CCR5, inhibitori ai gp41 (de exemplu, inhibitori ai fuziunii) și inhibitori ai legării CD4), inhibitori ai

CXCR4, inhibitori ai gp120, inhibitori ai G6PD și NADH-oxidazei, compusi care ținesc capsida HIV („inhibitori ai capsidei”; de exemplu, inhibitori ai polimerizării capsidei sau compusi de rupere a capsidei precum cei descriși în WO 2013/006738, US 2013/0165489, WO 2013/006792, amplificatori farmacocinetici, precum și alte medicamente pentru tratarea HIV, și combinații ale acestora. In variante de realizare suplimentare, agentul terapeutic suplimentar este selectat dintr-unul sau mai mulți dintre:

(1) inhibitori ai proteazei HIV selectați din grupul constând din amprenavir, atazanavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, nelfinavir, saquinavir, tipranavir, brecanavir, darunavir, TMC-126, TMC-114, mozenavir (DMP-450), JE-2147 (AG1776), L-756423, RO0334649, KNI-272, DPC-681, DPC-684, GW640385X, DG17, PPL-100, DG35 și AG 1859;

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

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

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

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

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

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

(8) inhibitorul CXCR4 AMD-070;

(9) inhibitorul intrării SP01A;

(10) inhibitorul gp120 BMS-488043;

(11) inhibitorul G6PD și NADH-oxidazei imunitin;

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

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

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

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

și combinații ale acestora

În anumite variante de realizare, un compus descris în prezentul document, sau o sare acceptabilă farmaceutică a acestuia, este combinat cu doi, trei, patru sau mai mulți agenți terapeutici suplimentari. În anumite variante de realizare, un compus descris în prezentul document, sau o sare acceptabilă farmaceutică a acestuia, este combinat cu doi agenți terapeutici suplimentari. În alte variante de realizare, un compus descris în prezentul document, sau o sare acceptabilă farmaceutică a acestuia, este combinat cu trei agenți terapeutici suplimentari. În alte variante de realizare, un compus descris în prezentul document, sau o sare acceptabilă farmaceutică a acestuia, este combinat cu patru agenți terapeutici suplimentari. Cei doi, trei, patru sau mai mulți agenți terapeutici suplimentari pot fi diferiți agenți terapeutici selectați din aceeași clasă de agenți terapeutici, sau ei pot fi selectați din diferite clase de agenți terapeutici. Într-o variantă de realizare specifică, un compus descris în prezentul document, sau o sare acceptabilă farmaceutică a acestuia, este combinat

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

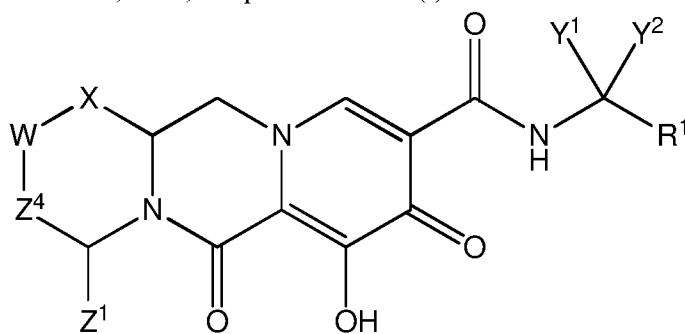
În anumite variante de realizare, atunci când un compus descris în prezentul document este combinat cu unul sau mai mulți agenți terapeutici suplimentari astfel cum s-a descris mai sus, componentele compoziției sunt administrate ca o schemă simultană sau secvențială. Când se administrează secvențial,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

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

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

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

Următoarele Exemple ilustrează diferite metode de obținere a compuşilor din această dezvăluire, adică, compus cu Formula (I):



(I)

în care R^1 , X , W , Y^1 , Y^2 , Z^1 , Z^2 sau Z^4 sunt astfel cum este definit mai sus. Se înțelege că un specialist în domeniu va fi capabil să obțină acești compuși prin metode similare sau prin combinarea altor metode cunoscute specialiștilor în domeniu. Se înțelege de asemenea că un specialist în domeniu va fi capabil să obțină, într-un mod similar celui descris mai jos, alți compuși cu Formula (I) neilustrați în mod specific mai jos utilizând componentele prime adecvate și modificând parametrii sintezei în funcție de necesități. În general, componentele prime pot fi obținute din surse cum ar fi Sigma Aldrich, Lancaster Synthesis, Inc., Maibridge, Matrix

Scientific, TCI și Fluorochem SUA, etc. sau sintetizate conform unor surse cunoscute specialiștilor în domeniu (vezi, de exemplu, Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 5th edition (Wiley, December 2000)), sau obținute astfel cum este descris în prezentul document.

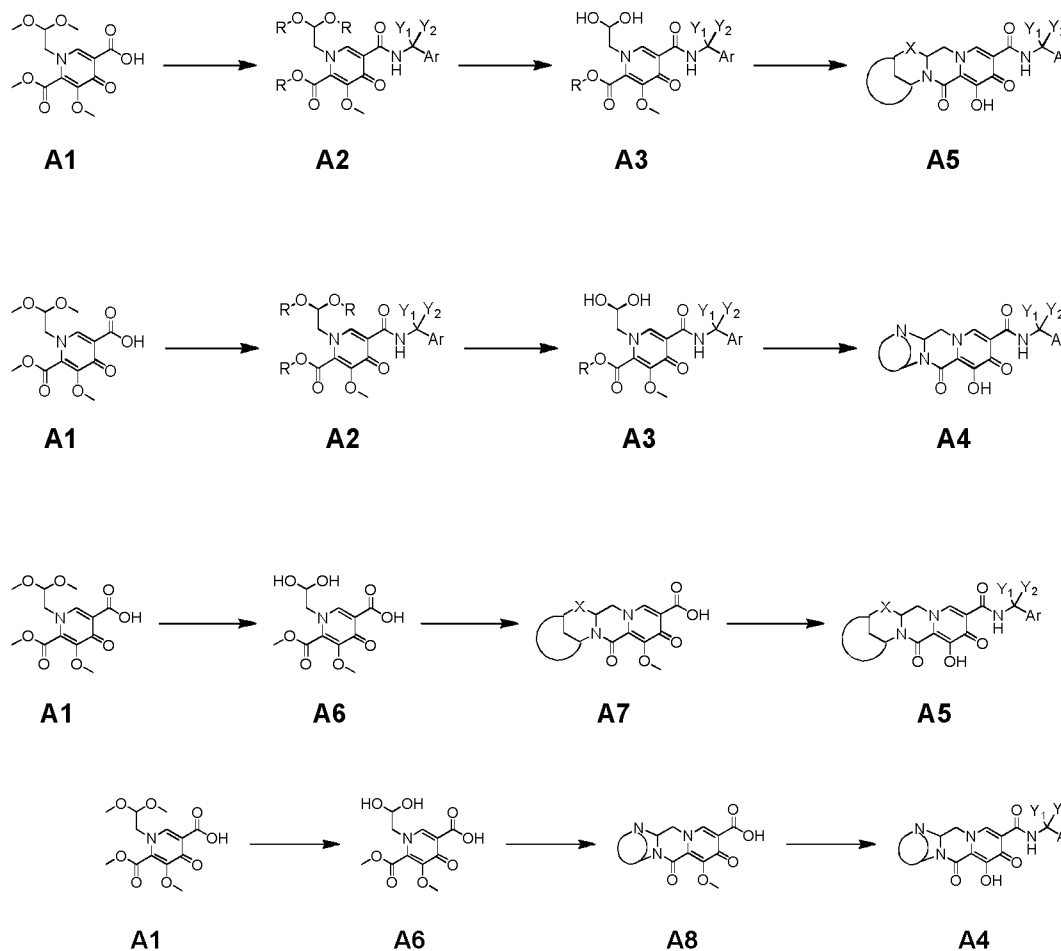
5 Următoarele exemple sunt furnizate pentru scopuri de ilustrare, nu limitare.

EXAMPLE

SCHEMELE DE SINTEZĂ GENERALE

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

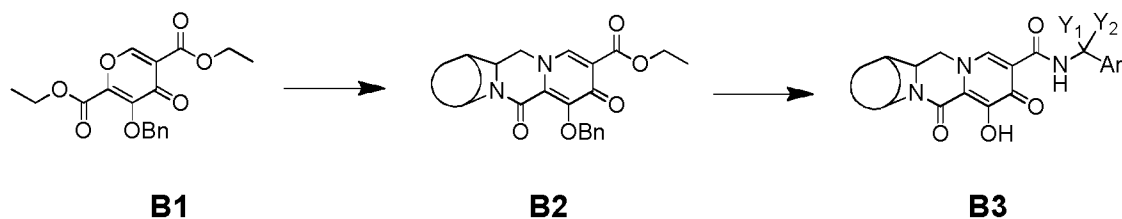
Schema 1



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

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

Schema 2



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

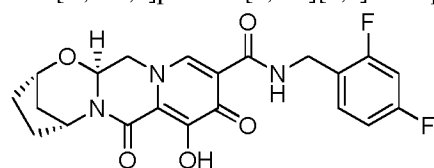
Compusul 42 este compusul invenției. Compușii rămași 1-41 și 43 - 103 sunt compuși ai dezvoltării.

COMPUȘI REPREZENTATIVI

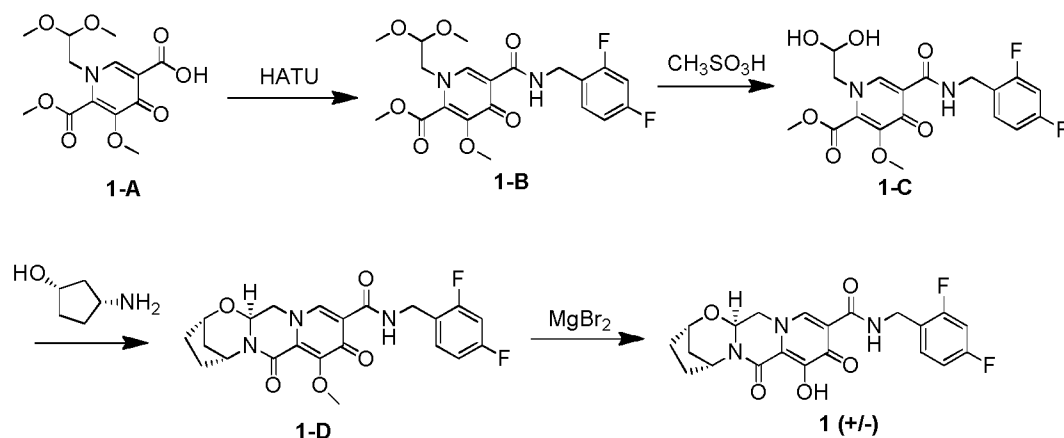
Exemplul 1

Obținerea Compusului 1

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



1 (+/-)



15 Etapa 1

Acid 1- (2,2-dimetoxietil)-5-metoxi-6-(metoxycarbonil)-4-oxo-1,4-dihidropiridina-3-carboxilic (**1-A**, 0,300 g, 0,95 mmol), obținută astfel cum este descris în WO 2011/119566, s-a evaporat o singură dată din toluen uscat, s-a suspendat în acetonitril (4 mL) și s-a tratat cu N,N-diizopropiletilamină (DIPEA) (0,329 mL, 1,90 mmol), 2,4-difluorbenzilamină (0,125 mL, 1,05 mmol) și HATU (0,433 g, 1,14 mmol). Amestecul de reacție s-a agitat timp de 10 minute și s-a concentrat. Reziduul s-a purificat prin cromatografie rapidă pe silicagel (10 până la 60% acetat de etil:diclormetan) pentru a obține compusul metil 5-(2,4-difluorobenzilcarbamoil)-1-(2,2-dimetoxietil)-3-metoxi-4-oxo-1,4-dihidropiridine-2-carboxilat, **1-B**. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,28 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,42 (dd, J = 15,4, 8,6 Hz, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,06 (m, 1H), 4,52 (m, 3H), 4,22 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,29 (d, 6H). CLSM-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₂₀H₂₃F₂N₂O₇: 441,15; depistat: 441,2.

Etapa 2

Metil 5-(2,4-difluorobenzilcarbamoil)-1-(2,2-dimetoxietil)-3-metoxi-4-oxo-1,4-dihidropiridin-2-carboxilat (**1-B**, 0,106 g, 0,24 mmol) în acetonitril (0,9 mL) și acid acetic (0,1 mL) s-a tratat cu acid metansulfonic (0,005 mL, 0,072 mmol), s-a sigilat cu un capac galben și s-a încălzit la 70°C. După 16 ore, amestecul s-a răcit pentru a produce o soluție brută de metil 5-(2,4-

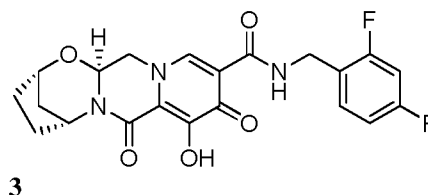
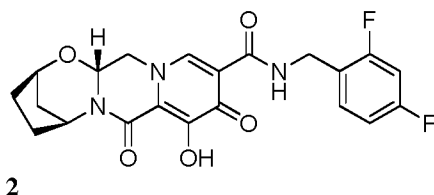
difluorobenzilcarbamoil)-1-(2,2-dihidroxietyl)-3-metoxi-4-oxo-1,4-dihidropiridin-2-carboxilat, **1-C**. **CLSM-IEP⁺** (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₁₈H₁₉F₂N₂O₇: 413,12; găsit: 413,1.

Etapele 3 și 4

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

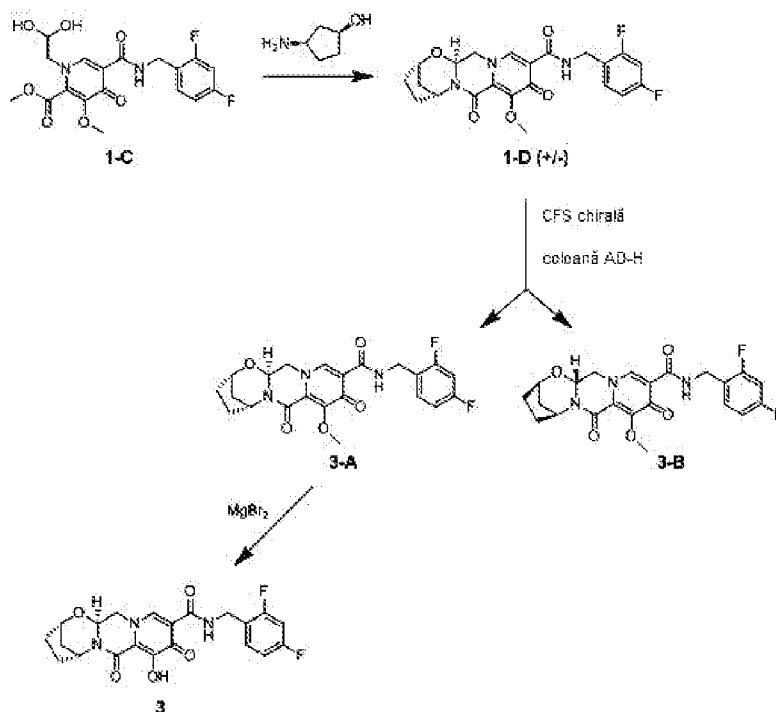
Exemplele 2 și 3

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



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

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



Metil 5-(2,4-difluorobenzilcarbamoyl)-1-(2,2-dihidroxietyl)-3-metoxi-4-oxo-1,4-dihidropiridin-2-carboxilat (**1-C**, 1,2 mmol în 5 mL de 9:1 acetonitril:acid acetic conținând 0,026 mL de acid metansulfonic) s-a tratat cu acetonitril (5,0 mL) și *cis*-3-aminociclopentanol (0,24 g, 2,4 mmol).

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

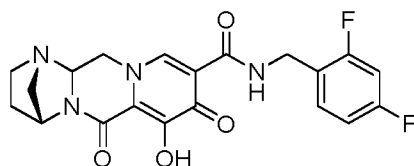
- Intermediarul **1-D** (270 mg) s-a separat prin CFS chirală pe o coloană Chiralpak AD-H de 50 mm utilizând 50% (1:1 metanol:acetonitril) în dioxid de carbon supercritic în calitate de eluent pentru a obține Intermediarul **3-A** (picul primei eluții) și **3-B** (picul i de-a doua eluții) în formă enantio-îmbogățită. Pentru **3-A**: **CLSM-IEP⁺** (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₂₂H₂₂F₂N₃O₅: 446,15; găsit: 446,2. Pentru **3-B**: **CLSM-IEP⁺** (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₂₂H₂₂F₂N₃O₅: 446,15; găsit: 446,2.

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

Exemplul 4

Obținerea Compusului 4

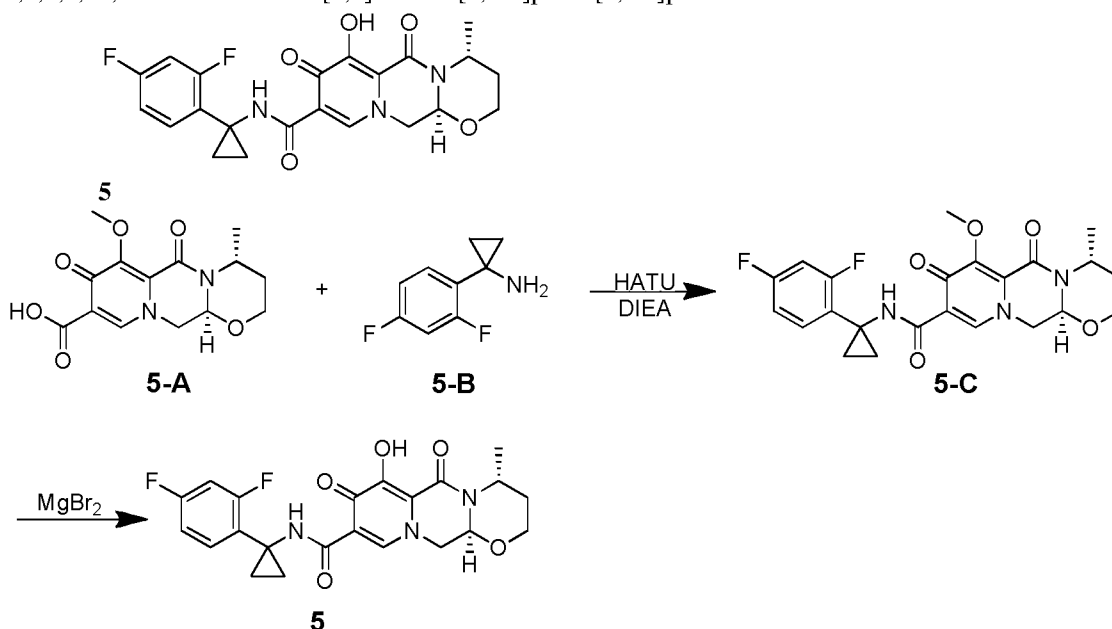
(1*S*,4*R*)-N-(2,4-difluorobenzil)-7-hidroxi-6,8-dioxo-3,4,6,8,12,12a-hexahidro-2*H*-1,4-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-*a*]pirimidin-9-carboxamidă

**4**

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

Exemplul 5**Obținerea Compusului 5**

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

**Etapă 1**

- Acid (4R,12aS)-7-metoxi-4-metil-6,8-dioxo-3,4,6,8,12,12a-hexahidro-2H-[1,3]oxazino[3,2-d]pirido[1,2-a]pirazin-9-carboxilic (Intermediarul **5-A**) a fost obținut într-o manieră similară cu acidul (3S,11aR)-6-metoxi-3-metil-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahidrooxazolo[3,2-d]pirido[1,2-a]pirazin-8-carboxilic conform descrierii din Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 5th edition (Wiley, December 2000), substituind (R)-3-aminobutan-1-olul cu (S)-2-aminopropan-1-olul. Sursa WO 2011/119566 este încorporată în întregime în prezentul document prin referință. O suspensie de Intermediar **5-A** (24,8 mg, 0,080 mmol), sare de HCl de 1-(2,4-difluorofenil)ciclopropanamină (**5-B**, 21,9 mg, 0,107 mmol) și HATU (48 mg, 0,126 mmol) în CH₂Cl₂ (2 mL) s-a agitat la temperatura ambiantă

cu adăugarea N,N-diizopropiletilaminei (DIPEA) (0,1 mL, 0,574 mmol). După 30 de minute, amestecul de reacție s-a diluat cu acetat de etil înainte de spălare cu 10% de soluție apoasă de acid citric (x1) și soluție apoasă saturată de NaHCO₃ (x1). După ce fracțiunile apoase s-au extras cu acetat de etil (x1), fracțiunile organice s-au combinat, s-au uscat (MgSO₄) și s-au concentrat. Reziduul s-a purificat prin CombiFlash (coloană 12 g) utilizând hexan, acetat de etil și 20% de metanol în acetat de etil pentru a se obține (4R,12aS)-N-(1-(2,4-difluorofenil)ciclopropil)-7-metoxi-4-metil-6,8-dioxo-3,4,6,8,12,12a-hexahidro-2H-[1,3]oxazino[3,2-d]pirido[1,2-a]pirazin-9-carboxamida, Intermediarul **5-C**. **CLSM-IEP⁺** (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₂₃H₂₄F₂N₃O₅: 460,17; găsit 460,2.

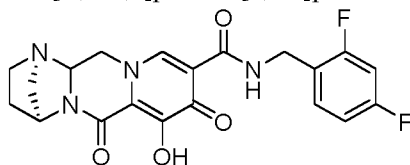
10 Etapa 2

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

Exemplul 6

25 Obținerea Compusului 6

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



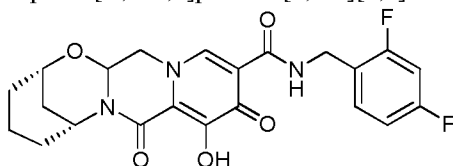
6

Metil 5-(2,4-difluorobenzilcarbamoil)-1-(2,2-dihidroxietyl)-3-metoxi-4-oxo-1,4-dihidropiridin-2-carboxilat (**1-C**, 0,100 g, 0,243 mmol), (S)-pirolidin-3-amină (0,043 mL, 0,485 mmol) și carbonat de potasiu (0,067 g, 0,485 mmol) s-au suspendat în acetonitril (1,9 mL) și acid acetic (0,1 mL) și s-au încălzit până la 90°C timp de 1,5 ore. După răcire, amestecul s-a tratat cu bromură de magneziu (0,090 g) și s-a încălzit până la 50°C timp de 30 de minute. După răcire, amestecul s-a repartizat între diclormetan și HCl 0,2 M. Stratul organic s-a separat și stratul apos s-a extras din nou cu diclormetan. Straturile organice combinate s-au uscat pe sulfat de sodiu (anhidru), s-au filtrat și s-au concentrat. Purificarea prin CLPI preparativă (25-50% acetonitril:apă, 0,1% TFA) a condus la obținerea Compusului **6**. **¹H-RMN** (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,33 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,48-7,32 (m, 1H), 7,31-7,15 (m, 1H), 7,14-6,97 (m, 1H), 4,86 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 4,62-4,54 (m, 1H), 4,52 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 4,01 (d, *J* = 13,0 Hz, 1H), 2,99-2,76 (m, 3H), 1,96-1,81 (m, 1H), 1,71-1,53 (m, 1H). **CLSM-IEP⁺** (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₂₀H₁₉F₂N₄O₄: 417,14; găsit: 417,2.

Exemplul 7

45 Obținerea Compusului 7

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



7

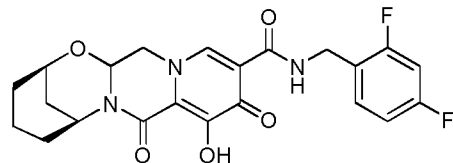
Metil 5-(2,4-difluorobenzilcarbamoil)-1-(2,2-dihidroxietyl)-3-metoxi-4-oxo-1,4-dihidropiridin-2-carboxilat (**1-C**, 0,050 g, 0,121 mmol), (1S,3R)-3-aminociclohexanol (0,028 g, 0,243 mmol) și carbonat de potasiu (0,034 g, 0,243 mmol) s-au suspendat în acetonitril (0,95 mL)

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

Exemplul 8

Obținerea Compusului 8

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



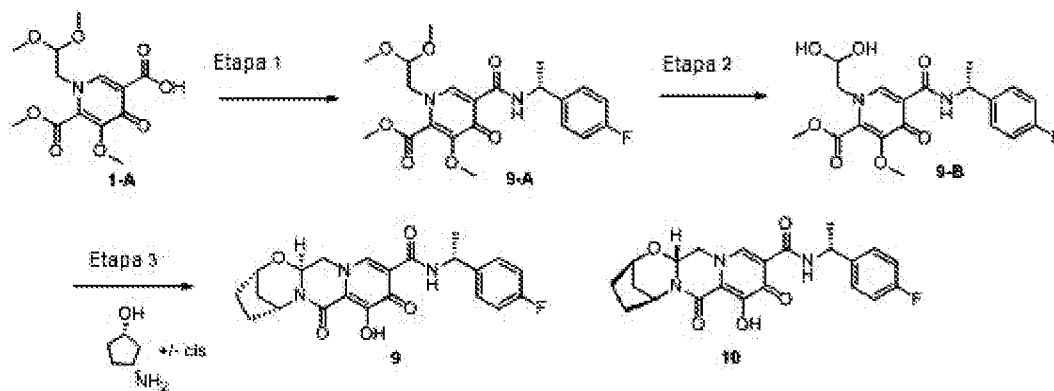
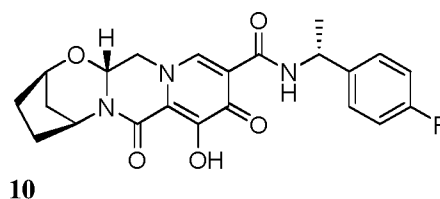
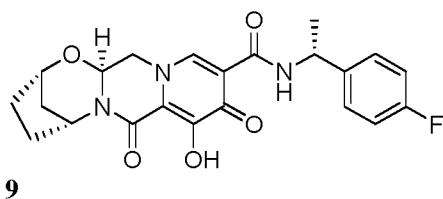
8

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

Exemplele 9 și 10

Obținerea Compușilor 9 și 10

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



Etapa 1

Acid 1-(2,2-dimetoxietil)-5-metoxi-6-(metoxicarbonil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxilic (**1-A**, 0,500 g, 1,59 mmol) s-a suspendat în acetonitril (6 mL) și tratat cu N,N-diizopropiletilamină (DIPEA) (0,550 mL, 3,17 mmol), (R)-1-(4-fluorofenil)etanamină (0,242 mg, 1,74 mmol) și HATU (0,661 g, 1,74 mmol). Amestecul de reacție s-a agitat timp de 2 ore și s-a repartizat între acetat de etil și apă. Stratul organic s-a separat și s-a spălat cu HCl (10% ap.), bicarbonat de sodiu (1M ap.), s-a uscat pe sulfat de sodiu, s-a filtrat și s-a concentrat pentru a se obține (R)-metil 1-(2,2-dimetoxietil)-5-(1-(4-fluorofenil)etilcarbamoi)-3-metoxi-4-oxo-1,4-dihidropiridin-2-carboxilat brut care s-a utilizat fără purificare în etapa următoare: **CLSM-IEP⁺** (m/z): $[M+H]^+$ calculat pentru $C_{21}H_{26}FN_2O_7$: 437,17; găsit: 437,1.

Etapa 2

(R)-metil 1-(2,2-dimetoxietil)-5-(1-(4-fluorofenil)etilcarbamoi)-3-metoxi-4-oxo-1,4-dihidropiridin-2-carboxilat s-a suspendat în acetonitril (5,7 mL) și acid acetic (0,6 mL) și s-a tratat cu acid metansulfonic (0,031 mL, 0,477 mmol). Amestecul s-a acoperit cu capac și s-a încălzit la 75°C. După 7 ore, amestecul s-a răcit și s-a utilizat fără purificare în etapa următoare: **CLSM-IEP⁺** (m/z): $[M+H]^+$ calculat pentru $C_{19}H_{22}FN_2O_7$: 409,14; găsit: 409,0.

Etapa 3

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

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

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

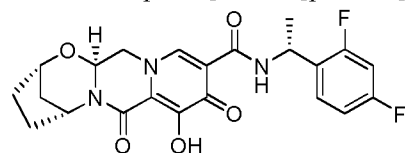
Pentru Compusul **9**: **CLSM-IEP⁺** (m/z): $[M+H]^+$ calculat pentru $C_{22}H_{23}FN_3O_5$: 428,16; găsit: 428,1. Timpul de retenție al CLPÎ chirale = 10,177 minute (Chiralpak AD-H, 150 x 4,6 mm, 1 mL/min EtOH). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,45 (s, 1H), 10,45 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H),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

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

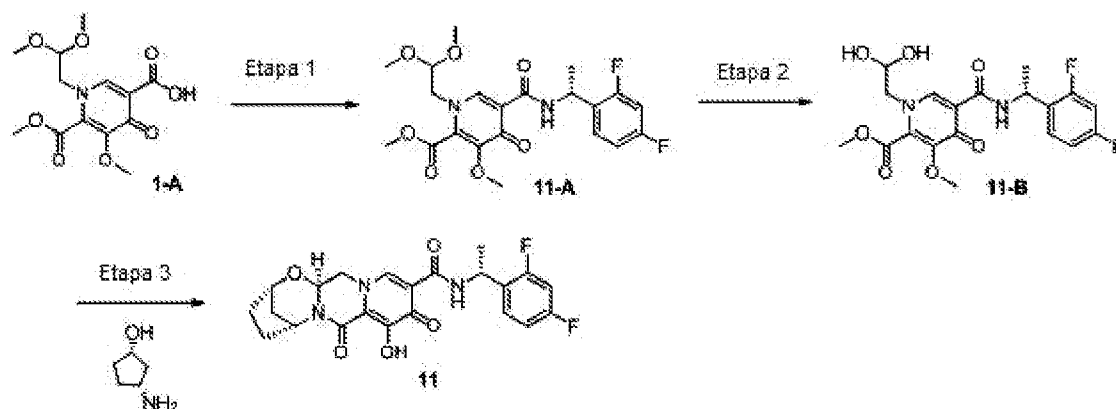
Exemplul 11

Obținerea Compusului 11

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



11

**Etapa 1**

Acid 1-(2,2-dimetoxietil)-5-metoxi-6-(metoxicarbonil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxilic (**1-A**, 0,315 g, 1,00 mmol) s-a suspendat în acetonitril (4 mL) și s-a tratat cu N,N-diizopropiletilamină (DIPEA) (0,348 mL, 2,00 mmol), sare de HCl de (R)-1-(2,4-difluorfenil)etanamină (0,213 mg, 1,10 mmol) și HATU (0,418 g, 1,10 mmol). Amestecul de reacție s-a agitat timp de 1 oră și s-a repartizat între diclormetan și HCl (10% ap.). Stratul organic s-a separat și s-a spălat cu bicarbonat de sodiu (1 M ap.), s-a uscat pe sulfat de sodiu, s-a filtrat și s-a concentrat pentru a se obține (R)-metil 5-(1-(2,4-difluorfenil)etilcarbamoil)-1-(2,2-dimetoxietil)-3-metoxi-4-oxo-1,4-dihidropiridin-2-carboxilat brut care s-a utilizat fără purificare în etapa următoare. **CLSM-IEP⁺** (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₂₁H₂₅F₂N₂O₇: 455,16; găsit: 455,1.

Etapa 2

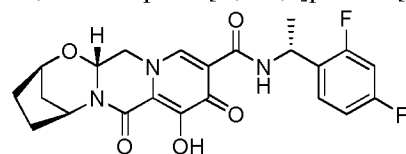
(R)-metil 5-(1-(2,4-difluorfenil)etilcarbamoil)-1-(2,2-dimetoxietil)-3-metoxi-4-oxo-1,4-dihidropiridin-2-carboxilat s-a suspendat în acetonitril (3,6 mL) și acid acetic (0,4 mL) și s-a tratat cu acid metansulfonic (0,020 mL). Amestecul s-a acoperit cu capac și s-a încălzit la 75°C. După 16 ore, amestecul brut s-a răcit și s-a utilizat fără purificare în etapa următoare. **CLSM-IEP⁺** (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₁₉H₂₁F₂N₂O₇: 427,13; găsit: 427,1.

Etapa 3

(R)-metil 5-(1-(2,4-difluorfenil)etilcarbamoil)-1-(2,2-dihidroxietyl)-3-metoxi-4-oxo-1,4-dihidropiridin-2-carboxilat (jumătate din amestecul brut din Etapa 2, cca 0,5 mmol) s-a diluat cu acetonitril (2,5 mL) și s-a tratat cu (1S,3R)-3-aminociclopentanol (0,110 g, 1,09 mmol) și carbonat de potasiu (0,069 g, 0,50 mmol). Amestecul s-a acoperit cu capac și s-a încălzit la 90°C. După 15 minute, amestecul de reacție s-a răcit și s-a adăugat bromură de magneziu (0,184 g). Amestecul de reacție s-a încălzit la 50°C. După 10 minute, amestecul s-a răcit și s-a tratat cu o porție suplimentară de bromură de magneziu (0,184 g). Amestecul de reacție s-a încălzit la 50°C și s-a agitat timp de 10 minute. După răcire, amestecul s-a repartizat între diclormetan și HCl (0,2 M ap.). Straturile s-au separat, iar stratul apos s-a extras din nou cu diclormetan. Straturile organice combinate s-au uscat pe sulfat de sodiu, s-au filtrat și s-au concentrat, Purificarea prin CLPI preparativă (30-60% acetonitril:apă, 0,1% TFA) a condus la obținerea Compusului dorit **11**. **CLSM-IEP⁺** (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₂₂H₂₂F₂N₃O₅: 446,15; găsit: 446,1. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,46 (s, 1H), 10,53 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,39 (q, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,29-7,12 (m, 1H), 7,13-6,93 (m, 1H), 5,44 (dd, *J* = 9,8, 4,2 Hz, 1H), 5,28 (p, *J* = 7,3, 6,8 Hz, 1H), 5,09 (s, 1H), 4,66 (dd, *J* = 13,2, 4,3 Hz, 1H), 4,59 (s, 1H), 3,99 (dd, *J* = 13,1, 9,6 Hz, 1H), 1,93 (s, 4H), 1,83 (d, *J* = 12,4 Hz, 1H), 1,56 (dt, *J* = 12,5, 2,9 Hz, 1H), 1,45 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H).

Exemplul 12**Obținerea Compusului 12**

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

**12**

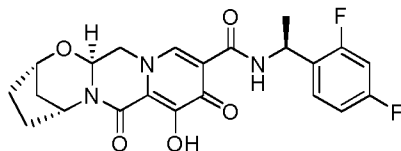
Compusul **12** a fost obținut într-o manieră similară cu compusul **11** utilizând (1R,3S)-3-aminociclopentanol în loc de (1S,3R)-3-aminociclopentanol. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,43 (s, 1H), 10,52 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,39 (q, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,28-7,12 (m, 1H),

7,11-6,97 (m, 1H), 5,41 (dd, $J = 10,0, 4,0$ Hz, 1H), 5,35-5,20 (m, 1H), 5,08 (s, 1H), 4,65 (dd, $J = 13,1, 3,8$ Hz, 1H), 4,58 (s, 1H), 4,01 (dd, $J = 12,8, 9,5$ Hz, 1H), 1,92 (s, 4H), 1,83 (d, $J = 11,5$ Hz, 1 H), 1,61-1,51 (m, 1H), 1,44 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H). **CLSM-IEP⁺** (m/z): $[M+H]^+$ calculat pentru $C_{22}H_{22}F_2N_3O_5$: 446,15; găsit: 446,1.

5

Exemplul 13**Obținerea Compusului 13**

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



10

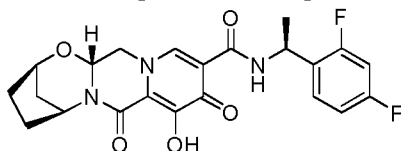
13

Compusul **13** a fost obținut într-o manieră similară cu compusul **11** utilizand (S)-1-(2,4-difluorofenil)etanamină în loc de (R)-1-(2,4-difluorofenil)etanamină și utilizând numai o singură porție de bromură de magneziu (0,184 g). **¹H-RMN** (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,44 (s, 1H), 10,53 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,39 (q, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,32-7,14 (m, 1H), 7,05 (t, $J = 9,1$ Hz, 1H), 5,42 (dd, $J = 9,5, 4,2$ Hz, 1H), 5,29 (p, $J = 6,9$ Hz, 1H), 5,09 (s, 1H), 4,65 (dd, $J = 12,9, 4,3$ Hz, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,02 (dd, $J = 12,6, 9,8$ Hz, 1H), 1,92 (s, 4H), 1,83 (d, $J = 12,1$ Hz, 1H), 1,61-1,52 (m, 1H), 1,44 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H). **CLSM-IEP⁺** (m/z): $[M+H]^+$ calculat pentru $C_{22}H_{22}F_2N_3O_5$: 446,15; găsit: 446,2.

15

Exemplul 14**Obținerea Compusului 14**

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



20

14

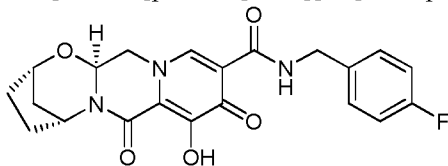
Compusul **14** a fost obținut într-o manieră similară cu compusul **11** utilizand (S)-1-(2,4-difluorofenil)etanamină în loc de (R)-1-(2,4-difluorofenil)etanamină și utilizând (1R,3S)-3-aminociclopentanol în loc de (1S,3R)-3-aminociclopentanol. **¹H-RMN** (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,46 (s, 1H), 10,53 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,39 (q, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,28-7,14 (m, 1H), 7,05 (t, $J = 8,5$ Hz, 1H), 5,44 (dd, $J = 9,8, 3,8$ Hz, 1H), 5,28 (p, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,09 (s, 1H), 4,66 (dd, $J = 12,9, 4,0$ Hz, 1H), 4,59 (s, 1H), 3,99 (dd, $J = 12,5, 9,6$ Hz, 1H), 1,93 (s, 4H), 1,83 (d, $J = 12,6$ Hz, 1H), 1,56 (dt, $J = 13,0, 3,3$ Hz, 1H), 1,45 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H). **CLSM-IEP⁺** (m/z): $[M+H]^+$ calculat pentru $C_{22}H_{22}F_2N_3O_5$: 446,15; găsit: 446,1.

25

30

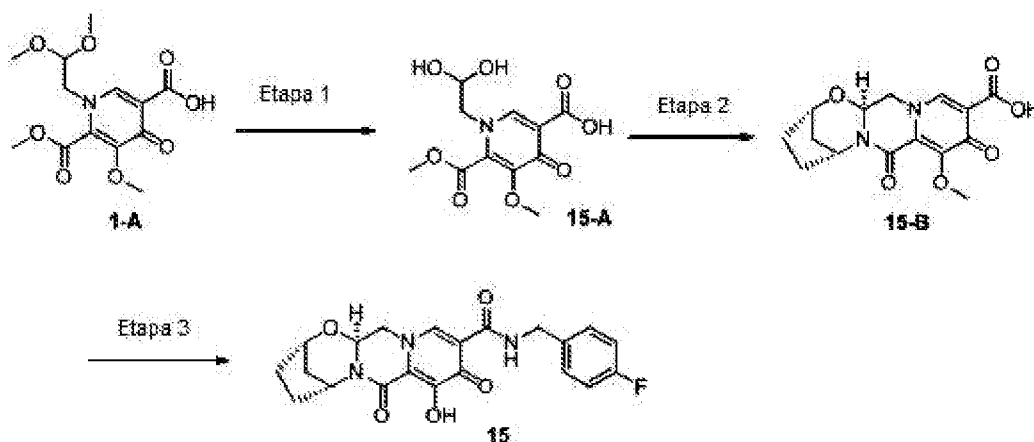
Exemplul 15**Obținerea Compusului 15**

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



35

15

**Etapa 1**

Acid 1-(2,2-dimetoxietil)-5-metoxi-6-(metoxycarbonil)-4-oxo-1,4-dihidropiridina-3-carboxilic (**1-A**, 3,15 g, 10,0 mmol) suspendat în acetonitril (36 mL) și acid acetic (4 mL) s-a tratat cu acid metansulfonic (0,195 mL). Amestecul s-a încălzit la 75°C. După 7 ore, amestecul brut s-a răcit și menținut la -10°C timp de trei zile. Amestecul brut s-a reîncălzit la 75°C timp de 2 ore, s-a răcit și s-a utilizat fără purificare în etapa următoare. **CLSM-IEP⁺** (m/z): $[M+H]^+$ calculat pentru $C_{19}H_{21}F_2N_2O_7$: 288,07; găsit: 288,1.

Etapa 2

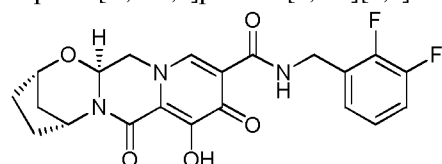
Acid 1-(2,2-dihidroxietyl)-5-metoxi-6-(metoxycarbonil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxilic brut (16,8 mL de amestec brut din Etapa 1, aprox. 4 mmol) s-a combinat cu (1S,3R)-3-aminociclopentanol (0,809 g, 8 mmol), s-a diluat cu acetonitril (16,8 mL) și s-a tratat cu carbonat de potasiu (0,553 g, 4 mmol). Amestecul de reacție s-a încălzit la 85°C, s-a agitat timp de 15 minute, s-a răcit la temperatura ambiantă și s-a agitat încă 16 ore. HCl (50 mL, 0,2M ap.) s-a adăugat și soluția limpede de culoare galbenă s-a extras de trei ori cu diclormetan. Substanțele organice combinate s-au uscat pe sulfat de sodiu, s-au filtrat și s-au concentrat până la un solid galben. Acest material brut s-a precipitat din diclormetan/hexan pentru a se obține intermediarul dorit **15-B** ca o pulbere de culoare bej-deschis. **¹H RMN** (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,72 (s, 1H), 5,42 (dd, $J = 9,6, 4,1$ Hz, 1H), 5,09 (s, 1H), 4,72 (dd, $J = 13,0, 3,7$ Hz, 1H), 4,57 (s, 1H), 4,09 (dd, $J = 12,5, 9,6$ Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 1,92 (s, 3H), 1,78 (m, 2H), 1,62-1,47 (m, 1H). **CLSM-IEP⁺** (m/z): $[M+H]^+$ calculat pentru $C_{15}H_{17}N_2O_6$: 321,11; găsit: 321,2.

Etapa 3

Intermediar **15-B** (0,040 g, 0,125 mmol) și (4-fluorofenil)metanamină (0,017 g, 0,137 mmol) s-au suspendat în acetonitril (1 mL) și s-au tratat cu N,N-diizopropiletilamină (DIPEA) (0,033 mL, 0,187 mmol) și HATU (0,052 g, 0,137 mmol). După agitare timp de 30 de minute, amestecul de reacție s-a tratat cu bromură de magneziu (0,046 g, 0,25 mmol) și s-a încălzit la 50°C. După 10 minute, amestecul de reacție s-a răcit și s-a tratat cu HCl (2 mL, 10% sol. ap.). După câteva minute, precipitatul s-a filtrat și s-a spălat cu HCl (10% sol. ap.) și apă. Purificarea prin CLPÎ preparativă a precipitatului (20-65% acetonitril:apă, 0,1% TFA) a condus la obținerea Compusului dorit **15**. **¹H-RMN** (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,44 (s, 1H), 10,36 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,37-7,28 (m, 2H), 7,19-7,09 (m, 2H), 5,43 (dd, $J = 9,6, 4,0$ Hz, 1H), 5,08 (s, 1H), 4,68 (dd, $J = 12,8, 4,1$ Hz, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,58-4,42 (m, 3H), 4,02 (dd, $J = 12,7, 9,6$ Hz, 1H), 1,92 (s, 5H), 1,83 (d, $J = 12,2$ Hz, 1H), 1,56 (dt, $J = 12,0, 3,4$ Hz, 1H). **CLSM-IEP⁺** (m/z): $[M+H]^+$ calculat pentru $C_{21}H_{21}FN_3O_5$: 414,15; găsit: 414,2.

Exemplul 16**Obținerea Compusului 16**

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

**16**

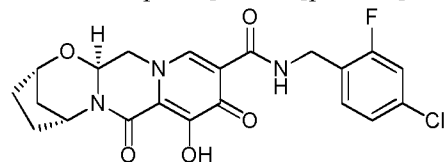
Compusul **16** a fost obținut într-o manieră similară cu compusul **15** utilizând (2,3-difluorofenil)metanamină în loc de (4-fluorofenil)metanamină. **¹H-RMN** (400 MHz, DMSO- d_6) δ

12,46 (s, 1H), 10,41 (t, $J = 6,1$ Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,43-7,25 (m, 1H), 7,25-7,05 (m, 2H), 5,44 (dd, $J = 9,5, 3,9$ Hz, 1H), 5,09 (s, 1H), 4,68 (dd, $J = 12,8, 4,0$ Hz, 1H), 4,65-4,53 (m, 3H), 4,02 (dd, $J = 12,7, 9,8$ Hz, 1H), 3,56 (s, 1H), 1,93 (s, 4H), 1,83 (d, $J = 11,9$ Hz, 1H), 1,57 (dt, $J = 11,5, 3,0$ Hz, 1H). **CLSM-IEP⁺** (m/z): $[M+H]^+$ calculat pentru $C_{21}H_{20}F_2N_3O_5$: 432,14; găsit: 432,2.

5 Exemplul 17

Obținerea Compusului 17

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



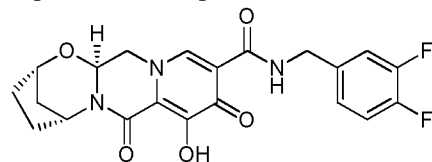
10 17

Compusul **17** a fost obținut într-o manieră similară cu compusul **15** utilizând (4-cloro-2-fluorfenil)metanamină în loc de (4-fluorofenil)metanamină. **¹H-RMN** (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,46 (s, 1H), 10,45-10,29 (m, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,42 (dd, $J = 10,0, 2,0$ Hz, 1H), 7,33 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,26 (dd, $J = 8,4, 1,8$ Hz, 1H), 5,50-5,38 (m, 1H), 5,09 (s, 1H), 4,68 (dd, $J = 13,0, 4,0$ Hz, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,54 (m, 2H), 4,02 (dd, $J = 12,8, 9,7$ Hz, 1H), 1,93 (s, 4H), 1,83 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 1,57 (dt, $J = 11,9, 3,4$ Hz, 1H). **CLSM-IEP⁺** (m/z): $[M+H]^+$ calculat pentru $C_{21}H_{20}ClF_2N_3O_5$: 448,11; găsit: 448,2.

15 Exemplul 18

Obținerea Compusului 18

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



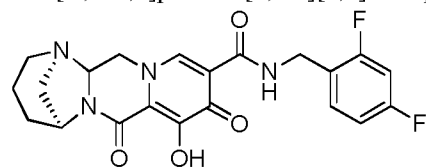
20 18

Compusul **18** a fost obținut într-o manieră similară cu compusul **15** utilizând (3,4-difluorofenil)metanamină în loc de (4-fluorofenil)metanamină. **¹H-RMN** (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,46 (s, 1H), 10,51-10,27 (m, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,50-7,23 (m, 2H), 7,23-7,03 (m, 1H), 5,44 (dd, $J = 9,5, 3,6$ Hz, 1H), 5,09 (s, 1H), 4,75-4,63 (m, 1H), 4,60 (s, 1H), 4,57-4,44 (m, 2H), 4,02 (dd, $J = 12,6, 9,8$ Hz, 1H), 1,93 (s, 4H), 1,83 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 1,57 (dt, $J = 12,0, 3,4$ Hz, 1H). **CLSM-IEP⁺** (m/z): $[M+H]^+$ calculat pentru $C_{21}H_{20}F_2N_3O_5$: 432,14; găsit: 432,2.

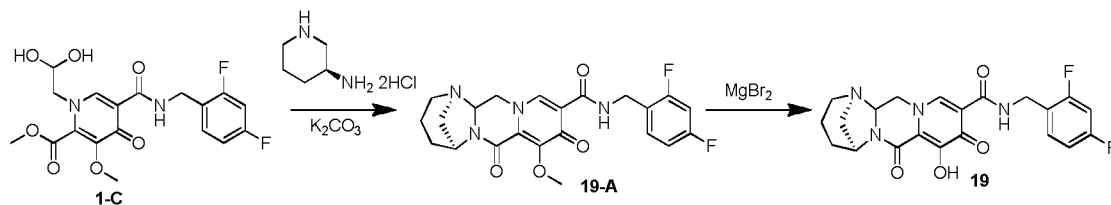
25 Exemplul 19

Obținerea Compusului 19

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



30 19



35 Etapele 1 și 2

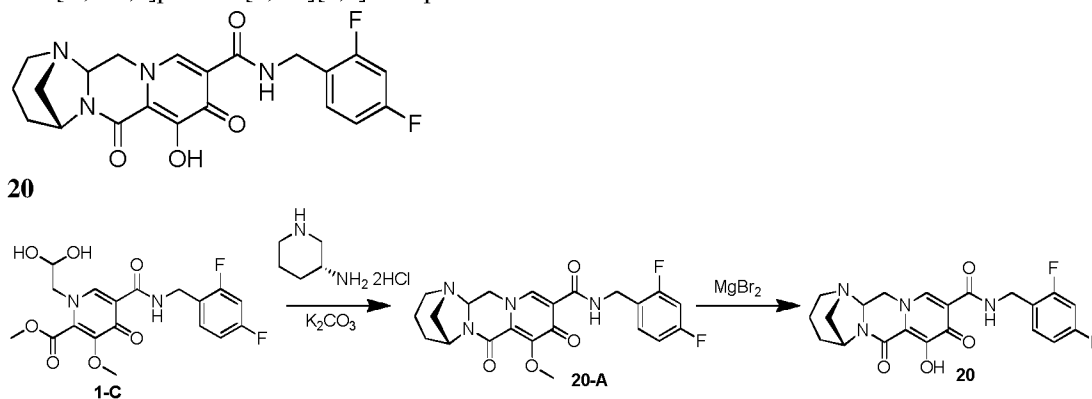
Metil

5-(2,4-difluorobenzilcarbamoi)-1-(2,2-dihidroxietyl)-3-metoxi-4-oxo-1,4-dihidropiridin-2-carboxilat (**1-C**, 97,5 mg, 0,236 mmol) s-a tratat cu acetonitril (1,9 mL), acid acetic (0,1 mL), carbonat de potasiu (145 mg, 1,05 mmol) și (S)-piperidin-3-amină (82 mg, 0,472 mmol). Amestecul de reacție s-a sigilat și s-a încălzit la 90°C. După 60 de minute, amestecul de

reacție s-a răcit și s-a repartizat între soluție de sare și diclormetan. Faza apoasă s-a extras de trei ori în diclormetan și fazele organice combinate s-au combinat, s-au uscat pe MgSO_4 , s-au filtrat și s-au concentrat. Produsul brut s-a dizolvat în acetonitril (2 mL) și bromură de magneziu (89,1 mg, 0,48 mmol) s-a adăugat. Amestecul s-a resigilat și s-a încălzit la 50°C . După 90 de minute, amestecul de reacție s-a stins cu ~5 mL de HCl 0,2M (ap.), pH-ul s-a ajustat la ~10, s-a diluat cu soluție de sare și s-a extras de trei ori în DCM. Purificarea CLPÎ (acetonitril:apă, 0,1% TFA) a condus la obținerea Compusului **19**. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, Cloroform- d) δ 10,43 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,39-7,30 (m, 1H), 6,81 (q, $J = 8,1$ Hz, 2H), 4,89 (dd, $J = 11,6, 3,8$ Hz, 1H), 4,69 (s, 1H), 4,64 (d, $J = 5,8$ Hz, 2H), 4,26 (dd, $J = 12,6, 3,8$ Hz, 1H), 3,91 (t, $J = 12,1$ Hz, 1H), 3,20-3,10 (m, 2H), 3,06 (s, 2H), 2,14-2,02 (m, 1H), 1,96-1,81 (m, 2H), 1,81-1,70 (m, 1H). **CLSM-IEP⁺** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculat pentru $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_4$: 431,15; găsit: 431,2.

Exemplul 20**Obținerea Compusului 20**

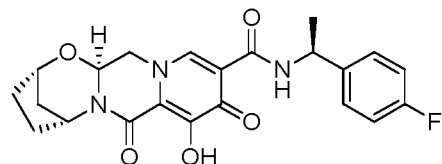
(1*S*,5*R*)-*N*-(2,4-difluorobenzil)-8-hidroxi-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-1,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-*a*][1,3]diazepin-10-carboxamidă

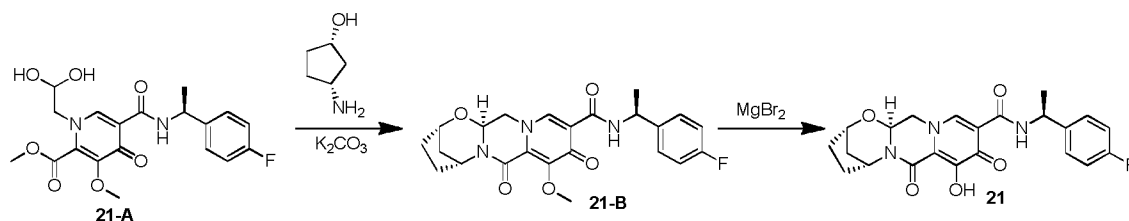
**Etapele 1 și 2**

Metil 5-(2,4-difluorobenzilcarbamoyl)-1-(2,2-dihidroxietyl)-3-metoxi-4-oxo-1,4-dihidropiridin-2-carboxilat (**1-C**, 103,3 mg, 0,25 mmol) s-a tratat cu acetonitril (1,9 mL), acid acetic (0,1 mL), carbonat de potasiu (159,8 mg, 1,16 mmol) și (R)-piperidin-3-amina (90 mg, 0,52 mmol). Amestecul de reacție s-a sigilat și s-a încălzit la 90°C . După 40 de minute, amestecul de reacție s-a răcit și s-a repartizat între soluție de sare și diclormetan. Faza apoasă s-a extras de trei ori în diclormetan și fazele organice combinate s-au combinat, s-au uscat pe MgSO_4 , s-au filtrat și s-au concentrat. Produsul brut s-a dizolvat în acetonitril (2 mL) și bromură de magneziu (96,5 mg, 0,52 mmol) s-a adăugat. Amestecul s-a resigilat și s-a încălzit la 50°C . După 80 de minute, amestecul de reacție s-a stins cu ~5 mL de HCl 0,2M (ap.), pH-ul s-a ajustat la ~10, s-a diluat cu soluție de sare și s-a extras de trei ori în DCM. Purificarea prin CLPÎ (acetonitril:apă, 0,1% TFA) a condus la obținerea Compusului **20**. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,35 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,45-7,33 (m, 1H), 7,29-7,18 (m, 1H), 7,05 (td, $J = 8,5, 2,4$ Hz, 1H), 5,06 (dd, $J = 11,4, 3,5$ Hz, 1H), 4,56-4,47 (m, 3H), 4,44 (s, 1H), 4,05 (t, $J = 11,8$ Hz, 1H), 3,07-2,89 (m, 4H), 1,85-1,73 (m, 3H), 1,54-1,46 (m, 1H). **CLSM-IEP⁺** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculat pentru $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_4$: 431,15; găsit: 431,2.

Exemplul 21**Obținerea Compusului 21**

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

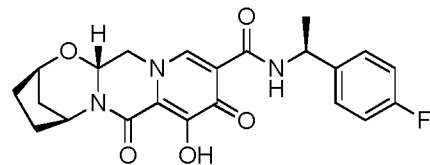
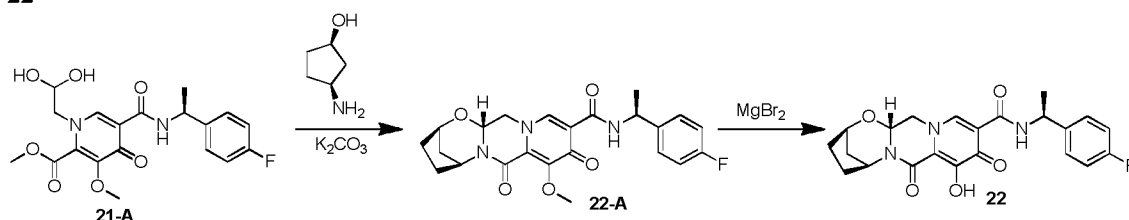


**Etapele 1 și 2**

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

Exemplul 22**Obținerea Compusului 22**

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

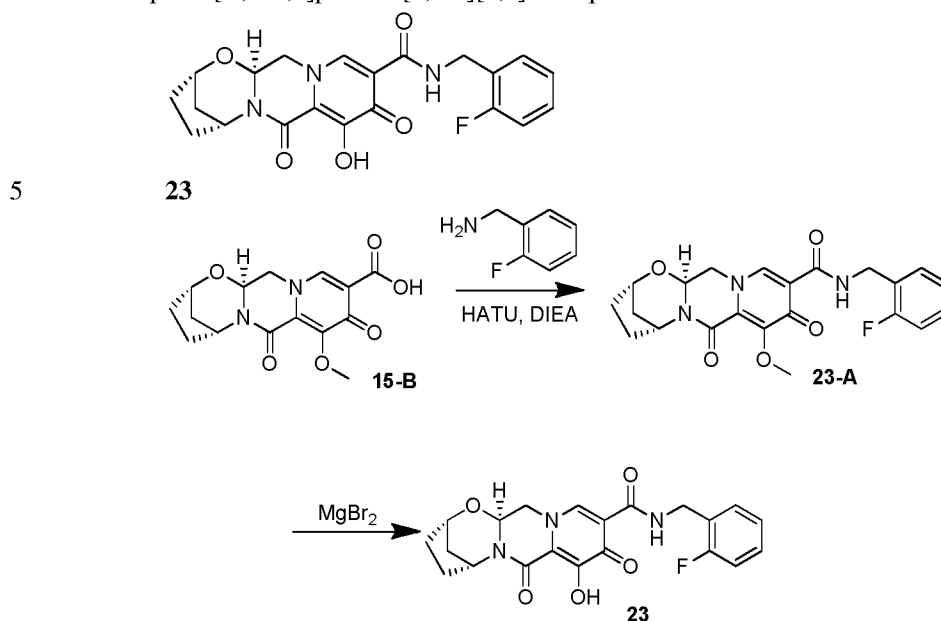
**22****Etapele 1 și 2**

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

Exemplul 23

Obținerea Compusului 23

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



Etapale 1 și 2

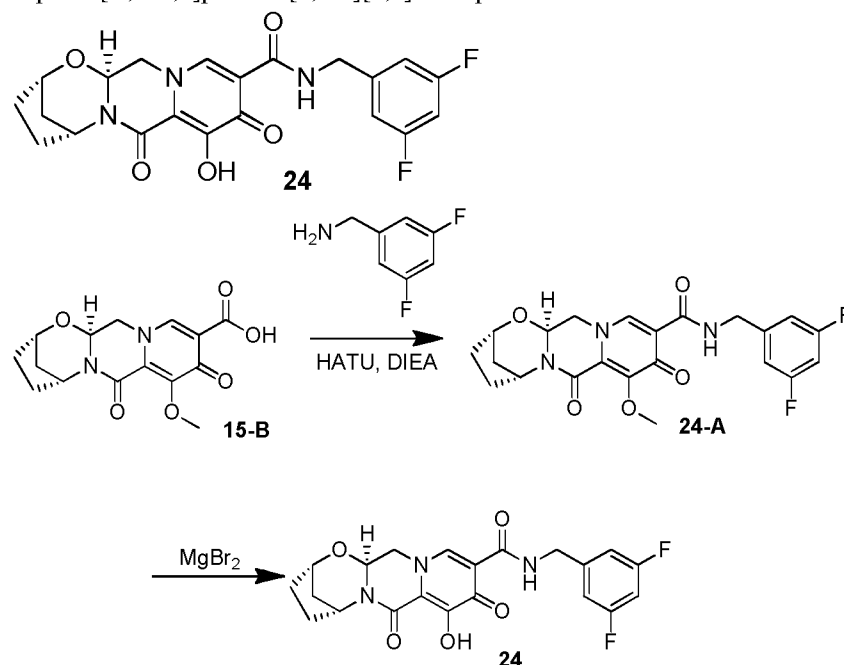
10 **15-B** (41 mg, 0,13 mmol) s-a tratat cu acetonitril (1 mL), (2-fluorofenil)metanamină (17 mg, 0,14 mmol), HATU (67 mg, 0,18 mmol) și N,N-diizopropiletilamină (DIPEA) (24 mg, 0,19 mmol). Amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei timp de o oră și bromură de magneziu (47 mg, 0,26 mmol) s-a adăugat. Amestecul s-a sigilat și s-a încălzit la 50°C. După 60 de minute, amestecul de reacție s-a stins cu HCl 0,2M (ap.), s-a diluat cu soluție de sare și s-a extras de trei ori în DCM. Purificarea prin CLPÎ (acetonitril:apă, 0,1% TFA) a condus la obținerea

15 Compusului **23**. **¹H-RMN** (400 MHz, Cloroform-d) δ 10,42 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,36 (t, *J* = 7,9 Hz, 1 H), 7,24-7,17 (m, 1H), 7,12-6,97 (m, 2H), 5,40-5,32 (m, 1H), 5,29 (t, *J* = 3,5 Hz, 1H), 4,67 (s, 3H), 4,28-4,20 (m, 1H), 4,06-3,95 (m, 1H), 2,20-1,96 (m, 4H), 1,95-1,84 (m, 1H), 1,59 (dt, *J* = 12,4, 3,3 Hz, 1H). **CLSM-IEP⁺** (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₂₁H₂₀FN₃O₅: 414,15; găsit: 414,2.

Exemplul 24

Obținerea Compusului 24

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



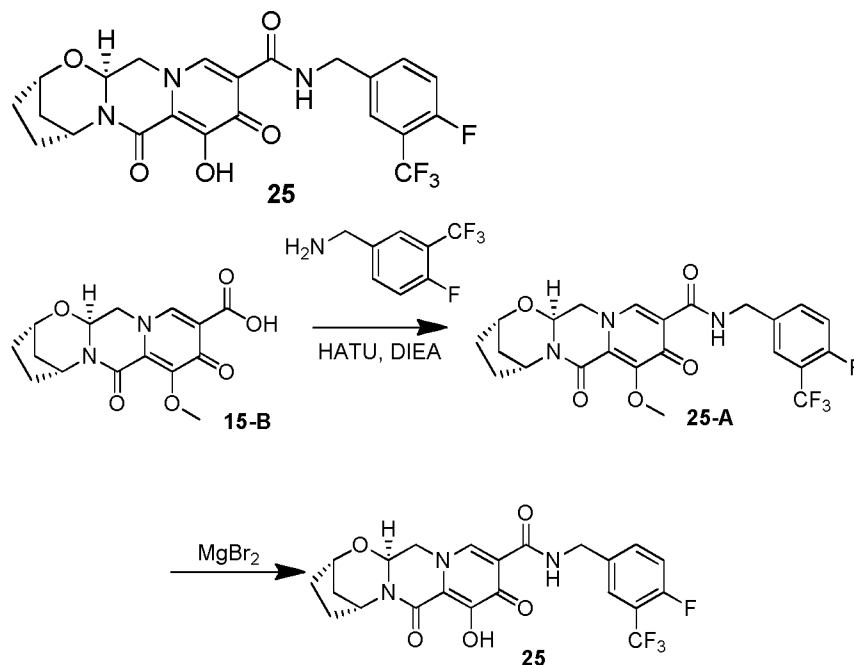
Etapele 1 și 2

15-B (44 mg, 0,14 mmol) s-a tratat cu acetonitril (1 mL), (3,5-difluorofenil)metanamină (32 mg, 0,23 mmol), HATU (54 mg, 0,14 mmol) și N,N-diizopropiletilamină (37 mg, 0,29 mmol). Amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei timp de o oră și s-a adăugat bromură de magneziu (57 mg, 0,31 mmol). Amestecul s-a sigilat și s-a încălzit la 50°C. După 60 de minute, amestecul de reacție s-a stins cu HCl 0,2M (ap.), s-a diluat cu soluție de sare și s-a extras de trei ori în DCM. Purificarea prin CLPÎ (acetonitril:apă, 0,1% TFA) a condus la obținerea Compusului **24**. ¹H-RMN (400 MHz, Cloroform-d) δ 10,39 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 6,82 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 6,65 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,38 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 5,28 (s, 1H), 4,78-4,41 (m, 3H), 4,32 (d, *J* = 12,1 Hz, 1H), 4,02 (t, *J* = 10,9 Hz, 1H), 2,30-1,97 (m, 4H), 1,97-1,81 (m, 1H), 1,59 (d, *J* = 12,3 Hz, 1H). **CLSM-IEP⁺** (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₂₁H₁₉F₂N₃O₅: 432,14; găsit: 432,2.

Exemplul 25

Obținerea Compusului 25

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



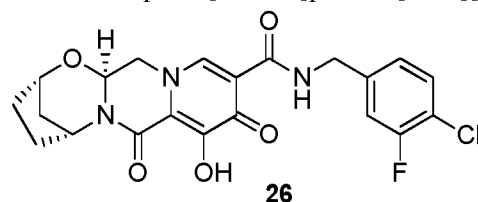
Etapele 1 și 2

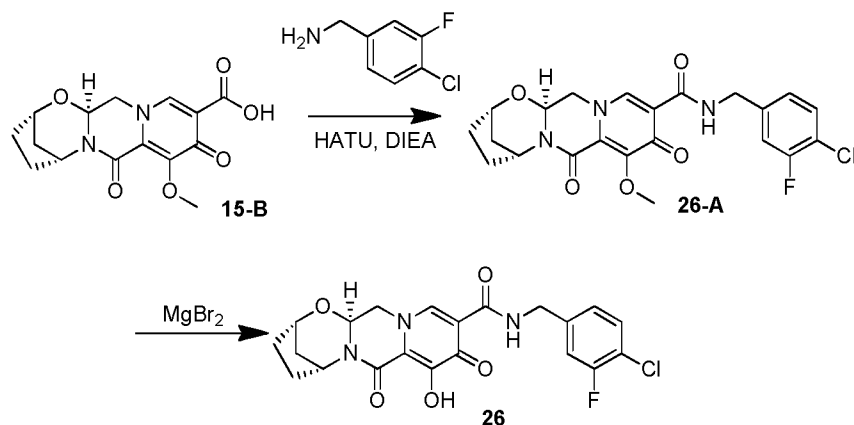
15-B (43 mg, 0,13 mmol) s-a tratat cu acetonitril (1 mL), (4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)metanamină (29 mg, 0,15 mmol), HATU (62 mg, 0,16 mmol) și N,N-diizopropiletilamină (26 mg, 0,20 mmol). Amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei timp de o oră și s-a adăugat bromură de magneziu (62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

Exemplul 26

Obținerea Compusului 26

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

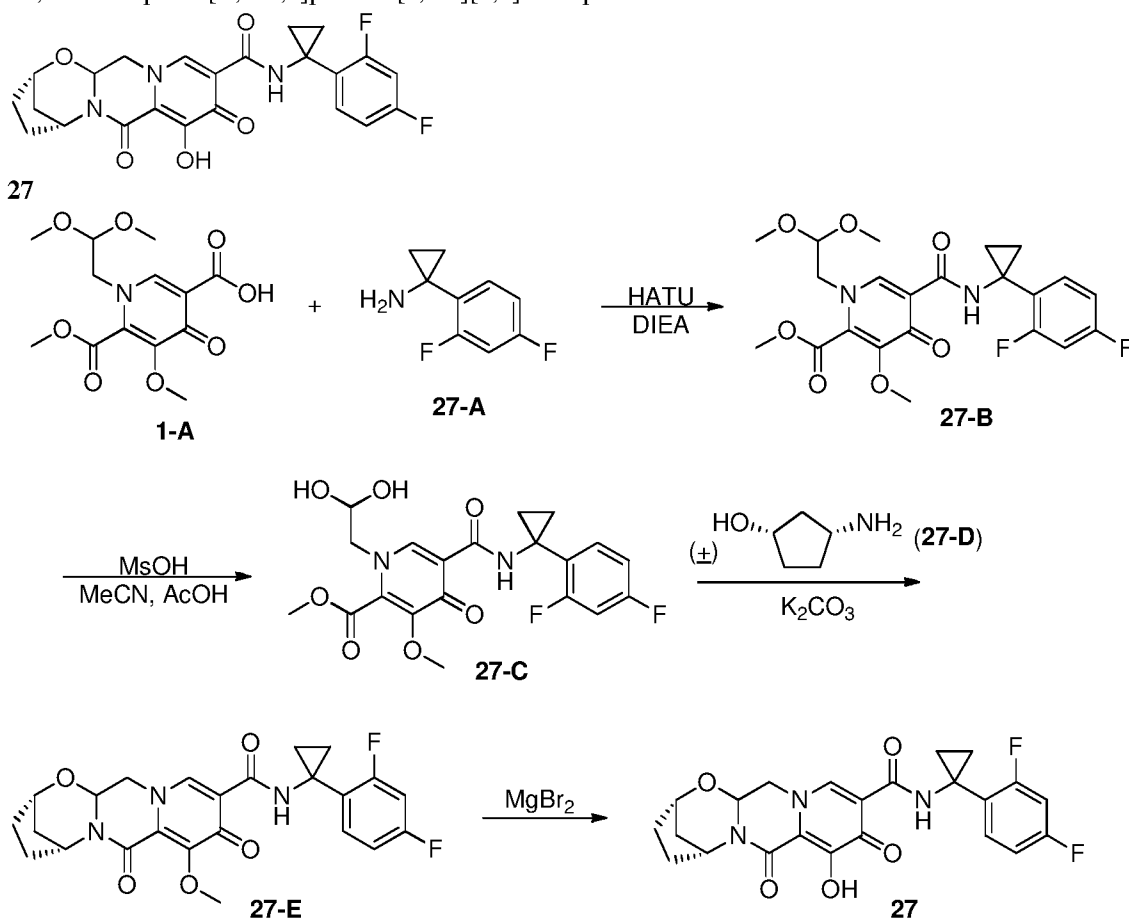


**Etapele 1 și 2**

15-B (41 mg, 0,13 mmol) s-a tratat cu acetonitril (1 mL), (4-cloro-3-fluorofenil)metanamină (40 mg, 0,25 mmol), HATU (60 mg, 0,16 mmol) și N,N-diizopropiletilamină (28 mg, 0,22 mmol). Amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei timp de o oră și s-a adăugat bromură de magneziu (48 mg, 0,26 mmol). Amestecul s-a sigilat și s-a încălzit la 50°C. După 60 de minute, amestecul de reacție s-a stins cu HCl 0,2M (ap.), s-a diluat cu soluție de sare și s-a extras de trei ori în DCM. Purificarea prin CLPÎ (acetonitril:apă, 0,1% TFA) a condus la obținerea Compusului **26**. ¹H-RMN (400 MHz, Cloroform-d) δ 10,41 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,24 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H), 7,13-6,90 (m, 2H), 5,30 (dd, *J* = 9,1, 3,2 Hz, 1H), 5,22 (s, 1H), 4,61 (s, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,20 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 3,95 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 2,11-1,90 (m, 4H), 1,90-1,76 (m, 1H), 1,53 (d, *J* = 12,2 Hz, 1H). CLSM-IEP⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₂₁H₁₉ClFN₃O₅: 448,11; găsit: 448,2.

Exemplul 27**Obținerea Compusului 27**

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



O suspensie de compusul **1-A** (1.004 g, 3,19 mmol), amina **27-A** (688 mg, 3,35 mmol) și HATU (1,453 g 3,82 mmol) în CH₂Cl₂ (20 mL) s-a agitat într-o baie de 0°C cu adăugarea N,N-diizopropiletilaminei (DIPEA) (2 mL, 11,48 mmol). După 1 oră la 0°C, amestecul de reacție s-a concentrat până la un sirop, s-a diluat cu acetat de etil și s-a spălat cu apă (x 2). După ce fracțiunile apoase s-au extras cu acetat de etil (x 1), fracțiunile organice s-au combinat, s-au uscat (Na₂SO₄) și s-au concentrat. Reziduul s-a purificat prin CombiFlash (coloană de 120 g) utilizând hexan-acetat de etil ca eluenți. Vârful maxim s-a combinat și s-a concentrat pentru a obține 1,082 g (73%) de produs **27-B**. După ce vârful minor s-a combinat și s-a concentrat, reziduul concentrat s-a dizolvat în CH₂Cl₂ și unele materiale insolubile s-au filtrat. Filtratul s-a concentrat pentru a obține 361 mg (24%) de produs adițional **27-B**. CLSM-IEP⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₂₂H₂₅F₂N₂O₇: 467,16; găsit: 467,1.

Etapele 2 și 3

Compusul **27-B** (81 mg, 0,174 mmol) s-a dizolvat într-un amestec (1 mL) de acetonitril (22 mL), AcOH (2 mL) și acid metansulfonic (0,14 mL, 2,16 mmol) la temperatura camerei și soluția rezultată s-a agitat la 65°C timp de 20 de ore. După ce soluția rezultată s-a răcit la temperatura camerei, aminoalcool **27-D** (50 mg, racemic, 0,363 mmol), K₂CO₃ (50 mg, 0,362 mmol) și acetonitril (2 mL) s-au adăugat la soluție. Amestecul rezultat s-a agitat pe o baie de 65°C timp de 1 oră. După ce amestecul de reacție s-a răcit la temperatura camerei, acesta s-a acidulat cu HCl 1 N (~2 mL), s-a diluat cu apă (~8 mL) și s-a extras cu CH₂Cl₂ (x 3). Extractele combinate s-au uscat (Na₂SO₄), s-au concentrat și s-au purificat prin CombiFlash pentru a se obține 67 mg (82%) de compus **27-E**. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 10,53 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,60 (td, *J* = 8,5, 6,5 Hz, 1H), 6,85-6,57 (m, 2H), 5,33 (br, 1H), 5,26 (dd, *J* = 9,6, 3,9 Hz, 1H), 4,60 (t, *J* = 3,0 Hz, 1H), 4,18-4,06 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,92 (dd, *J* = 12,7, 9,6 Hz, 1H), 2,11-1,91 (m, 4H), 1,88-1,71 (m, 1H), 1,60-1,49 (m, 1H), 1,31-1,10 (m, 4H). ¹⁹F-RMN (376,1MHz, CDCl₃) δ -111,80 (q, *J* = 8,8 Hz, 1F), -112,05 (p, *J* = 7,9 Hz, 1F). CLSM-IEP⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₂₄H₂₄F₂N₃O₅: 472,17; găsit: 472,1.

Etapa 4

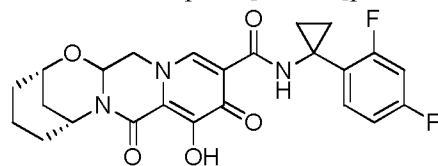
Un amestec de compus **27-E** (67 mg, 0,142 mmol) și MgBr₂ (66 mg, 0,358 mmol) în MeCN (3 mL) s-a agitat la 50°C timp de 30 de minute și s-a răcit la 0°C înainte de a fi tratat cu HCl 1 N (3 mL).

După ce amestecul s-a diluat cu apă (~30 mL), produsul s-a extras cu CH₂Cl₂ (x 3) și extractele combinate s-au uscat (Na₂SO₄) și s-au concentrat. Produsul s-a purificat prin CLPI preparativă și s-a liofilizat pentru a obține produsul **27** ca un amestec 1:1 cu acid trifluoracetic. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 10,70 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,57 (q, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,91-6,56 (m, 2H), 5,31 (dt, *J* = 14,3, 4,0 Hz, 2H), 4,68 (s, 1H), 4,22 (dd, *J* = 13,2, 3,9 Hz, 1H), 3,99 (dd, *J* = 12,8, 9,3 Hz, 1H), 2,28-1,96 (m, 5H), 1,88 (ddt, *J* = 12,1, 8,6, 3,7 Hz, 1H), 1,71-1,49 (m, 1H), 1,38-1,11 (m, 4H). ¹⁹F-RMN (376,1MHz, CDCl₃) δ -76,37 (s, 3F), -111,6 ~-111,75 (m, 2F). CLSM-IEP⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₂₃H₂₂F₂N₃O₅: 458,15; găsit: 458,1.

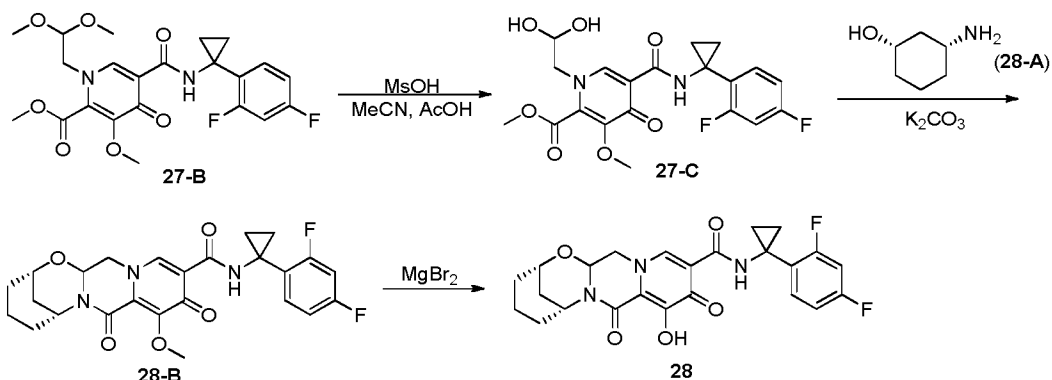
Exemplul 28

Obținerea Compusului 28

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



28



Etapele 1 și 2

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

După ce soluția rezultată s-a răcit la temperatura camerei, aminoalcool **28-A** (44 mg, racemic, 0,382 mmol) și acetonitril (2 mL) s-au adăugat la soluție. După ce amestecul rezultat s-a agitat pe o baie de 65°C timp de 30 de minute, s-a adăugat K₂CO₃ (41 mg, 0,297 mmol) și amestecul s-a agitat la 65°C timp de 21 de ore. Amestecul de reacție s-a răcit la temperatura camerei, s-a acidulat cu HCl 1 N (~2 mL), s-a diluat cu apă (~8 mL) și s-a extras cu CH₂Cl₂ (x 3). Extractele combinate s-au uscat (Na₂SO₄), s-au concentrat și s-au purificat prin CLPÎ preparativă și fracțiunea care conține produsul s-a liofilizat. După ce reziduul s-a dizolvat în acetat de etil, soluția s-a spălat cu soluție saturată de NaHCO₃ (x 1), s-a uscat (Na₂SO₄) și s-a concentrat pentru a se obține 18 mg (20%) de compus **28-B** sub formă de amestec 1:1 cu acid trifluoracetic. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 10,54 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,63 (td, *J* = 8,6, 6,6 Hz, 1H), 6,76 (dddd, *J* = 21,9, 11,2, 8,7, 2,3 Hz, 2H), 5,39 (dd, *J* = 9,6, 3,7 Hz, 1H), 4,53-4,36 (m, 2H), 4,09 (dd, *J* = 12,8, 3,7 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,99 (dd, *J* = 12,7, 9,7 Hz, 1H), 2,41-2,20 (m, 2H), 1,84 (dtd, *J* = 19,7, 9,3, 8,8, 4,4 Hz, 2H), 1,74 (dd, *J* = 14,6, 2,5 Hz, 1H), 1,62-1,35 (m, 2H), 1,34-1,14 (m, 5H). ¹⁹F-RMN (376,1MHz, CDCl₃) δ -111,75 (q, *J* = 8,9 Hz, 1F), -112,01 (p, *J* = 7,9 Hz, 1F). CLSM-IEP⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₂₅H₂₆F₂N₃O₅: 486,18; găsit: 486,2.

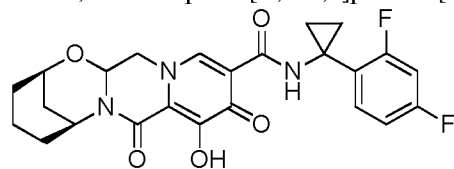
Etapă 3

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

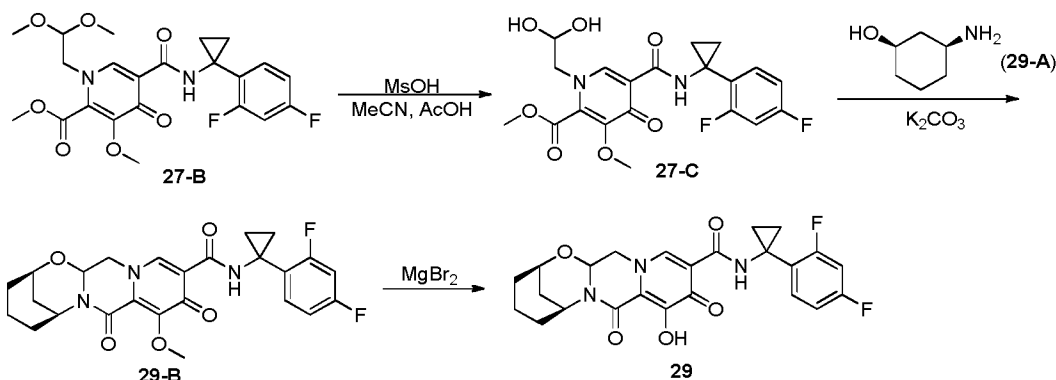
Exemplul 29

Obținerea Compusului 29

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



29



Etapele 1 și 2

Compusul **29-B** (13 mg, 14%) a fost obținut din compusul **27-B** (87 mg, 0,187 mmol) și aminoalcool **29-A** (45 mg, 0,391 mmol) într-o manieră similară cu cea descrisă în etapa 1 a sintezei Compusului **28-B**. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 10,54 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,63 (td, $J = 8,6, 6,6$ Hz, 1H), 6,76 (dddd, $J = 21,9, 11,2, 8,7, 2,3$ Hz, 2H), 5,39 (dd, $J = 9,6, 3,7$ Hz, 1H), 4,53-4,36 (m, 2H), 4,09 (dd, $J = 12,8, 3,7$ Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,99 (dd, $J = 12,7, 9,7$ Hz, 1H), 2,41-2,20 (m, 2H), 1,84 (dtd, $J = 19,7, 9,3, 8,8, 4,4$ Hz, 2H), 1,74 (dd, $J = 14,6, 2,5$ Hz, 1H), 1,62-1,35 (m, 2H), 1,34-1,14 (m, 5H). $^{19}\text{F-RMN}$ (376,1MHz, CDCl_3) δ -111,75 (q, $J = 8,9$ Hz, 1F), -112,01 (p, $J = 7,9$ Hz, 1F). **CLSM-IEP⁺** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculat pentru $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5$: 486,18; găsit: 486,2.

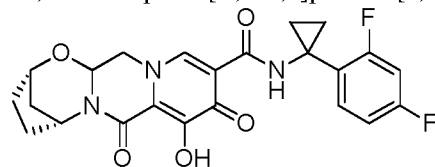
Etapa 3

Compusul **29** a fost obținut din compusul **29-B** într-o manieră similară cu cea descrisă în etapa 2 a sintezei Compusului **16**. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 10,66 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,59 (td, $J = 8,5, 6,6$ Hz, 1H), 6,89-6,60 (m, 2H), 5,51 (dd, $J = 9,9, 4,0$ Hz, 1H), 4,55 (s, 1H), 4,48 (t, $J = 4,2$ Hz, 1H), 4,21 (dd, $J = 12,9, 4,1$ Hz, 1H), 3,99 (dd, $J = 12,8, 9,8$ Hz, 1H), 2,56-2,35 (m, 1H), 2,14 (dd, $J = 16,1, 5,9$ Hz, 1H), 1,96-1,74 (m, 3H), 1,66-1,37 (m, 3H), 1,28 (d, $J = 4,4$ Hz, 2H), 1,26-1,19 (m, 2H). $^{19}\text{F-RMN}$ (376,1MHz, CDCl_3) δ -76,41 (s, 3F), -111,79 (m, 2F). **CLSM-IEP⁺** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculat pentru $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5$: 472,17, găsit: 472,1.

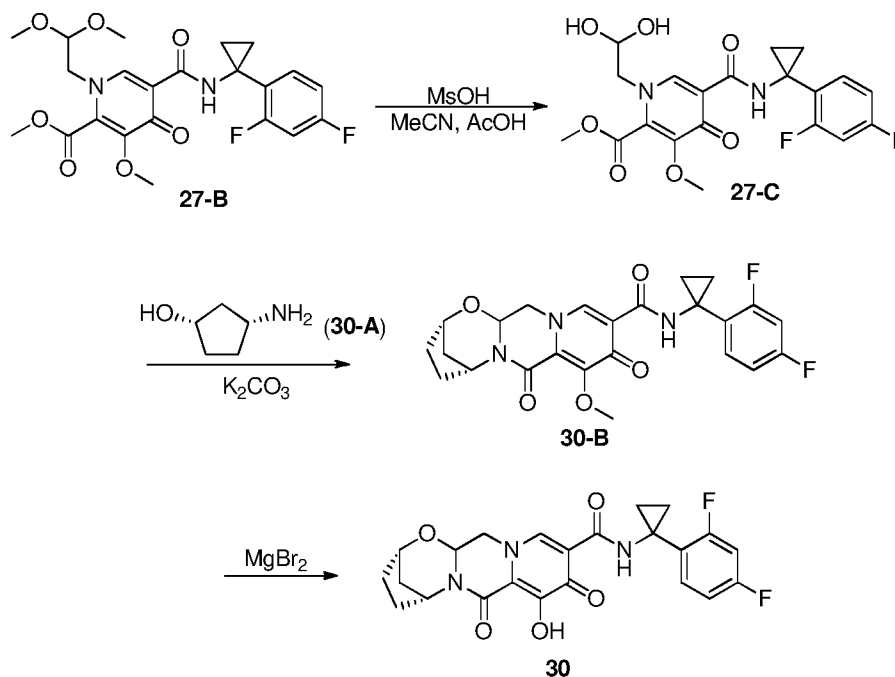
Exemplul 30

Obținerea Compusului 30

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



30



Etapele 1 și 2

Compusul **27-B** (150 mg, 0,322 mmol) s-a dizolvat în acetonitril (2 mL), AcOH (0,2 mL) și acid metansulfonic (0,007 mL, 0,108 mmol) la temperatura camerei și soluția rezultată s-a agitată la 65°C timp de 20 de ore. După ce soluția rezultată s-a răcit la temperatura camerei, aminoalcool **30-A** (72,1 mg, chiral, 0,713 mmol), K_2CO_3 (89,4 mg, 0,647 mmol) și acetonitril (2 mL) s-au adăugat la soluție. Amestecul rezultat s-a agitat pe o baie de 65°C timp de 0,5 ore. După ce amestecul de reacție s-a răcit la temperatura camerei, s-a acidulat cu HCl 1 N (~3 mL), s-a diluat cu apă (~12 mL) și s-a extras cu CH_2Cl_2 (x 3). Extractele combinate s-au uscat (Na_2SO_4), s-au concentrat și s-au purificat prin CombiFlash pentru a se obține 128 mg (84%) de compus **30-B**.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 10,52 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,61 (td, $J = 8,6, 6,6$ Hz, 1H), 6,85-6,65 (m, 2H), 5,33 (t, $J = 4,1$ Hz, 1H), 5,25 (dd, $J = 9,5, 3,9$ Hz, 1H), 4,61 (d, $J = 3,4$ Hz, 1H), 4,18-4,08 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,99-3,87 (m, 1H), 2,12-1,91 (m, 4H), 1,85-1,69 (m, 1H), 1,55 (ddd, $J = 12,3, 4,1, 2,8$ Hz, 1H), 1,31-1,14 (m, 4H). **^{19}F -RMN** (376,1 MHz, CDCl_3) δ -111,79 (q, $J = 8,8$ Hz, 1F), -112,05 (p, $J = 7,9$ Hz, 1F). **CLSM-IEP $^+$** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculat pentru $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5$: 472,17; găsit: 472,2.

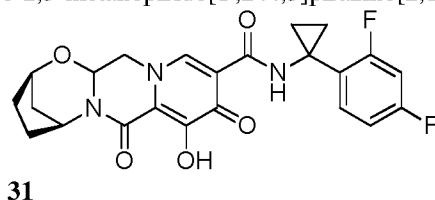
Etapa 3

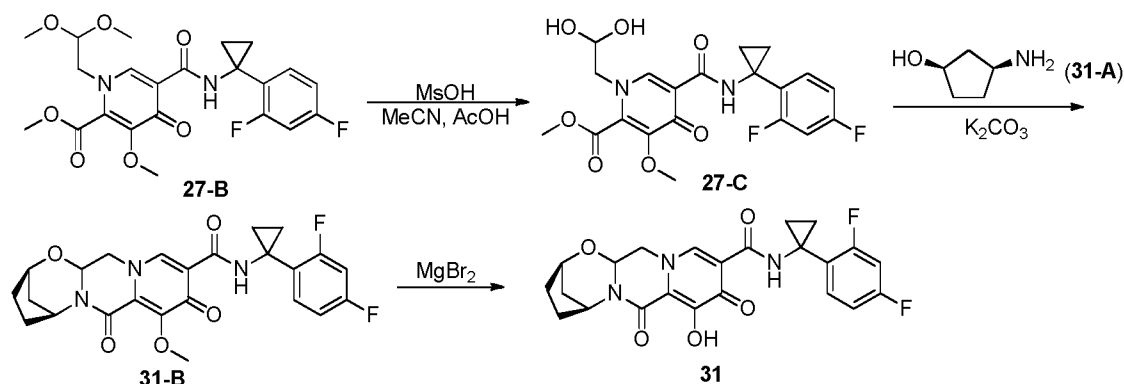
Un amestec de compus **30-B** (128 mg, 0,272 mmol) și MgBr_2 (130 mg, 0,706 mmol) în MeCN (5 mL) s-a agitat la 50°C timp de 30 de minute și s-a răcit la 0°C înainte de a fi tratat cu HCl 1 N (4 mL). După ce amestecul s-a diluat cu apă, produsul s-a extras cu CH_2Cl_2 (x 3) și extractele combinate s-au uscat (Na_2SO_4) și s-au concentrat. Produsul s-a purificat prin CombiFlash pentru a obține produsul **30**. **^1H -RMN** (400 MHz, CDCl_3) δ 12,27 (s, 1H), 10,52 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,61 (td, $J = 8,6, 6,6$ Hz, 1H), 6,96-6,54 (m, 2H), 5,36-5,23 (m, 2H), 4,66 (t, $J = 3,1$ Hz, 1H), 4,18-4,06 (m, 1H), 3,94 (dd, $J = 12,8, 9,4$ Hz, 1H), 2,20-1,95 (m, 4H), 1,89 (td, $J = 11,4, 9,8, 6,7$ Hz, 1H), 1,70-1,54 (m, 1H), 1,32-1,15 (m, 4H). **^{19}F -RMN** (376,1 MHz, CDCl_3) δ -111,87 (q, $J = 8,9$ Hz, 1F), -112,21 (p, $J = 7,9$ Hz, 1F). **CLSM-IEP $^+$** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculat pentru $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5$: 458,15; găsit: 458,2.

Exemplul 31

Obținerea Compusului 31

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





Etapele 1 și 2

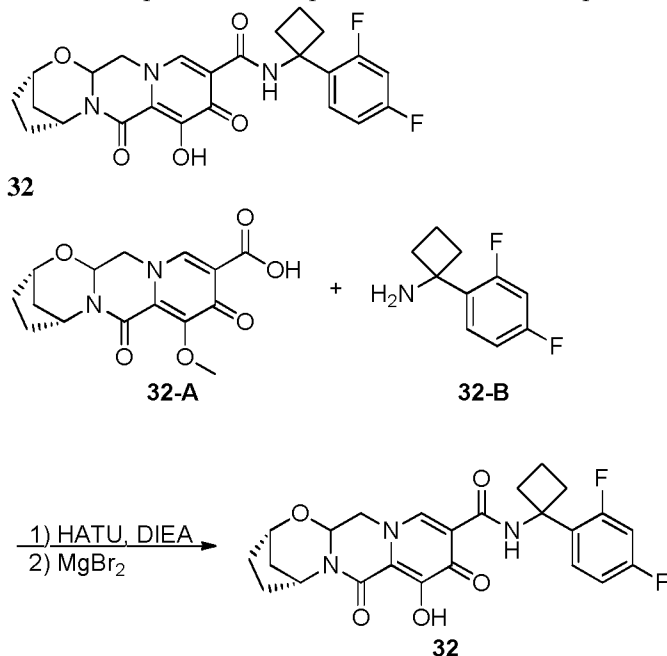
Compusul **31-B** (123 mg, 81%) a fost obținut din compusul **27-B** (150 mg, 0,322 mmol) și aminoalcool **31-A** (70,3 mg, 0,695 mmol) într-o manieră similară cu cea descrisă în etapele 1 și 2 ale sintezei Compusului **30-B**. **¹H-RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ 10,52 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,62 (td, *J*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

Etapa 3

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

Exemplul 32

Obținerea Compusului **32**
(2*S*,5*R*)-N-(1-(2,4-difluorofenil)ciclobutil)-8-hidroxi-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-10-carboxamidă



25

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

30

Un amestec format din produsul brut de mai sus și MgBr_2 (35 mg, 0,190 mmol) în MeCN (2 mL) s-a agitat pe o baie de 50°C timp de 1 oră și răcit la 0°C înainte de a fi tratat cu HCl 1 N (~1 mL). Soluția rezultată s-a diluat cu apă și s-a extras cu CH_2Cl_2 (x 3). Extractele combinate s-au uscat (Na_2SO_4) și s-au concentrat. Produsul s-a purificat prin CLPÎ preparativă și s-a liofilizat

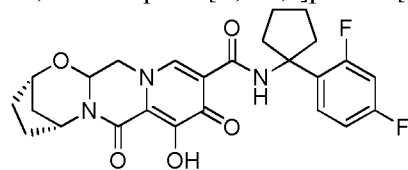
5 pentru a obține Compusul 32. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 10,87 (s, 1H), ~9,3 (br, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,50 (td, $J = 8,7, 6,3$ Hz, 1H), 6,89-6,78 (m, 1H), 6,72 (ddd, $J = 11,2, 8,9, 2,6$ Hz, 1H), 5,48-5,12 (m, 2H), 4,72-4,60 (m, 1H), 4,22 (dd, $J = 13,0, 4,1$ Hz, 1H), 3,98 (dd, $J = 12,9, 9,4$ Hz, 1H), 2,68 (m, 4H), 2,33-1,98 (m, 6H), 1,90 (m, 2H), 1,60 (ddd, $J = 12,4, 4,1, 2,7$ Hz, 1H).

$^{19}\text{F-RMN}$ (376,1MHz, CD_3CN) δ -76,39 (s, 3F), -110,50 (q, $J = 9,2$ Hz, 1F), -112,65 (p, $J = 7,8$ Hz, 1F). **CLSM-IEP⁺** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculat pentru $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5$: 472,17; găsit: 472,0.

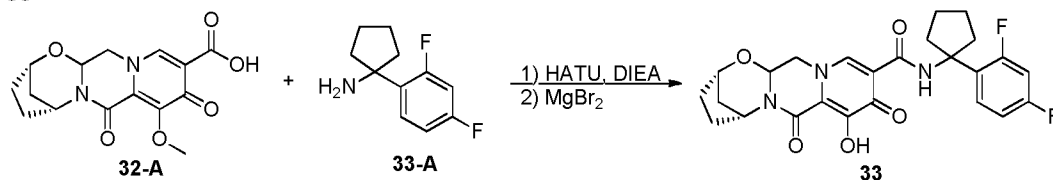
Exemplul 33

Obținerea Compusului 33

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



33

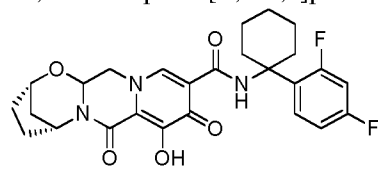


Compusul 33 a fost obținut din compusul 32-A și compusul 33-A astfel cum este descris în sinteza Compusului 32. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 10,70 (s, 1H), ~9,5 (br, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,43 (td, $J = 8,9, 6,4$ Hz, 1H), 6,85-6,76 (m, 1H), 6,72 (ddd, $J = 11,5, 8,8, 2,6$ Hz, 1H), 5,48-5,18 (m, 2H), 4,68 (t, $J = 3,2$ Hz, 1H), 4,26 (dd, $J = 13,0, 4,1$ Hz, 1H), 4,00 (dd, $J = 13,0, 9,4$ Hz, 1H), 2,72-2,45 (m, 2H), 2,22-1,96 (m, 6H), 1,96-1,75 (m, 5H), 1,60 (ddd, $J = 12,5, 4,1, 2,7$ Hz, 1H). $^{19}\text{F-RMN}$ (376,1MHz, CD_3CN) δ -76,41 (s, 3F), -107,86 (q, $J = 9,4$ Hz, 1F), -113,13 (p, $J = 8,0$ Hz, 1F). **CLSM-IEP⁺** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculat pentru $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5$: 486,18; găsit: 485,9.

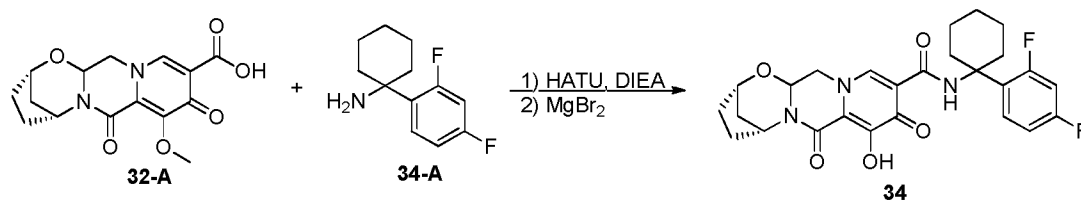
Exemplul 34

Obținerea Compusului 34

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



34

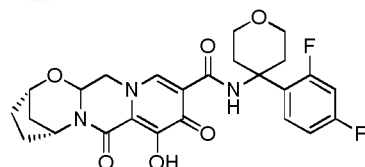


Compusul 34 a fost obținut din compusul 32-A și compusul 34-A astfel cum este descris în sinteza Compusului 32. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 10,83 (s, 1H), ~9,6 (br, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,37 (td, $J = 9,0, 6,4$ Hz, 1H), 6,97-6,76 (m, 1H), 6,69 (ddd, $J = 11,9, 8,8, 2,7$ Hz, 1H), 5,48-5,18 (m,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

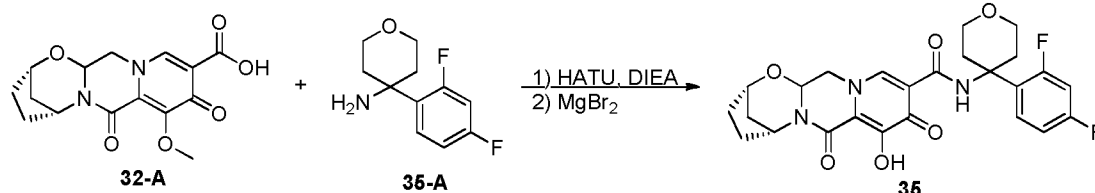
Exemplul 35

Obținerea Compusului 35

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



35

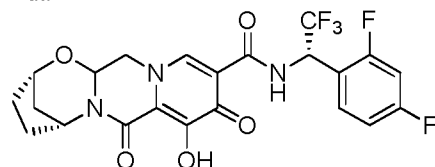


Compusul 35 a fost obținut din compusul 32-A și compusul 35-A astfel cum este descris în sinteza Compusului 32. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 10,95 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), ~7,6 (br, 1H), 7,38 (td, *J* = 9,0, 6,3 Hz, 1H), 6,85 (td, *J* = 8,4, 2,6 Hz, 1H), 6,73 (ddd, *J* = 11,7, 8,6, 2,6 Hz, 1H), 5,32 (dt, *J* = 14,4, 4,0 Hz, 2H), 4,68 (t, *J* = 3,1 Hz, 1H), 4,24 (dd, *J* = 13,0, 3,9 Hz, 1H), 4,11-3,81 (m, 5H), 2,60 (d, *J* = 13,7 Hz, 2H), 2,33-2,17 (m, 2H), 2,18-1,97 (m, 4H), 1,87 (m, 1H), 1,61 (dt, *J* = 12,5, 3,3 Hz, 1H). ¹⁹F-RMN (376,1MHz, CD₃CN) δ -76,40 (s, 3F), -108,78 (q, *J* = 10,3, 9,8 Hz, 1F), -112,63 (p, *J* = 8,0 Hz, 1F). CLSM-IEP⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₂₅H₂₆F₂N₃O₆: 502,18; găsit: 502,0.

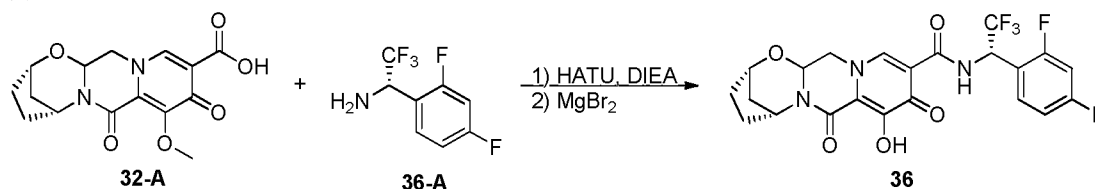
Exemplul 36

Obținerea Compusului 36

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



36

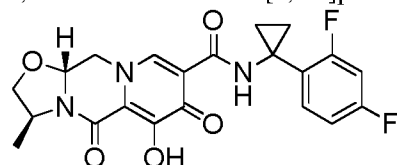


Compusul 36 a fost obținut din compusul 32-A și compusul 36-A astfel cum este descris în sinteza Compusului 32. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 11,31 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,65-7,44 (m, 1H), 6,95 (ddd, *J* = 9,6, 5,6, 2,0 Hz, 1H), 6,92-6,79 (m, 1H), 6,15 (h, *J* = 7,4 Hz, 1H), ~6 (br, 1H), 5,41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

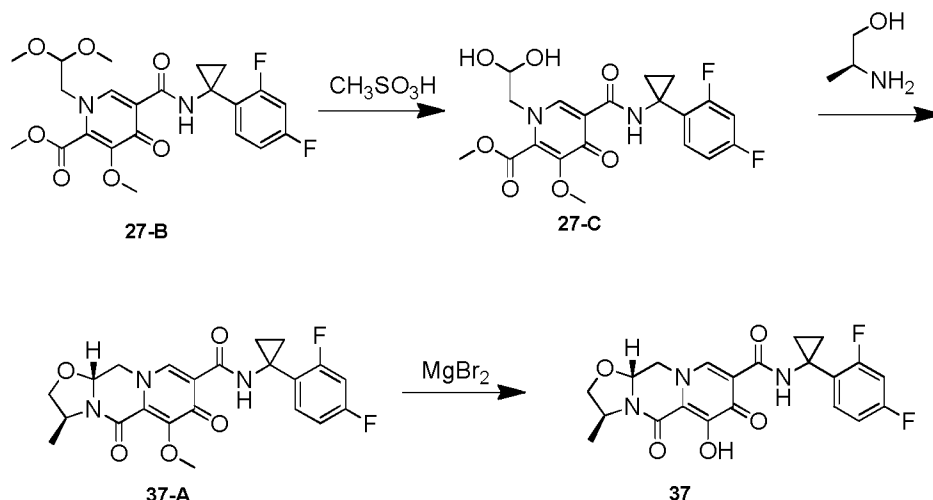
Exemplul 37

Obținerea Compusului 37

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



37

Etapă 1

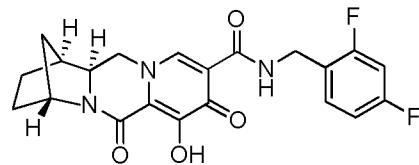
Metil 5-(1-(2,4-difluorofenil)ciclopropilcarbamoil)-1-(2,2-dimetoxietil)-3-metoxi-4-oxo-1,4-dihidropiridin-2-carboxilat (**27-B**, 0,150 g, 0,32 mmol) în acetonitril (1,5 mL) și acid acetic (0,2 mL) s-a tratat cu acid metansulfonic (0,05 mL), s-a sigilat cu un capac galben și s-a încălzit la 70°C. După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

10 Etapele 2 și 3

Metil 5-(1-(2,4-difluorofenil)ciclopropilcarbamoil)-1-(2,2-dihidroxietyl)-3-metoxi-4-oxo-1,4-dihidropiridin-2-carboxilat (**27-C**, 0,32 mmol, amestecul brut din etapa anterioară) s-a dizolvat în acetonitril (1,5 mL) și acid acetic (0,2 mL). (S)-2-aminopropan-1-ol (0,048 g, 0,64 mmol) și K₂CO₃ (0,088 g, 0,64 mmol) s-au adăugat la amestecul de reacție. Amestecul de reacție s-a sigilat și s-a încălzit la 70°C. După 3 ore, amestecul de reacție s-a răcit și s-a adăugat bromură de magneziu (0,081 g, 0,44 mmol). Amestecul s-a resigilat și s-a încălzit la 50°C. După 10 minute, amestecul de reacție s-a răcit la 0°C și s-a adăugat acid clorhidric 1 N (0,5 mL). Apoi amestecul de reacție s-a diluat cu MeOH (2 mL). După filtrare, produsul brut s-a purificat prin CLPÎ preparativă (30-70% acetonitril:apă, 0,1% TFA) pentru a obține Compusul **37** sub formă de sare TFA. **¹H-RMN** (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8,31 (s, 1H), 7,62 (td, *J* = 9,2, 8,7, 6,5 Hz, 1H), 7,02-6,78 (m, 2H), 5,53-5,20 (m, 1H), 4,68 (dd, *J* = 12,3, 4,2 Hz, 1H), 4,40 (dq, *J* = 19,1, 6,7 Hz, 2H), 3,98 (dd, *J* = 12,2, 10,0 Hz, 1H), 3,71 (dd, *J* = 8,3, 6,3 Hz, 1H), 1,41 (d, *J* = 6,1 Hz, 3H), 1,22 (s, 4H). **¹⁹F-RMN** (376 MHz, Metanol-*d*₄) δ -113,66– -113,95 (m, 1F), -113,94– -114,29 (m, 1F). **CLSM-IEP⁺** (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₂₁H₂₀F₂N₃O₅: 432.; găsit: 432.

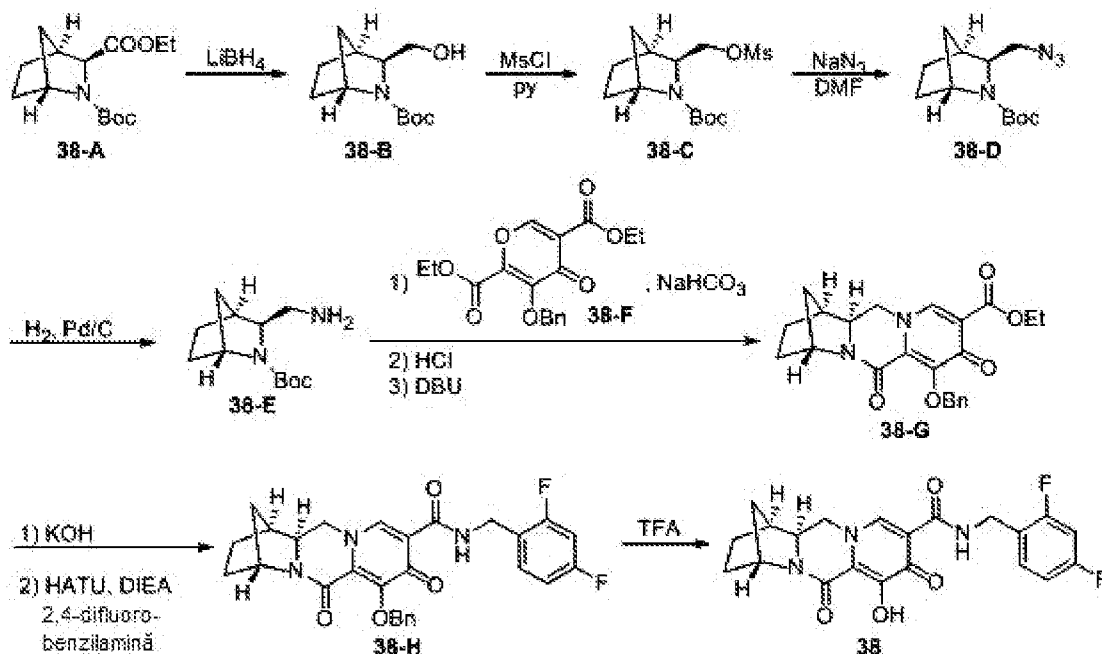
25 **Exemplul 38****Obținerea Compusului 38**

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



30

38



Etapa 1

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

Etapa 2

- O soluție de compus **38-B** (589 mg, 2,591 mmol) și NEt_3 (0,47 mL, 3,369 mmol) in CH_2Cl_2 (6 mL) s-a agitat la 0°C cu adăugarea MsCl (0,22 mL, 2,842 mmol). După 1 oră la temperatura camerei, amestecul s-a diluat cu acetat de etil și s-a spălat cu apă (x 2). Fracțiunile apoase s-au extras cu acetat de etil (x 1), iar fracțiunile organice s-au combinat, s-au uscat (Na_2SO_4) și s-au concentrat. Reziduul s-a purificat prin CombiFlash (coloană de 40 g) utilizând hexan-acetat de etil ca eluenți pentru a obține Compusul **38-C**. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, Cloroform-d) δ 4,39-4,28 (m, 1H), 4,16 (s, 0,4H), 4,06 (s, 0,6H), 3,98 (dd, $J = 10,0, 8,7$ Hz, 0,6H), 3,86 (t, $J = 9,6$ Hz, 0,4 H), 3,51 (dd, $J = 9,3, 3,7$ Hz, 0,6 H), 3,43 (dd, $J = 9,3, 3,6$ Hz, 0,4 H), 3,02 (s, 3H), 2,59 (m, 1H), 1,82-1,58 (m, 4H), 1,51-1,44 (m, 9H), 1,41 (d, $J = 14,8$ Hz, 1H), 1,31 (s, 0,6H), 1,29 (s, 0,4H).

Etapa 3

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

Etapa 4

La o soluție de compus **38-D** (507 mg, 2,009 mmol) in acetat de etil (10 mL) și EtOH (10 mL) s-a adăugat 10% Pd/C (52 mg). Amestecul de reacție s-a agitat în atmosferă de H_2 timp de 1,5

ore. Amestecul s-a filtrat prin celită și filtratul s-a concentrat pentru a obține Compusul brut **38-E**. **CLSM-IEP⁺** (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₁₂H₂₃N₂O₂: 227,18; găsit: 226,8.

Etapa 5

Amestecul de compus brut **38-E** (206 mg, 0,910 mmol), compusul **38-F** (330 mg, 0,953 mmol) și NaHCO₃ (154 mg, 1,833 mmol) în apă (3 mL) și EtOH (3 mL) s-a agitat la temperatura camerei timp de 20 de ore. După ce amestecul de reacție s-a diluat cu apă și s-a extras cu acetat de etil (x 2), extractele s-au spălat cu apă (x 1), s-au combinat, s-au uscat (Na₂SO₄) și s-au concentrat pentru a se obține produsul brut piridina.

Reziduul brut (388 mg) s-a dizolvat în CH₂Cl₂ (4 mL) și HCl 4N în dioxan (4 mL). După 1,5 ore suplimentare s-a adăugat HCl 4 N în dioxan (4 mL) și s-a agitat timp de 1 oră la temperatura camerei. Amestecul s-a concentrat până la uscare, s-a coevaporat cu toluen (x 1) și s-a uscat in vid timp de 30 de minute.

Reziduul brut și 1,8-diazabicycloundec-7-enă (DBU) (1,06 mL, 7,088 mmol) în toluen (10 mL) s-a agitat pe o baie de 110°C. După 30 de minute, amestecul s-a concentrat și reziduul s-a purificat prin CombiFlash (coloană de 40 g) utilizând acetat de etil – 20% MeOH/acetat de etil ca eluenți pentru a obține compusul **38-G**. **¹H-RMN** (400 MHz, Cloroform-d) δ 8,03 (s, 1H), 7,68-7,58 (m, 2H), 7,36-7,27 (m, 3H), 5,53 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 5,11 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 4,93 (s, 1H), 4,43-4,30 (m, 2H), 3,89 (dd, *J* = 12,2, 3,3 Hz, 1H), 3,73 (t, *J* = 12,0 Hz, 1H), 3,59 (dd, *J* = 11,9, 3,3 Hz, 1H), 2,53 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 1,87-1,67 (m, 4H), 1,55 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 1,51-1,45 (m, 1H), 1,38 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). **CLSM-IEP⁺** (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₂₃H₂₅N₂O₅: 409,18; găsit: 409,2.

Etapa 6

Amestecul de compus **38-G** (232 mg, 0,568 mmol) în THF (3 mL) și MeOH (3 mL) s-a agitat la temperatura camerei cu adăugarea KOH 1 N (3 mL). După 1 oră, amestecul de reacție s-a neutralizat cu HCl 1 N (~3,1 mL), s-a concentrat, iar reziduul s-a concentrat cu toluen (x 3). După ce reziduul s-a uscat in vid timp de 30 de minute, o suspensie de reziduu brut, 2,4-difluorobenzilamină (86 mg, 0,601 mmol) și HATU (266mg, 0,700 mmol) s-a adăugat în CH₂Cl₂ (4 mL) și DMF (4 mL) și s-a agitat la 0°C cu adăugarea N,N-diizopropiletilaminei (DIPEA) (0,7 mL, 4,019 mmol). După 45 de minute, 2,4-difluorobenzilamină suplimentară (86 mg, 0,559 mmol), HATU (266 mg, 0,700 mmol) și N, N-diizopropiletilamină (DIPEA) (0,7 mL 4,019 mmol) s-au adăugat la temperatura camerei. După 1,25 de ore, amestecul s-a concentrat pentru a îndepărta cea mai mare parte de CH₂Cl₂, s-a diluat cu acetat de etil și s-a spălat cu LiCl de 5% (x 2). După ce fracțiunile apoase s-au extras cu acetat de etil (x 1), fracțiunile organice s-au combinat, s-au uscat (Na₂SO₄) și s-au concentrat. Reziduul s-a purificat prin Combiflash (coloană de 40 g) utilizând acetat de etil – 20% MeOH/acetat de etil ca eluenți pentru a obține Compusul **38-H**. **¹H-RMN** (400 MHz, Cloroform-d) δ 10,48 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,62-7,51 (m, 2H), 7,40-7,27 (m, 4H), 6,87-6,75 (m, 2H), 5,39 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 5,15 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 4,92 (s, 1H), 4,68-4,53 (m, 2H), 3,97 (dd, *J* = 12,5, 3,4 Hz, 1H), 3,77 (t, *J* = 12,2 Hz, 1H), 3,55 (dd, *J* = 12,1, 3,3 Hz, 1H), 2,53 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H), 1,88-1,62 (m, 4H), 1,59-1,42 (m, 2H). **¹⁹F-RMN** (376 MHz, Cloroform-d) δ -112,17 (q, *J* = 7,6 Hz, 1F), -114,79 (q, *J* = 8,6 Hz, 1F). **CLSM-IEP⁺** (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₂₈H₂₆F₂N₃O₄: 506,19; găsit: 506,2.

Etapa 7

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

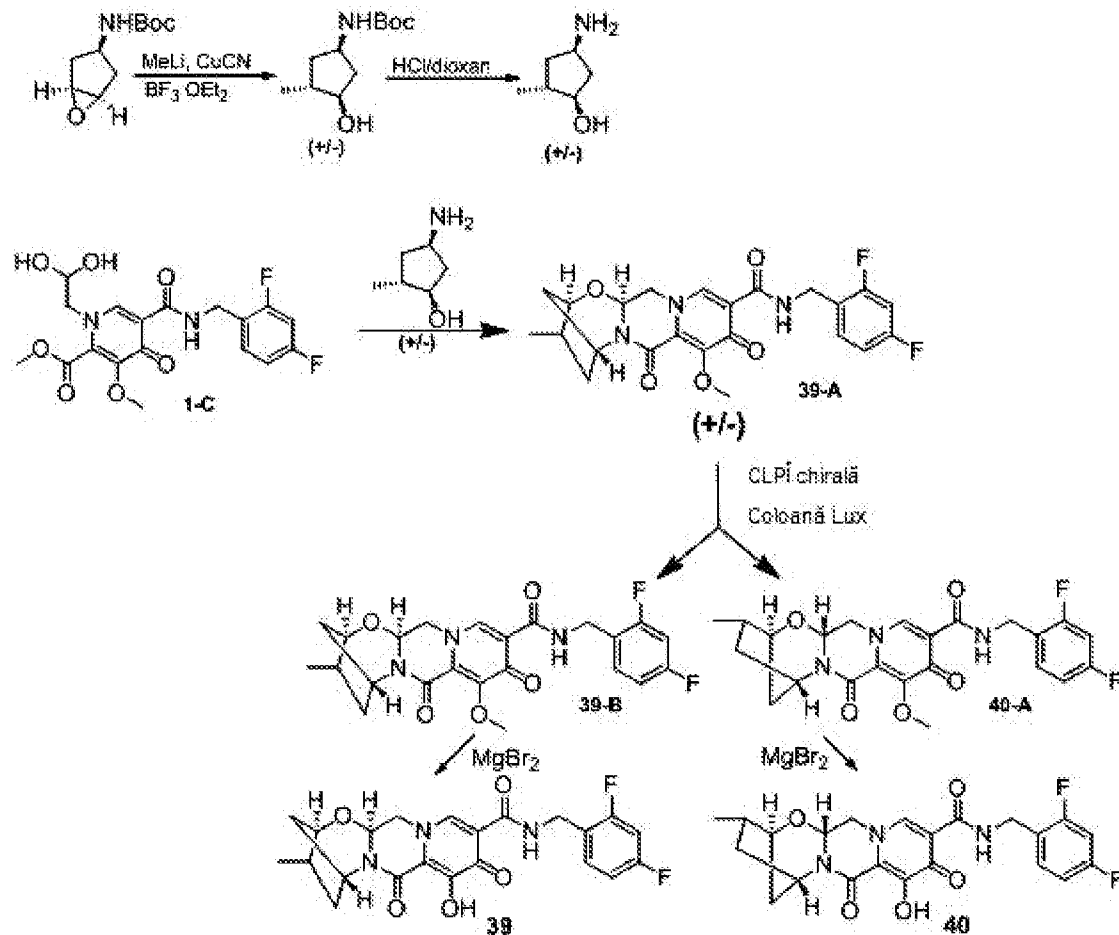
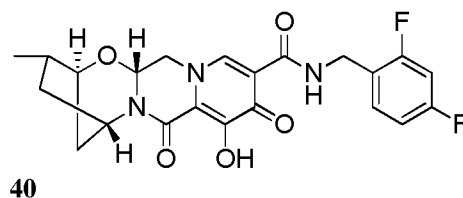
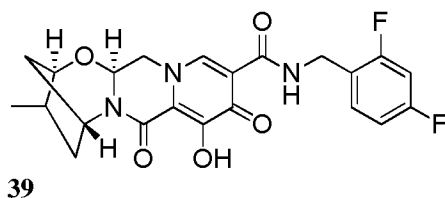
Filtratul s-a concentrat, iar reziduul s-a dizolvat în MeCN (~1 mL) și apă (~1 mL) prin încălzire. Soluția s-a răcit lent la temperatura camerei și apoi într-o baie de gheață timp de 15 minute. Solidele s-au filtrat și s-au spălat cu MeCN, apoi s-au uscat in vid pentru a obține Compusul adițional **38**.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

Exemplele 39 și 40

Obținerea Compușilor 39 și 40

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

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



5 Etapa 1

- Cianura de cupru (290 mg, 3,27 mmol) s-a suspendat în 3,3 mL de THF și s-a răcit la -78°C. O soluție 1,6 M de MeLi (4,1 mL, 6,56 mmol) în eter dietilic s-a adăugat prin picurare, soluția de reacție s-a lăsat să se încălzească la temperatura camerei pe parcursul a 2 ore și s-a răcit din nou la -78°C. Terț-butil (1R,3R,5S)-6-oxabicyclo[3.1.0]hexan-3-ilcarbammat (330 mg, 1,66 mmol) s-a adăugat prin picurare în 3,3 mL de THF, după care s-a adăugat trifluorură de bor – dietileterat (0,25 mL, 1,99 mmol), s-a lăsat să se încălzească la -30°C timp de 30 de minute și s-a agitat între -35°C și -25°C timp de o oră. Soluția de reacție s-a încălzit apoi la temperatura camerei și s-a stins cu un amestec de NH₃ saturat (ap.)/NH₄ (ap.), s-a extrasă la EtOAc, s-a spălat cu soluție de sare, s-a uscat pe MgSO₄, s-a filtrat, s-a concentrat și s-a purificat prin CGS (0-10 % EtOH/DCM) pentru a se obține terț-butil (1S,3S,4S)-3-hidroxi-4-metilciclopentilcarbammat racemic. ¹H-RMN (400 MHz, Cloroform-d) δ 5,16 (s, 1H), 3,98 (s, 1H), 3,74 (q, J = 4,3 Hz, 1H), 3,65 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 2,23 (dt, J = 14,0, 7,0 Hz, 1H), 1,98 (dt, J = 13,3, 7,0 Hz, 1H), 1,89-1,79 (m, 1H), 1,58-1,44 (m, 1H), 1,38 (s, 9H), 1,18 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 0,91 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

Etapa 2

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

5 Etapă 3

Metil 5-(2,4-difluorobenzilcarbamoi)-1-(2,2-dihidroxietyl)-3-metoxi-4-oxo-1,4-dihidropiridin-2-carboxilat (**1-C**, 310 mg, 0,75 mmol), (1S,2S,4S)-4-amino-2-metilciclopentanol racemic (115 mg, 0,76 mmol) și carbonat de potasiu (232 mg, 1,68 mmol) s-au preluat în 3,8 mL de acetonitril/0,2 mL de acid acetic și s-au agitat la 90°C timp de 2 ore, după care amestecul de reacție s-a repartizat între DCM și soluție de sare, faza apoasă s-a extras cu DCM, fazele organice combinate s-au uscat pe MgSO₄, s-au filtrat, s-au concentrat și s-au purificat prin CGS (0-10% EtOH/DCM) pentru a se obține intermediarul **39-A**.

Etapă 4

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

Etapă 5a

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

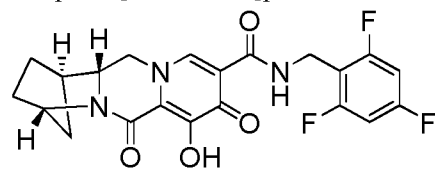
35 Etapă 5b

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

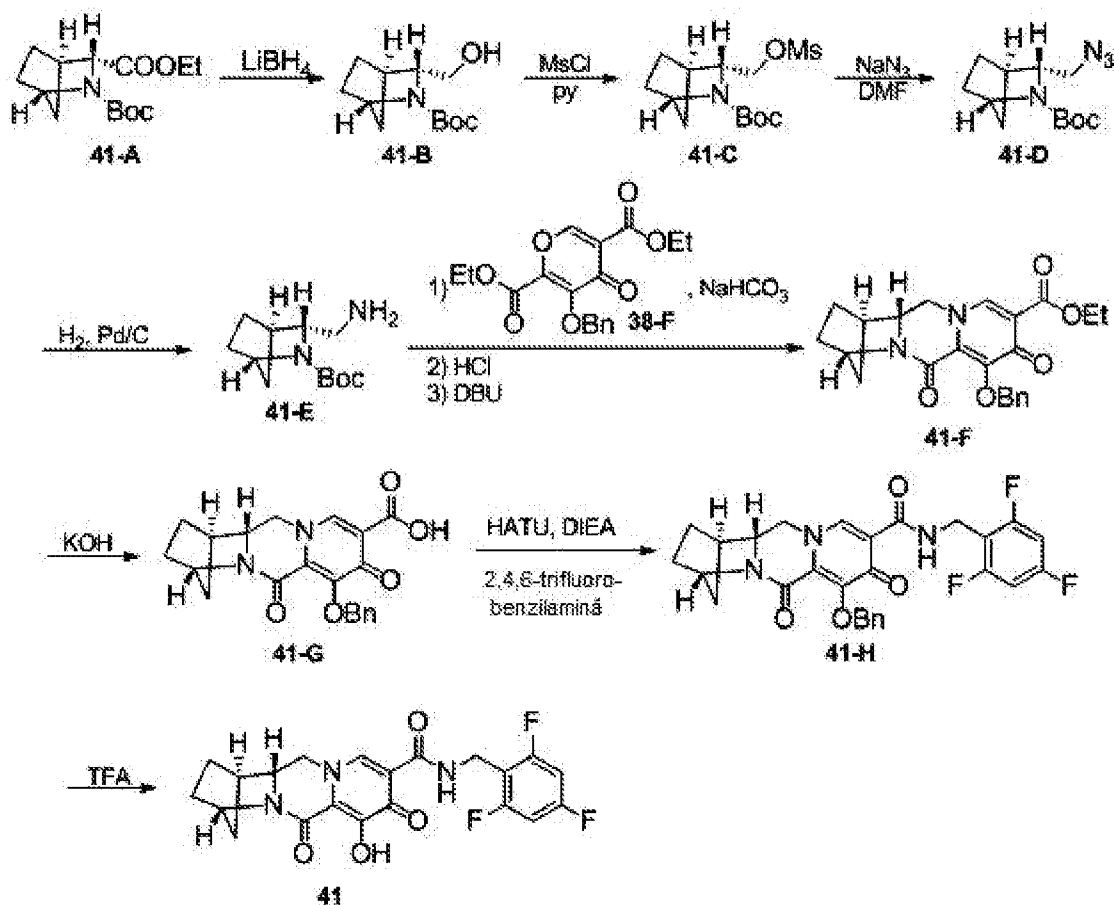
Exemplul 41

Obținerea Compusului 41

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



41



Etapa 1

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

Etapa 2

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

Etapa 3

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

Etapa 4

La o soluție (purjată cu N_2) de reactiv **41-D** (1,3 g) în EA (20 mL) și EtOH (20 mL) s-a adăugat Pd/C (130 mg). Amestecul s-a agitat în atmosferă de H_2 timp de 3 ore. Amestecul s-a filtrat prin celită și filtratul s-a concentrat pentru a obține Compusul **41-E**. **CLSM-IEP⁺** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculat pentru $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_7$: 227; găsit: 227.

Etapa 5

Un balon cu fund rotund de 100 mL a fost încărcat cu reactiv **41-E** (1,05 g, 4,62 mmol) și reactiv **38-F** (1,6 g, 4,62 mmol) în etanol (20 mL). Bicarbonat de sodiu (0,77 g, 9,2 mmol) în apă (20 mL) s-a adăugat la amestecul de reacție. Apoi amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei peste noapte. Amestecul s-a diluat cu EA (100 mL) și s-a spălat cu apă (2x). Fracțiunile apoase s-au extras cu EA (1x), iar fracțiunile organice s-au combinat, s-au uscat (Na_2SO_4) și s-au concentrat. Produsul brut (2,4 g) s-a utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară. **CLSM-IEP⁺** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculat pentru $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_7$: 556; găsit: 556.

Un balon cu fund rotund de 100 mL a fost încărcat cu produsul brut din reacția anterioară în HCl 4 N/dioxan (24,7 mL). Apoi amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei timp de 1 oră. După concentrare, intermediarul (2,1 g) și DBU (3,27 g, 21,5 mmol) în toluen (30 mL) s-a încălzit la 110°C cu agitare timp de 1 oră. După concentrare, reziduul s-a purificat prin CombiFlash (coloană de 120 g) utilizând hexan-acetat de etil ca eluenți pentru a obține **41-F**. **CLSM-IEP⁺** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculat pentru $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_7$: 409; găsit: 409.

Etapa 6

Un balon cu fund rotund de 100 mL a fost încărcat cu reactiv **41-F** (0,5 g, 1,22 mmol) în THF (5 mL) și MeOH (5 mL). KOH 1 N (3,7 mL) s-a adăugat la amestecul de reacție. Apoi amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei timp de 1 oră. Amestecul de reacție s-a acidulat prin adăugarea HCl 1 N (3,7 mL), s-a concentrat pentru a îndepărta majoritatea solvenților organici și s-a extras cu EtOAc (2 x). Straturile organice s-au combinat, s-au uscat (Na_2SO_4) și s-au concentrat pentru a obține compusul **41-G**.

Etapa 7

Un balon cu fund rotund de 100 mL a fost încărcat cu reactiv **41-G** (0,14 g, 0,37 mmol), (2,4,6-trifluorofenil)metanamină (0,12 g, 0,73 mmol), N,N-diizopropiletilamină (DIPEA) (0,24 g, 1,84 mmol) și HATU (0,28 g, 0,74 mmol) s-au dizolvat în DCM (5 mL). Amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei timp de 2 ore. Amestecul s-a diluat cu EA (100 mL) și s-a spălat cu soluție saturată de NaHCO_3 (2x), soluție saturată de NH_4Cl (2x) și s-a uscat pe Na_2SO_4 . După concentrare, produsul brut s-a purificat prin cromatografie în coloană pe silicagel cu hexan-acetat de etil pentru a obține Compusul **41-H**. **CLSM-IEP⁺** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculat pentru $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_7$: 524,5; găsit: 524,5.

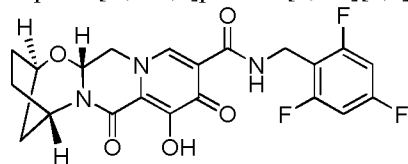
Etapa 8

Un balon cu fund rotund de 50 mL a fost încărcat cu reactiv **41-H** (0,13 g, 0,25 mmol) în TFA (2 mL). Amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei timp de 30 de minute. După concentrare, produsul brut s-a purificat prin cromatografie în coloană pe silicagel cu EtOAc-MeOH pentru a obține Compusul **41**. **¹H-RMN** (400 MHz, Cloroform- d) δ 11,61 (s, 1H), 10,70-10,01 (m, 1H), 8,26 (s, 1H), 6,65 (t, $J = 8,1$ Hz, 2H), 4,88 (s, 1H), 4,65 (dd, $J = 6,1, 2,4$ Hz, 2H), 4,07 (d, $J = 10,9$ Hz, 1 H), 3,93-3,58 (m, 2H), 2,67 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H), 2,08-1,41 (m, 7H). **¹⁹F-RMN** (376 MHz, Cloroform- d) δ -109,22 (d, $J = 11,6$ Hz, 1F), -111,04 - -112,79 (m, 2F). **CLSM-IEP⁺** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculat pentru $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5$: 434; găsit: 434.

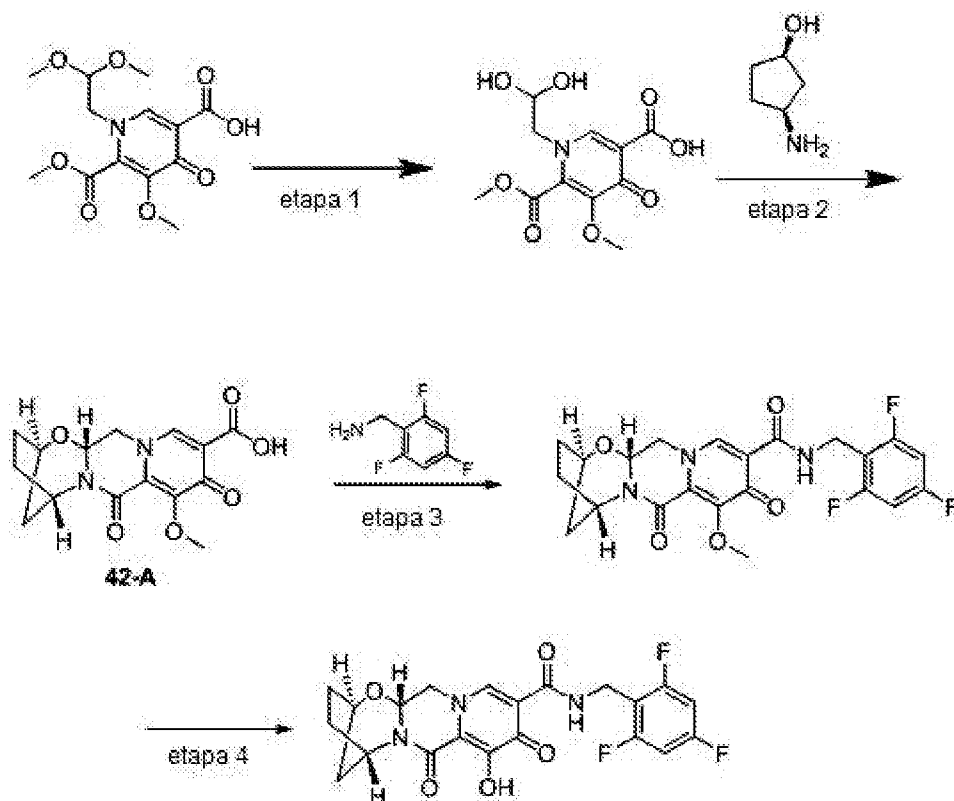
Exemplul 42

Obținerea Compusului 42

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



42

Etapa 1

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

Etapa 2

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

Etapa 3

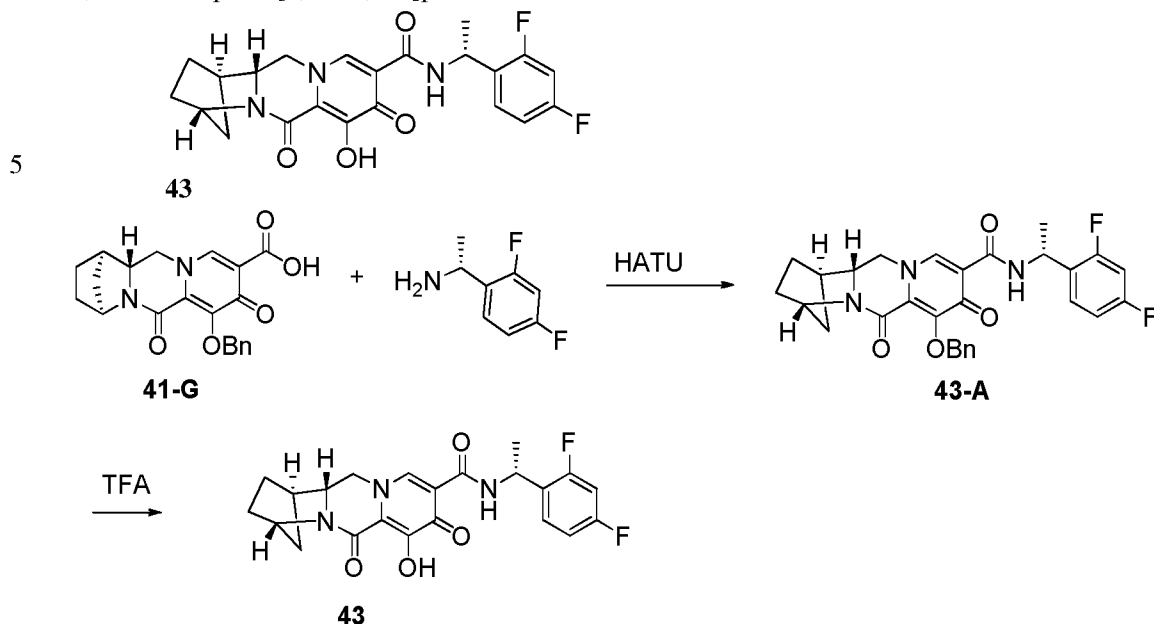
- Intermediarul **42-A** (0,225 g, 0,702 mmol) și (2,4,6-trifluorofenil)metanamină (0,125 g, 0,773 mmol) s-au suspendat în acetonitril (4 mL) și tratat cu N,N-diizopropiletilamină (DIPEA) (0,183 mmol, 1,05 mmol). La această suspensie s-a adăugat (dimetilamino)-N,N-dimetil(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-iloxi)metaniminiu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

Etapa 4

- La amestecul de reacție brut din etapa anterioară s-a adăugat MgBr₂ (0,258 g, 1,40 mmol). Amestecul de reacție s-a agitat la 50°C, timp de 10 minute, s-a acidulat cu 10% de HCl apoasă și s-a extras de două ori cu diclormetan. Fazele organice combinate s-au uscat pe MgSO₄, s-au filtrat, s-au concentrat și s-au purificat prin cromatografie pe silicagel (EtOH/diclormetan) urmată de CLPÎ (ACN/H₂O cu modificator de TFA de 0,1%) pentru a obține Compusul **42**: **¹H-RMN** (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,43 (s, 1H), 10,34 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,19 (t, *J* = 8,7 Hz, 2H), 5,43 (dd, *J* = 9,5, 4,1 Hz, 1H), 5,08 (s, 1H), 4,66 (dd, *J* = 12,9, 4,0 Hz, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,56-4,45 (m, 2H), 4,01 (dd, *J* = 12,7, 9,7 Hz, 1H), 1,93 (s, 4H), 1,83 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 1,56 (dt, *J* = 12,0, 3,4 Hz, 1H). **CLSM-IEP⁺** (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₂₁H₁₉F₃N₃O₅: 450,13; găsit: 450,2.

Exemplul 43**Obținerea Compusului 43**

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

**Etapa 1**

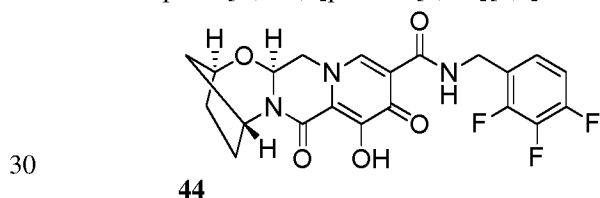
10 Un balon cu fund rotund de 100 mL a fost încărcat cu reactiv **41-G** (0,14 g, 0,37 mmol), (R)-1-(2,4-difluorofenil)etanamină (0,12 g, 0,74 mmol), *N,N*-diizopropiletilamină (0,24 g, 1,84 mmol) și HATU (0,28 g, 0,74 mmol) și s-au dizolvat în DCM (5 mL). Amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei timp de 2 ore. Amestecul s-a diluat cu EA (100 mL) și s-a spălat cu soluție saturată de NaHCO_3 (2x), soluție saturată de NH_4Cl (2x) și s-a uscat pe Na_2SO_4 . După concentrare, produsul brut s-a purificat prin cromatografie în coloană pe silicagel cu hexan-EtOAc pentru a obține Compusul **43-A**. **CLSM-IEP⁺** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculat pentru $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_7$: 520; găsit: 520.

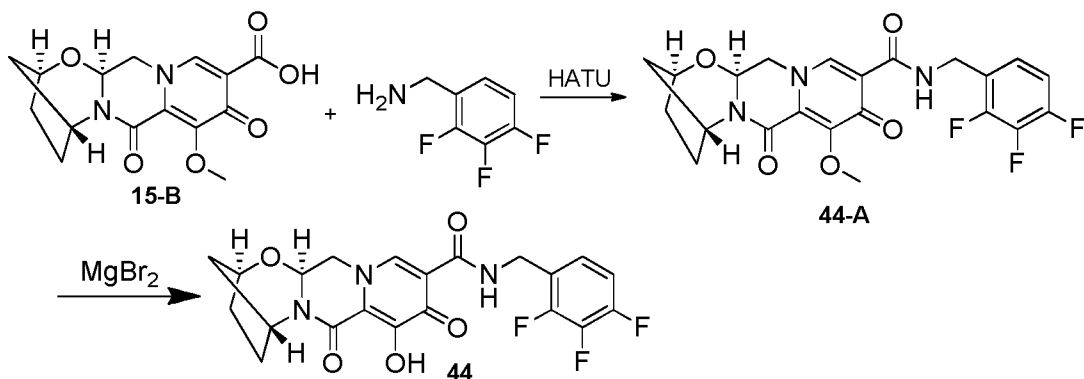
Etapa 2

20 Un balon cu fund rotund de 50 mL a fost încărcat cu reactiv **43-A** (0,14 g, 0,27 mmol) în TFA (2 mL). Amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei timp de 30 de minute. După concentrare, produsul brut s-a purificat prin cromatografie în coloană pe silicagel cu EtOAc-MeOH pentru a obține Compusul **43**. **¹H-RMN** (400 MHz, Cloroform-*d*) δ 11,65 (s, 1H), 10,57 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,31 (m, 1H), 6,99-6,62 (m, 2H), 5,64-5,32 (m, 1H), 4,90 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 4,04 (d, $J = 11,5$ Hz, 1H), 3,93-3,63 (m, 2H), 2,67 (s, 1H), 2,08-1,40 (m, 9H). **¹⁹F-RMN** (376 MHz, Cloroform-*d*) δ -113,09 (m, 1F), -115,01 (m, 1F). **CLSM-IEP⁺** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculat pentru $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5$: 430; găsit: 430.

Exemplul 44**Obținerea Compusului 44**

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



**Etapă 1**

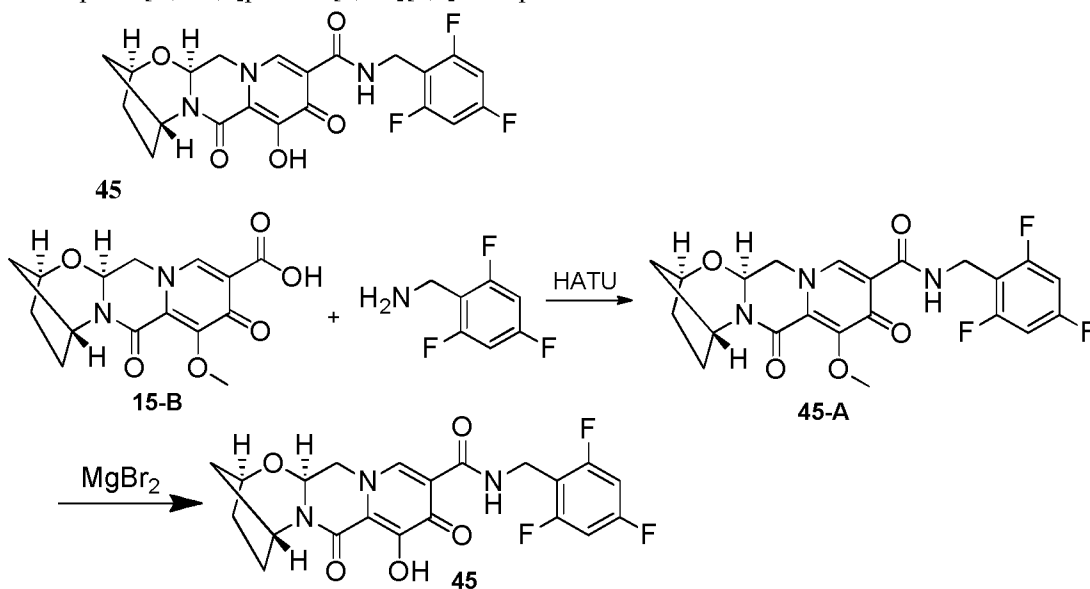
Compusul **15-B** (40 mg, 0,12 mmol) s-a preluat în 1 mL de acetonitril și s-a tratat cu 2,3,4-trifluorobenzilamină (29 mg, 0,18 mmol), HATU (53 mg, 0,14 mmol), N,N-diizopropiletilamină (DIPEA) (20 mg, 0,16 mmol) și s-a agitat la temperatura camerei timp de 2 ore, după care analiza CLSM a arătat consumarea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

Etapă 2

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

Exemplul 45**Obținerea Compusului 45**

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

**Etapă 1**

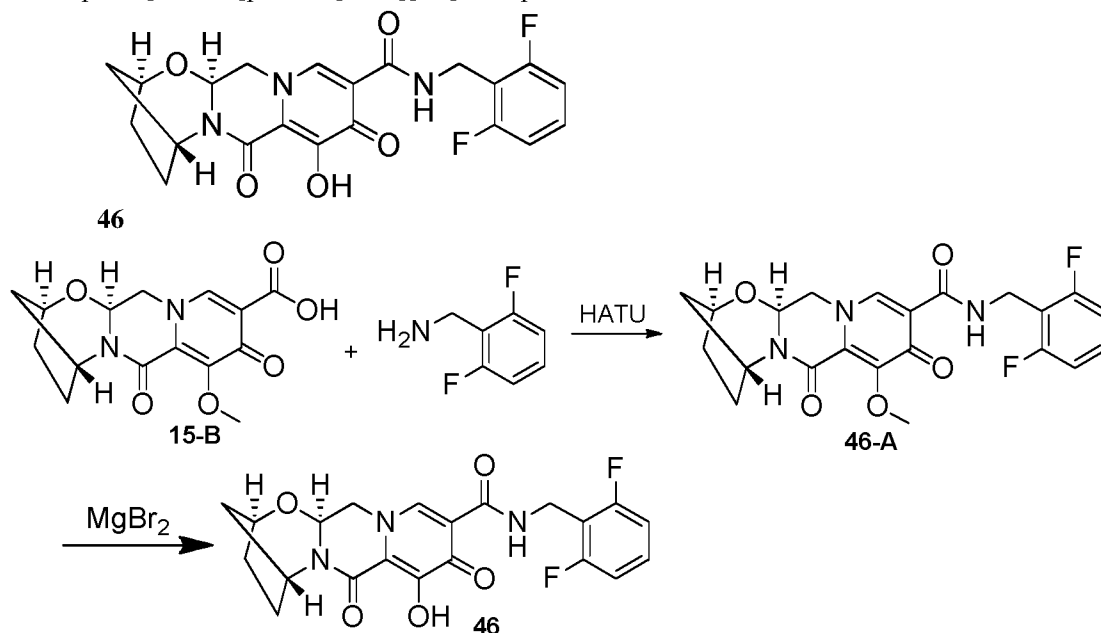
Compusul **15-B** (38 mg, 0,12 mmol) s-a preluat în 1 mL de acetonitril și s-a tratat cu 2,4,6-trifluorobenzilamină (34 mg, 0,21 mmol), HATU (50 mg, 0,13 mmol), N,N-diizopropiletilamină (DIPEA) (23 mg, 0,18 mmol) și s-a agitat la temperatura camerei timp de 2 ore, după care analiza CLSM a arătat consumarea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

Etapă 2

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

Exemplul 46Obținerea Compusului **46**

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

Etapa 1

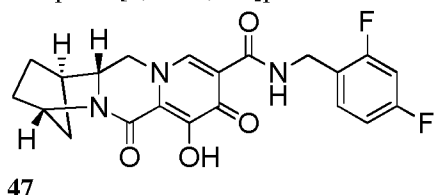
Compusul **15-B** (38 mg, 0,12 mmol) s-a preluat în 1 mL de acetonitril și s-a tratat cu 2,6-difluorobenzilamină (19 mg, 0,14 mmol), HATU (56 mg, 0,15 mmol), *N,N*-diizopropiletilamină (DIPEA) (20 mg, 0,15 mmol) și s-a agitat la temperatura camerei timp de 90 de minute, după care analiza CLSM a arătat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

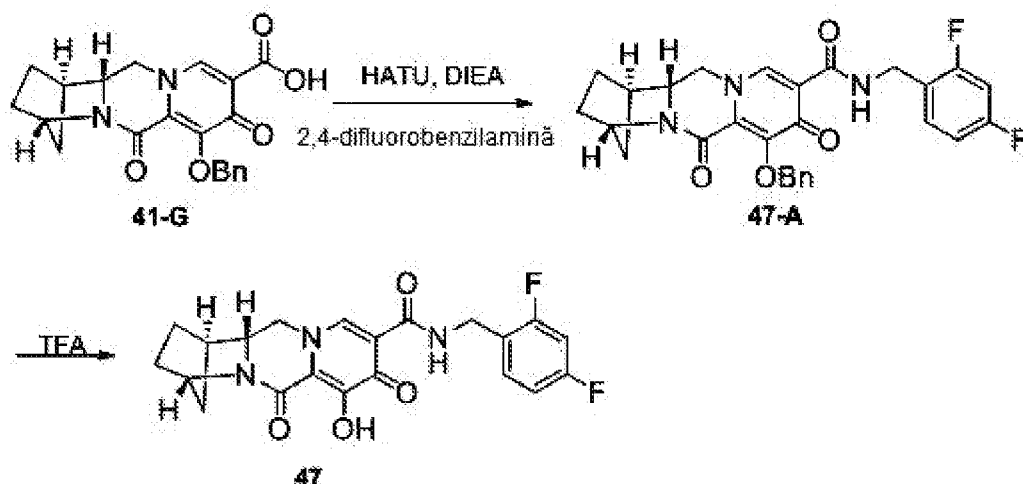
Etapa 2

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

Exemplul 47Obținerea Compusului **47**

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



**Etapa 1**

Acid brut **41-G** (0,45 g, 1,18 mmol), 2,4-difluorobenzilamină (0,35 g, 2,44 mmol), N,N-diizopropiletilamină (DIPEA) (0,79 g, 6,11 mmol) și HATU (0,93 g, 2,44 mmol) s-au dizolvat în DCM (10 mL). Amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei timp de 2 ore. Amestecul s-a diluat cu EA (100 mL) și s-a spălat cu soluție saturată de NaHCO_3 (2x), soluție saturată de NH_4Cl (2x) și s-a uscat pe Na_2SO_4 . După concentrare, produsul brut s-a purificat prin cromatografie în coloană pe silicagel cu hexan-EtOAc pentru a obține Compusul **47-A**.

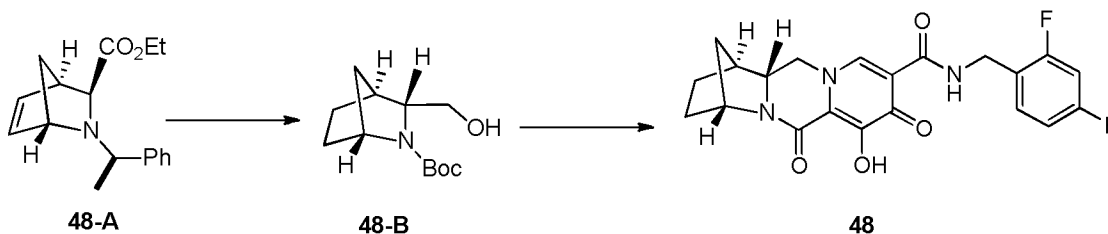
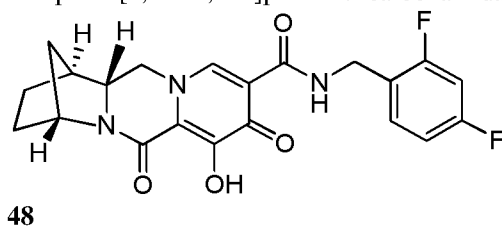
CLSM-IEP⁺ (*m/z*): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculat pentru $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_7$: 506; găsit: 506.

Etapa 2

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

Exemplul 48**Obținerea Compusului 48**

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

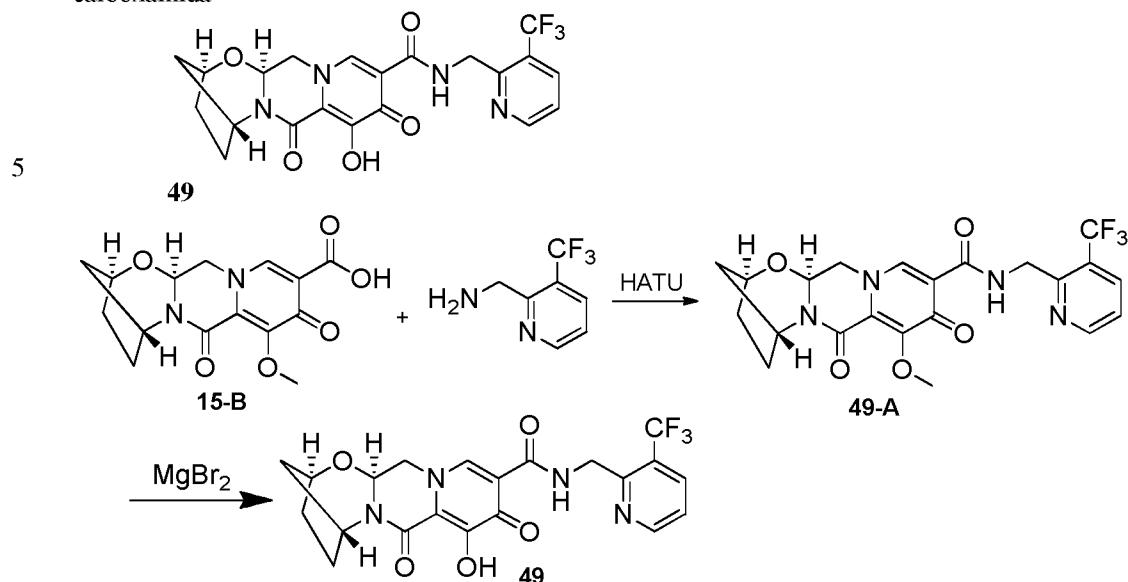


48-B a fost obținut în mod analog cu **55-H** din Exemplul 55, substituind **48-A** cu **55-A**. Compusul **48** a fost obținut în mod similar cu compusul **38** din Exemplul 38, substituind **48-B** cu **38-B** pentru a obține compusul **48**. **¹H-RMN** (400 MHz, Cloroform-*d*) δ 11,79 (s, 1H), 10,44 (m, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,42-7,31 (m, 1H), 6,86-6,74 (m, 2H), 4,74 (s, 1H), 4,63 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 4,19 (m, 1H), 4,07-4,03 (m, 2H), 2,83 (s, 1H), 1,92-1,68 (m, 6H). **¹⁹F RMN** (376 MHz, Cloroform-*d*) δ -112,3 (m, 1F), -114,8 (m, 1F). **CLSM-IEP⁺** (*m/z*): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculat pentru $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_4$: 416,14; găsit: 416,07.

Exemplul 49

Obținerea Compusului 49

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



Etapa 1

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

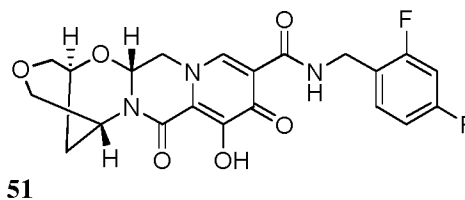
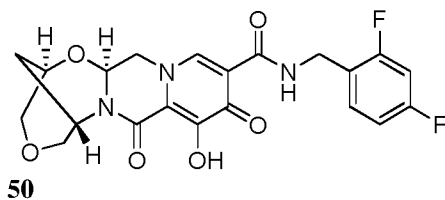
Etapa 2

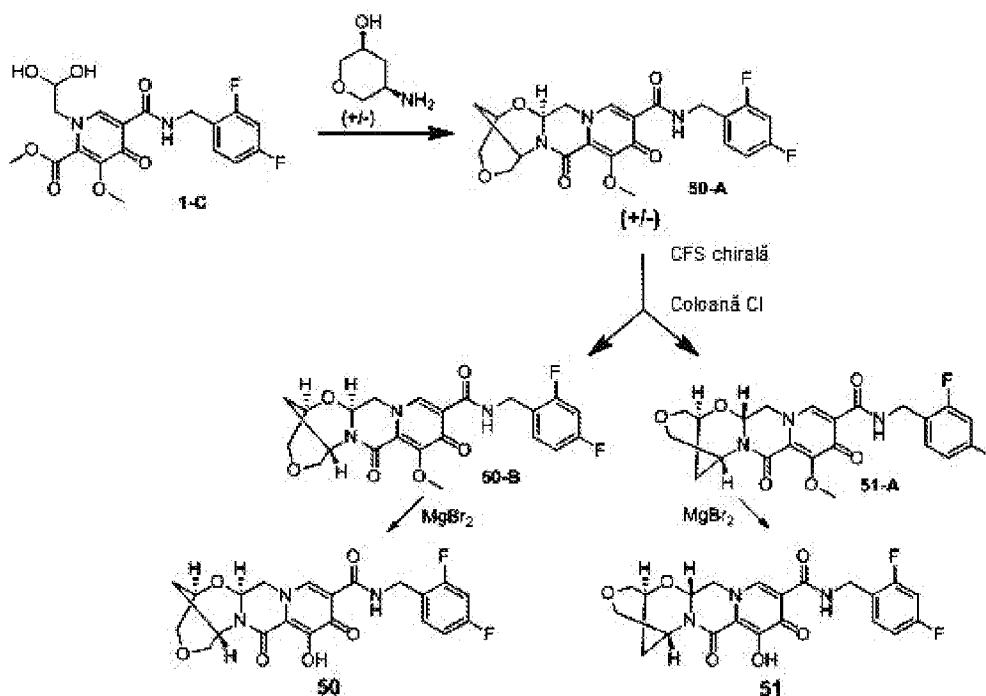
15 La soluția de reacție brută din etapa anterioară s-a adăugat MgBr_2 (51 mg, 0,28 mmol). Amestecul de reacție s-a agitat la 50°C timp de 90 de minute, s-a acidulat cu soluție apoasă de 10% de HCl, s-a repartizat între faza apoasă și diclormetan, iar faza apoasă s-a extras cu diclormetan. Fazele organice combinate s-au uscat pe MgSO_4 , s-au filtrat, s-au concentrat și s-au triturat cu metanol urmat de eter dietilic pentru a obține Compusul **49**. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 12,42 (s, 1H), 10,80-10,70 (m, 1H), 8,83 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,19 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,56 (dd, $J = 7,7, 5,2$ Hz, 1H), 5,43 (dd, $J = 9,5, 4,0$ Hz, 1H), 5,08 (s, 1H), 4,86-4,80 (m, 2H), 4,67 (dd, $J = 12,9, 4,0$ Hz, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,02 (dd, $J = 12,6, 9,8$ Hz, 1H), 1,93 (s, 4H), 1,82 (d, $J = 12,1$ Hz, 1H), 1,60-1,52 (m, 1H). **CLSM-IEP⁺** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculat pentru $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_5$: 465,14; găsit: 465,2.

25 Exemple 50 și 51

Obținerea Compușilor 50 și 51

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





Etapa 1

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

Etapa 2

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

Etapa 3a

Bromură de magneziu (12 mg, 0,06 mmol) s-a adăugat la o soluție de intermediar **50-B** (10,5 mg, 0,02 mmol, stereochemie absolută necunoscută) în 1 mL de acetonitril. Amestecul de reacție s-a agitat la 50°C timp de 1 oră, s-a acidulat cu 10% de HCl apoasă, s-a repartizat între faza apoasă și diclormetan, și faza apoasă s-a extras cu diclormetan. Fazele organice combinate s-au uscat pe $MgSO_4$, s-au filtrat, s-au concentrat și s-au purificat prin CLPI (ACN/ H_2O cu modificator de TFA de 0,1%) pentru a obține Compusul **50**. 1H -RMN (400 MHz, Cloroform- d) δ 10,47 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,35 (q, J = 8,6, 8,2 Hz, 1H), 6,81 (q, J = 8,7, 8,0 Hz, 2H), 6,41 (dd, J = 10,0, 3,6 Hz, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,36-4,26 (m, 2H), 4,20-4,08 (m, 2H), 3,98 (dd, J = 12,4, 10,2 Hz, 1H), 3,88 (t, J = 11,8 Hz, 2H), 2,27 (dt, J = 13,3, 3,1 Hz, 1H), 2,15-2,06 (m, 1H). **CLSM-IEP⁺** (m/z): $[M+H]^+$ calculat pentru $C_{21}H_{20}F_2N_3O_6$: 448,40; găsit: 448,2.

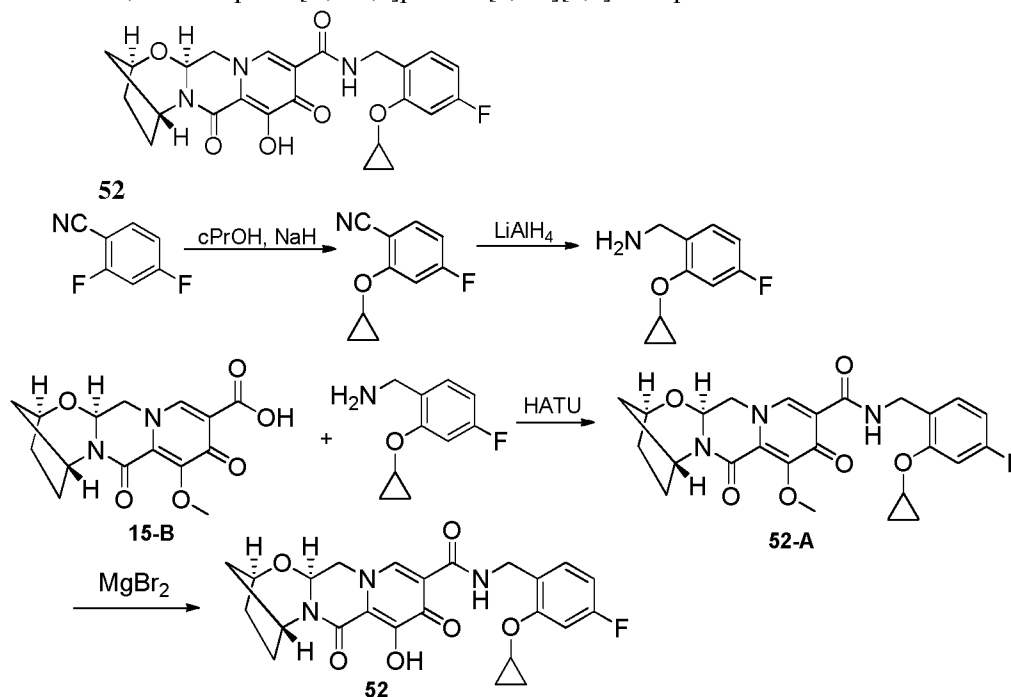
Etapa 3b

Bromură de magneziu (13 mg, 0,07 mmol) s-a adăugat la o soluție de intermediar **51-A** (13,2 mg, 0,03 mmol, stereochemie absolută necunoscută) în 1 mL de acetonitril. Amestecul de reacție s-a agitat la 50°C timp de 1 oră, s-a acidulat cu 10% de HCl apoasă, s-a repartizat între faza apoasă și diclormetan, și faza apoasă s-a extras cu diclormetan. Fazele organice combinate s-au uscat pe $MgSO_4$, s-au filtrat, s-au concentrat și s-au purificat prin CLPI (ACN/ H_2O cu modificator de TFA de 0,1%) pentru a obține Compusul **51**. 1H -RMN (400 MHz, Cloroform- d) δ 10,47 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,35 (q, J = 8,6, 8,2 Hz, 1H), 6,81 (q, J = 8,7, 8,0 Hz, 2H), 6,41 (dd, J = 10,0, 3,6 Hz, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,36-4,26 (m, 2H), 4,20-4,08 (m, 2H), 3,98 (dd, J =

12,4, 10,2 Hz, 1H), 3,88 (t, $J = 11,8$ Hz, 2H), 2,27 (dt, $J = 13,3, 3,1$ Hz, 1H), 2,15-2,06 (m, 1H).
CLSM-IEP⁺ (m/z): $[M+H]^+$ calculat pentru $C_{21}H_{20}F_2N_3O_6$: 448,40; găsit: 448,2.

Exemplul 52**Obținerea Compusului 52**

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

10 **Etapă 1**

- O soluție ciclopropanol (1,9 g, 29 mmol) în 20 mL de dioxan s-a adăugat prin picurare la o soluție de 0°C de hidru de sodiu (60% dispersie în ulei mineral, 1,04 g, 26 mmol) în 80 mL de dioxan. Amestecul de reacție s-a lăsat să se încălzească la temperatura camerei, 2,4-difluorobenzonitril (3,48 g, 25 mmol) s-a adăugat în porții, iar temperatura de reacție s-a ridicat la 95°C. Soluția de reacție s-a răcit la temperatura camerei după agitare timp de 18 ore, s-a diluat cu acetat de etil, s-a spălat de două ori cu apă și de două ori cu soluție de sare, s-a uscat pe MgSO₄, s-a filtrat și s-a concentrat pe silicagel. Purificarea prin cromatografie pe silicagel (0-10% EtOAc/hexan) a condus la obținerea 2-ciclopropoxi-4-fluorobenzonitrilului. ¹H-RMN (400 MHz, Cloroform-d) δ 7,52 (dd, $J = 8,6, 6,2$ Hz, 1H), 7,05 (dd, $J = 10,5, 2,3$ Hz, 1H), 6,73 (td, $J = 8,2, 2,3$ Hz, 1H), 3,87-3,76 (m, 1H), 0,87 (m, 4H).

Etapă 2

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

Etapă 3

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

Etapă 4

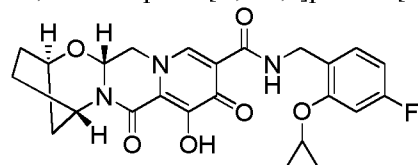
- La soluția de reacție brută din etapa anterioară s-a adăugat MgBr₂ (56 mg, 0,30 mmol). Amestecul de reacție s-a agitat la 50°C timp de 90 de minute, s-a acidulat cu soluție apoasă de

10% de HCl, s-a repartizat între faza apoasă și diclormetan, iar faza apoasă s-a extras cu diclormetan. Fazele organice combinate s-au uscat pe MgSO₄, s-au filtrat, s-au concentrat și s-au purificat prin CLPI (ACN/H₂O cu modificador de TFA de 0,1%) pentru a obține Compusul **52**. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,44 (s, 1H), 10,21 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,22-7,15 (m, 1H), 7,12 (dd, *J* = 11,2, 2,5 Hz, 1H), 6,72 (td, *J* = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 5,42 (dd, *J* = 9,6, 4,1 Hz, 1H), 5,07 (s, 1H), 4,66 (dd, *J* = 12,8, 4,1 Hz, 1H), 4,58 (s, 1H), 4,34 (dd, *J* = 5,6, 2,4 Hz, 2H), 4,04-3,91 (m, 2H), 1,92 (s, 4H), 1,82 (d, *J* = 11,9 Hz, 1H), 1,55 (dt, *J* = 12,4, 3,5 Hz, 1H), 0,80 (q, *J* = 6,3, 5,7 Hz, 2H), 0,72 (q, *J* = 6,0, 4,9 Hz, 2H). CLSM-IEP⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₂₄H₂₅FN₃O₆: 470,17; găsit: 470,1.

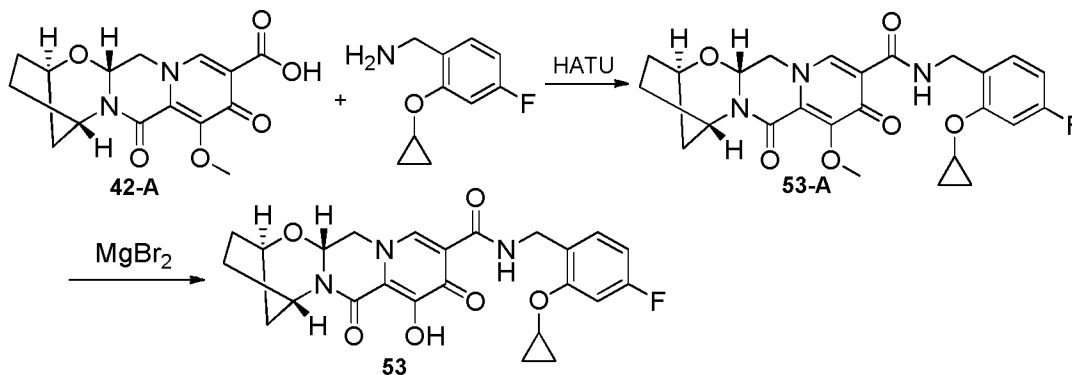
Exemplul 53

Obținerea Compusului 53

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



53



Etapa 1

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

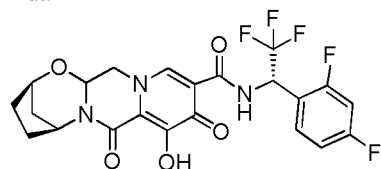
Etapa 2

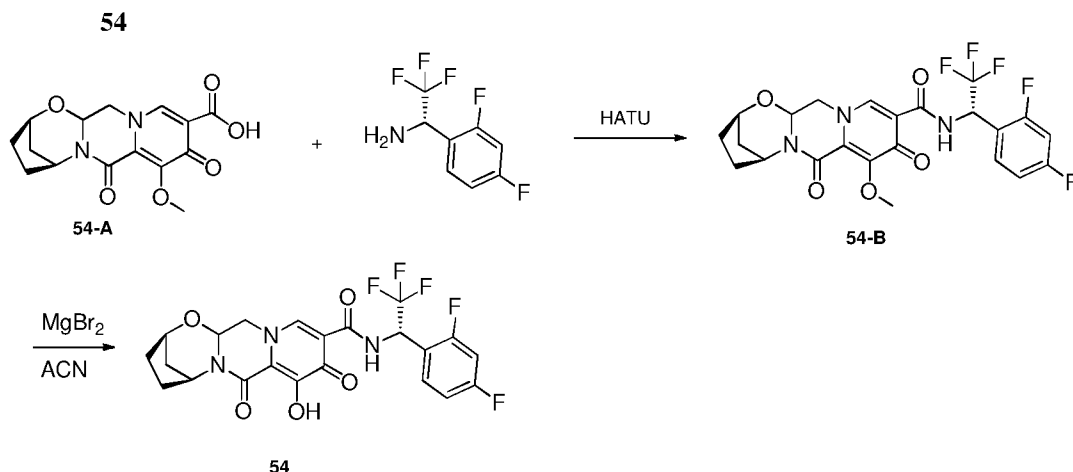
La soluția de reacție brută din etapa anterioară s-a adăugat MgBr₂ (55 mg, 0,30 mmol). Amestecul de reacție s-a agitat la 50°C timp de 90 de minute, s-a acidulat cu soluție apoasă de 10% de HCl, s-a repartizat între faza apoasă și diclormetan, iar faza apoasă s-a extras cu diclormetan. Fazele organice combinate s-au uscat pe MgSO₄, s-au filtrat, s-au concentrat și s-au purificat prin CLPI (ACN/H₂O cu modificador de TFA de 0,1%) pentru a obține Compusul **53**. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,44 (s, 1H), 10,21 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,22-7,15 (m, 1H), 7,12 (dd, *J* = 11,2, 2,5 Hz, 1H), 6,72 (td, *J* = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 5,42 (dd, *J* = 9,6, 4,1 Hz, 1H), 5,07 (s, 1H), 4,66 (dd, *J* = 12,8, 4,1 Hz, 1H), 4,58 (s, 1H), 4,34 (dd, *J* = 5,6, 2,4 Hz, 2H), 4,04-3,91 (m, 2H), 1,92 (s, 4H), 1,82 (d, *J* = 11,9 Hz, 1H), 1,55 (dt, *J* = 12,4, 3,5 Hz, 1H), 0,80 (q, *J* = 6,3, 5,7 Hz, 2H), 0,72 (q, *J* = 6,0, 4,9 Hz, 2H). CLSM-IEP⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₂₄H₂₅FN₃O₆: 470,17; găsit: 470,1.

Exemplul 54

Obținerea Compusului 54

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



Etapa 1

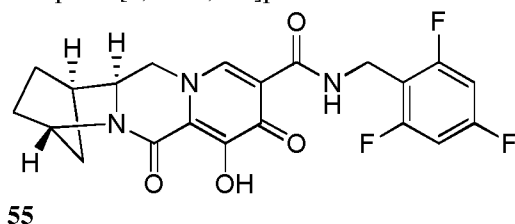
Un balon cu fund rotund de 50 mL a fost încărcat cu reactiv **54-A** (0,02 g, 0,06 mmol), (S)-1-(2,4-difluorofenil)-2,2,2-trifluoroetanamină (0,019 g, 0,09 mmol), N,N-diizopropiletilamină (DIPEA) (0,048 g, 0,38 mmol) și HATU (0,036 g, 0,09 mmol) în DCM (2 mL). Amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei timp de 1 oră. Amestecul de reacție s-a concentrat, s-a redizolvat în EtOAc (50 mL), s-a spălat cu soluție saturată de NaHCO₃ (2x), soluție saturată de NH₄Cl și s-a uscat pe Na₂SO₄. După concentrare, produsul brut s-a purificat prin cromatografie în coloană pe silicagel cu hexan-EtOAc pentru a obține **54-B**. **CLSM-IEP⁺** (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₁₈H₁₉F₂N₂O₇: 514; găsit: 514.

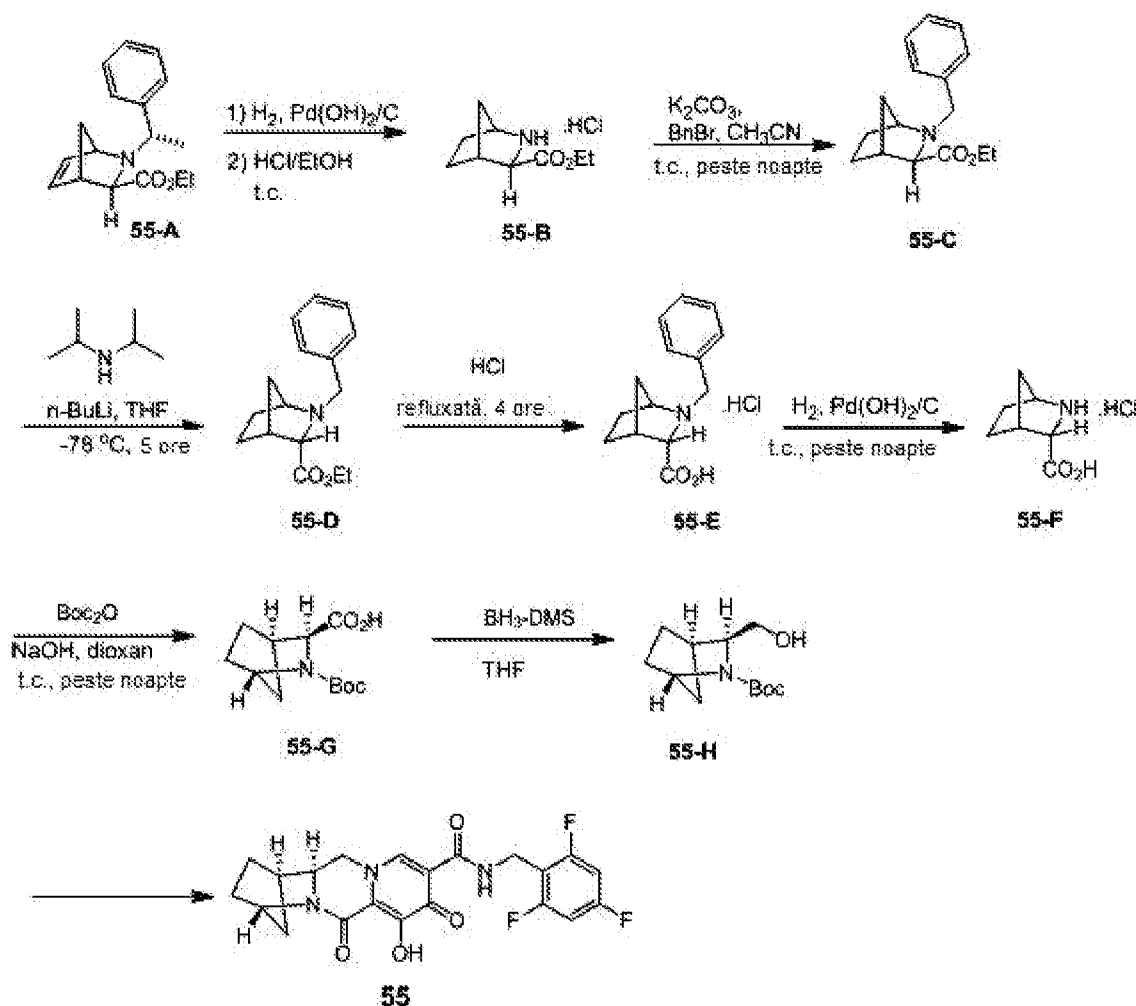
Etapa 2

Un balon cu fund rotund de 50 mL a fost încărcat cu reactiv **54-B** (0,03 g, 0,058 mmol) și bromură de magneziu (0,03 g, 0,15 mmol) în acetonitril (2 mL). Amestecul de reacție s-a încălzit la 50°C. După 10 minute, amestecul de reacție s-a răcit la 0°C și s-a adăugat acid clorhidric 1 N (0,5 mL). Apoi amestecul de reacție s-a diluat cu MeOH (2 mL). După filtrare, produsul brut s-a purificat prin CLPÎ preparativă (30-70% acetonitril:apă, 0,1% TFA) pentru a obține compusul **54** sub formă de sare de TFA. **¹H-RMN** (400 MHz, Cloroform-d) δ 11,28 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,54 (q, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,12-6,76 (m, 2H), 6,40-5,98 (m, 1H), 5,57-5,18 (m, 2H), 4,68 (s, 1H), 4,29 (dd, *J* = 13,1, 4,0 Hz, 1H), 4,05 (dd, *J* = 12,9, 9,3 Hz, 1H), 2,39-1,94 (m, 4H), 1,86 (t, *J* = 10,5 Hz, 1H), 1,60 (dt, *J* = 12,6, 3,4 Hz, 1H). **¹⁹F-RMN** (376 MHz, Cloroform-d) δ -75,30 (t, *J* = 6,8 Hz, 3 F), -108,33 (dd, *J* = 8,6, 6,3 Hz, 1F), -111,56 - -113,23 (m, 1F). **CLSM-IEP⁺** (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₂₁H₂₀F₂N₃O₅: 500; găsit: 500.

Exemplul 55**Obținerea Compusului 55**

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



Etapă 1

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

10 Etapă 2

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

15 Etapă 3

La un amestec de diizopropilamină (50 g, 0,50 mol) în THF (400 mL) s-a adăugat $n-BuLi$ (200 mL, 0,50 mol) la $-78^\circ C$ în atmosfera de N_2 . După 0,5 ore, amestecul de reacție s-a încălzit la $20^\circ C$ și s-a agitat timp de 0,5 ore. Amestecul s-a răcit la $-78^\circ C$ și s-a adăugat o soluție de compus **55-C** (64,75 g, 0,25 mol) în THF (600 mL) în atmosferă de N_2 . Amestecul s-a agitat timp de 4 ore și s-a stins cu soluție saturată de NH_4Cl . Amestecul s-a extras cu EtOAc și stratul organic s-a spălat cu soluție de sare, s-a uscat pe Na_2SO_4 , s-a filtrat și s-a concentrat. Reziduul s-a purificat prin cromatografie pe silicagel pentru a obține compusul **55-D**.

Etapă 4

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

Etapă 5

Un amestec de compus **55-E** (47 g, 176mmol) și $Pd(OH)_2/C$ (9 g) în EtOH (400 mL) într-o atmosferă de H_2 s-a agitat la temperatura camerei peste noapte. Amestecul de reacție s-a concentrat pentru a obține Compusul **55-F**, care s-a utilizat în etapa următoare fără purificare. ¹H-

RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 4,22 (s, 1H), 4,06 (s, 1H), 2,98-2,95 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 1,96-1,93 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 1,86-1,82 (m, 2H), 1,76-1,74 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 1,49 (s, 1H).

CLSM-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₇H₁₂NO₂: 142,1; găsit: 142,1.

Etapă 6

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

Etapă 7

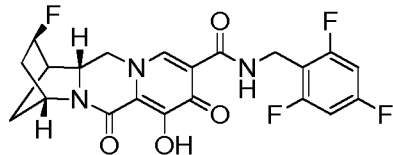
- 15 La un amestec de compus **55-G** (500 mg, 2,07 mmol) în THF (10 mL) răcită la 0°C s-a adăugat încet complex BH₃-DMS THF (2N în THF, 8,23 mmol, 4,1 mL). Evoluția de gaz a avut loc. Temperatura internă s-a monitorizat pentru a se asigura că nu se produce exoterma majoră. Reacția s-a lăsat să se încălzească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

Etapă 8

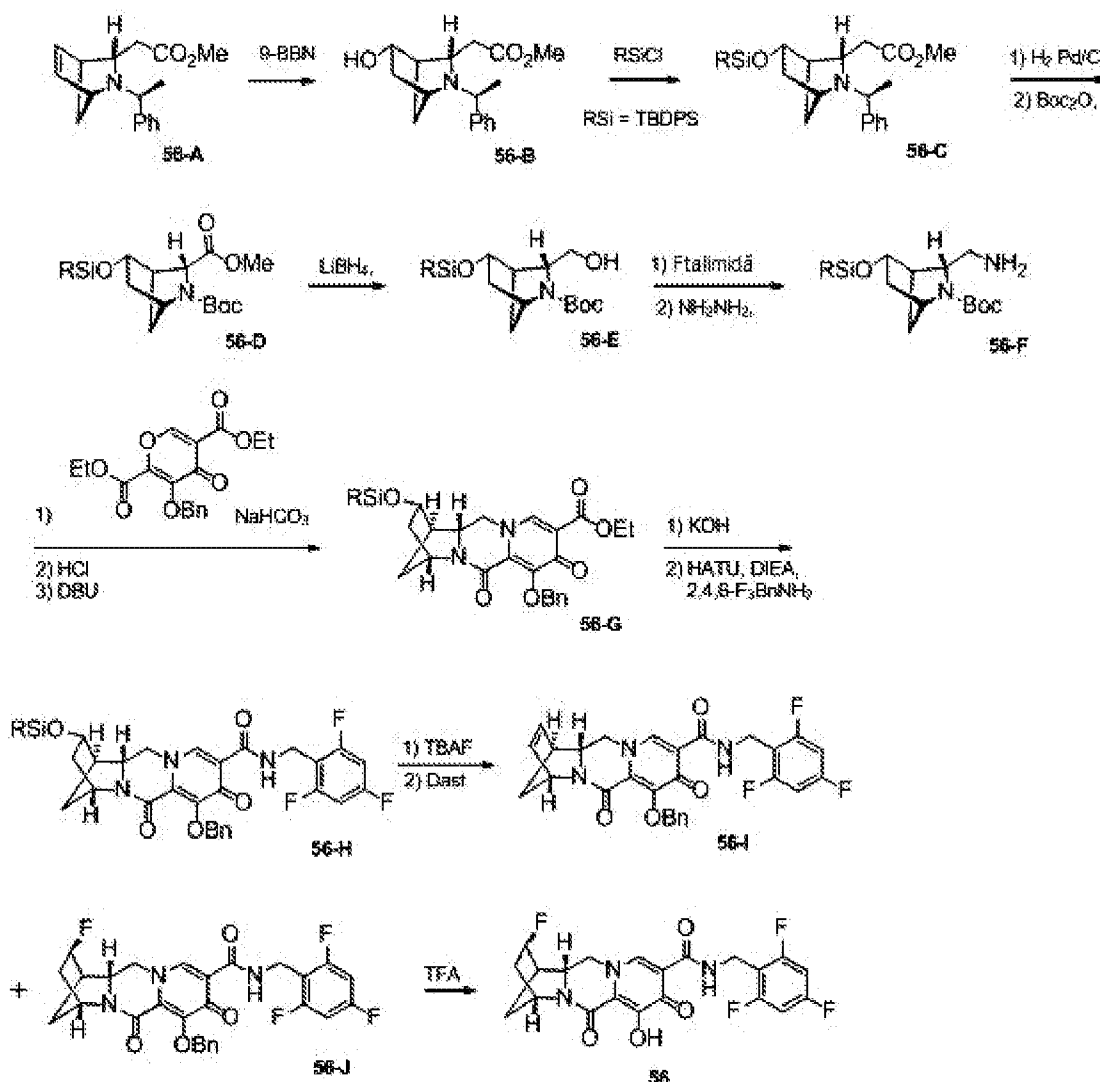
- 25 Compusul **55** a fost obținut astfel cum s-a descris pentru Exemplul 41, substituind **55-H** cu **41-B** pentru a obține Compusul **55**. **¹H-RMN** (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,81 (s, 1H), 10,40 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,19 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 4,59-4,48 (m, 4H), 4,16 (t, J = 12,2 Hz,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

Exemplul 56

- 30 Obținerea Compusului **56**
(1R,2S,4R,12aR)-2-fluoro-7-hidroxi-6,8-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobenzil)-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahidro-1,4-metanodipirido[1,2-a:1',2'-d]pirazin-9-carboxamidă



56



Etapa 1

- O soluție de **56-A** (5 g, 19,43 mmol) în tetrahidrofuran (65 mL) s-a răcit într-o baie cu gheață cu adăugarea prin picurare a 9-borabicio[3,3,1]nonanului 0,5 M (48,58 mL). Amestecul de reacție s-a încălzit până la temperatura camerei. După 18 ore, reacția s-a răcit la 0°C și un amestec de hidroxid de sodiu 2M (34 mL) și peroxid de hidrogen (9,34 mL, 97,15 mmol) s-a adăugat prin picurare. După 2 ore la 0°C, amestecul de reacție s-a încălzit până la temperatura camerei și s-a agitat timp de 1 oră. Amestecul s-a diluat cu acetat de etil și s-a spălat cu apă. Frațiunile apoase s-au extras cu EtOAc, iar frațiunile organice combinate s-au uscat (Na_2SO_4) și s-au concentrat. Reziduul s-a purificat prin cromatografie în coloană pe silice (50-70% EtOAc/hexan) pentru a obține **56-B** (3,05 g, 57%). CLSM-IEP⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru $C_{16}H_{21}NO_3$: 275,34; găsit: 276,122.

Etapa 2

- La o soluție de **56-B** (1,45 g, 5,27 mmol) în N,N-dimetilformamidă (12 mL) s-a adăugat terț-butilclordifenilsilan (1,51 mL, 5,79 mmol) și imidazol (1,08 g, 15,8 mmol). După 18 ore, amestecul s-a diluat cu apă, s-a extras în EtOAc (2x), frațiunile organice s-au combinat, s-au uscat (Na_2SO_4) și s-au concentrat. Reziduul s-a purificat prin cromatografie în coloană pe silice (10-20% EtOAc/hexan) pentru a obține **56-C** (2,6 g, 96,1%). CLSM-IEP⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru $C_{32}H_{39}NO_3Si$: 513,74; găsit: 514,625.

Etapa 3

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

la uscare pentru a se obține produsul brut deprotejat (2,07 g, 79,4%). **CLSM-IEP⁺** (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₂₄H₃₁NO₃Si: 409,59; găsit: 410,485.

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

10 Etapa 4

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

15 Etapa 5

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

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

30 Etapa 6

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

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

40 Etapa 7

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

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

55 Etapa 8

O soluție de **56-H** (915 mg, 1,18 mmol) în THF (5 mL) s-a agitat într-o baie de gheață cu adăugarea în picături a fluorurii de tetrabutilamoniu 1,0 M în THF (1,18 mL). Amestecul rezultat s-a agitat la temperatura camerei timp de 30 de minute. Amestecul de reacție s-a concentrat în vid și reziduul s-a diluat cu EtOAc, s-a spălat cu apă, s-a uscat (Na₂SO₄), s-a concentrat și reziduul s-a purificat prin cromatografie în coloană pe silice (50-75% EtOAc/hexan apoi 5% MeOH/EtOAc). Materialul rezultat (248 mg, 0,46 mmol) s-a dizolvat în diclormetan (2 mL) răcit la -78°C în timp

ce trifluorură de dietilaminosulf (0,07 mL, 0,55 mmol) s-a adăugat în picături și amestecul de reacție s-a încălzit la temperatura camerei și s-a agitat timp de 1 oră. Amestecul de reacție s-a răcit într-o baie de gheață și s-a stins cu soluție saturată de NaHCO₃, cele două faze s-au separat, iar fracțiunea apoasă separat s-a extras cu CH₂Cl₂. Cele două fracțiuni organice s-au combinat, s-au uscat (Na₂SO₄) și concentrat. Reziduul s-a purificat prin cromatografie în coloană pe silice (1% MeOH/EtOAc) pentru a obține **56-J** (75 mg) (CLSM-IEP⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₂₈H₂₃F₄N₃O₄: 541,49, găsit: 542,320) și **56-I** (30 mg) (CLSM-IEP⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₂₈H₂₂F₃N₃O₄: 521,49, găsit: 522,05).

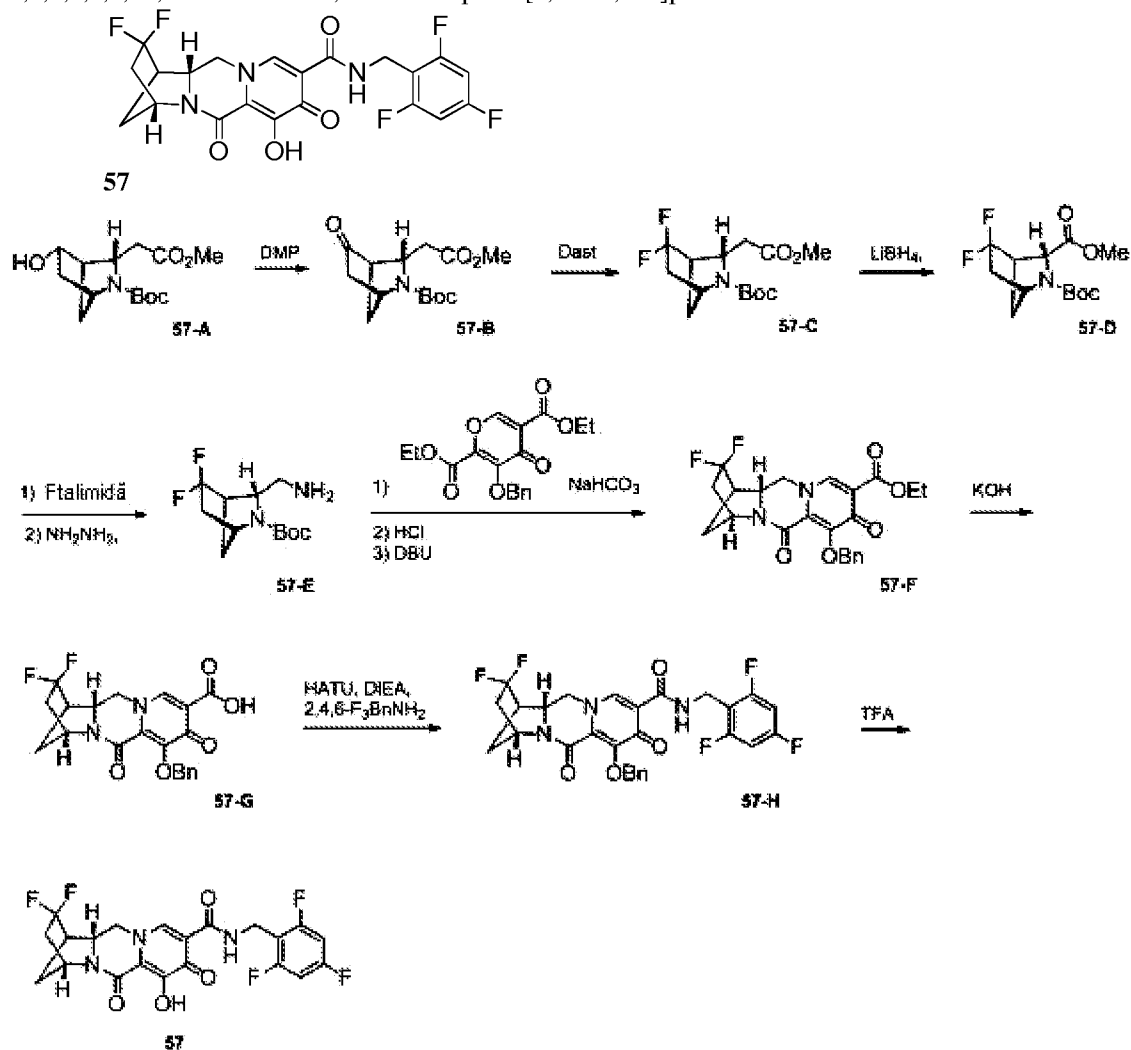
Etapa 9

Compusul **56-J** (75 mg, 139 μmol) s-a dizolvat în TFA (1 mL), s-a agitat la temperatura camerei timp de 10 minute, iar soluția s-a concentrat. Reziduul s-a purificat prin CLPI cu fază inversă (Gemini, între 15 și 43% ACN/H₂O + 0,1% TFA) pentru a se obține compusul **56**. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,67 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,17 (t, *J* = 8,6 Hz, 2H), 5,45-5,18 (m, 1H), 4,70-4,39 (m, 3H), 4,23 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H), 4,11-3,85 (m, 2H), 2,85 (dd, *J* = 4,2, 2,0 Hz, 1H), 2,34-2,13 (m, 1H), 1,81 (s, 1H), 1,55-1,33 (m, 2H). ¹⁹F-RMN (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -74,20 (m), -106,95 – -116,45 (m), -190,65 – -194,54 (m).

Exemplul 57

Obținerea Compusului 57

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



Etapa 1

O soluție de **57-A** (1,45 g, 5,34 mmol) în diclormetan (30 mL) s-a răcit într-o baie de gheață cu adăugarea în porții a Dess Martin (4,53 g, 10,69 mmol) și amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei timp de 18 ore. Reacția s-a stins prin adăugarea apei, precipitatul s-a filtrat și s-a adăugat o soluție saturată de Na₂S₂O₃. Amestecul s-a agitat până la apariția soluției bifazice, apoi s-a adăugat NaHCO₃ saturat și stratul apos s-a extras cu CH₂Cl₂. Frațiunile organice

combinat s-au uscat (Na_2SO_4) și s-au concentrat. Reziduul s-a purificat prin cromatografie în coloană pe silicagel (30-50% EtOAc/Hexan) pentru a obține **57-B** (1,13 g, 78,2%). **CLSM-IEP⁺** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculat pentru $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_5$: 269,29; găsit: 269,722.

Etapă 2

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

Etapă 3

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

Etapă 4

- 25 Un amestec format din **57-D** (720 mg, 2,74 mmol), ftalimidă (402 mg, 2,73 mmol) și trifenilfosfină (1,61 g, 6,15 mmol) în THF (45 mL) s-a răcit într-o baie de gheață. Azodicarboxilat de diizopropil, 95% (1,22 mL, 6,19 mmol) s-a adăugat. Amestecul s-a încălzit apoi până la temperatura camerei și s-a agitat timp de 20 de ore. Apoi, amestecul de reacție s-a concentrat și reziduul s-a dizolvat în eter, s-a răcit într-o baie de gheață și s-a agitat timp de 1,5 ore. După ce solidele s-au filtrat, filtratul s-a concentrat. Reziduul s-a purificat prin cromatografie în coloană pe silice (40-60% EtOAc/hexan) pentru a produce aductul ftalimidei (1,07 g, 99,7%). **CLSM-IEP⁺** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculat pentru $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_4$: 392,4; găsit: 393,204

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

Etapă 5

- 35 Un amestec de **57-E** brut (709 mg, 2,7 mmol), compus **38-F** (Exemplul 38) (936 mg, 2,7 mmol) și NaHCO_3 (454 mg, 5,41 mmol) în apă (15 mL) și EtOH (15 mL) s-a agitat timp de 20 de ore. Amestecul de reacție s-a concentrat în vid și reziduul s-a repartizat între apă și EtOAc. Stratul apos s-a extras cu EtOAc și straturile organice combinate s-au uscat (Na_2SO_4) și concentrat. Reziduul (1,5 g) s-a dizolvat în CH_2Cl_2 (7 mL) și s-a adăugat HCl 4N în dioxan (26,9 mL). După 1,5 ore amestecul s-a concentrat până la uscare, s-a coevaporat cu toluen și s-a uscat în vacuum. Reziduul brut (1,3 g) și DBU (2 mL, 13,4 mmol) în toluen (25 mL) s-a agitat la 110°C . După 35 de minute amestecul s-a concentrat și reziduul s-a purificat prin cromatografie în coloană pe silicagel (5-15% MeOH/EtOAc) pentru a obține **57-F** (426 mg, 36,17%).

CLSM-IEP⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculată pentru $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_5$: 444,43; găsit: 445,280.

Etapă 6

- 40 Amestecul de compus **57-F** (426 mg, 0,96 mmol) în MeOH (7 mL) și THF (7 mL) s-a agitat la temperatura camerei în timp ce s-a adăugat KOH 1M (5,06 mL). După 30 de minute amestecul de reacție s-a neutralizat cu HCl 1N, s-a extras cu EtOAc (2x) și extractele combinate organice s-au uscat (Na_2SO_4) și s-au concentrat până la **57-G** brut.

Etapă 7

- 55 O suspensie de reziduu brut **57-G** (189 mg), 2,4,6-trifluorobenzilamină (95 mg, 0,59 mmol) și HATU (276 mg, 0,73 mmol) în diclormetan (3 mL) s-a agitat la temperatura camerei cu adăugarea N,N-diizopropiletilaminei (DIPEA) (0,59 mL, 3,4 mmol). După 1 oră amestecul s-a diluat cu apă, s-a extras cu EtOAc (3x). Fazele organice combinate s-au uscat (Na_2SO_4) și s-au concentrat până la obținerea **57-H**. **CLSM-IEP⁺** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculat pentru $\text{C}_{28}\text{H}_{22}\text{F}_5\text{N}_3\text{O}_4$: 559,48; găsit: 560,24.

Etapă 8

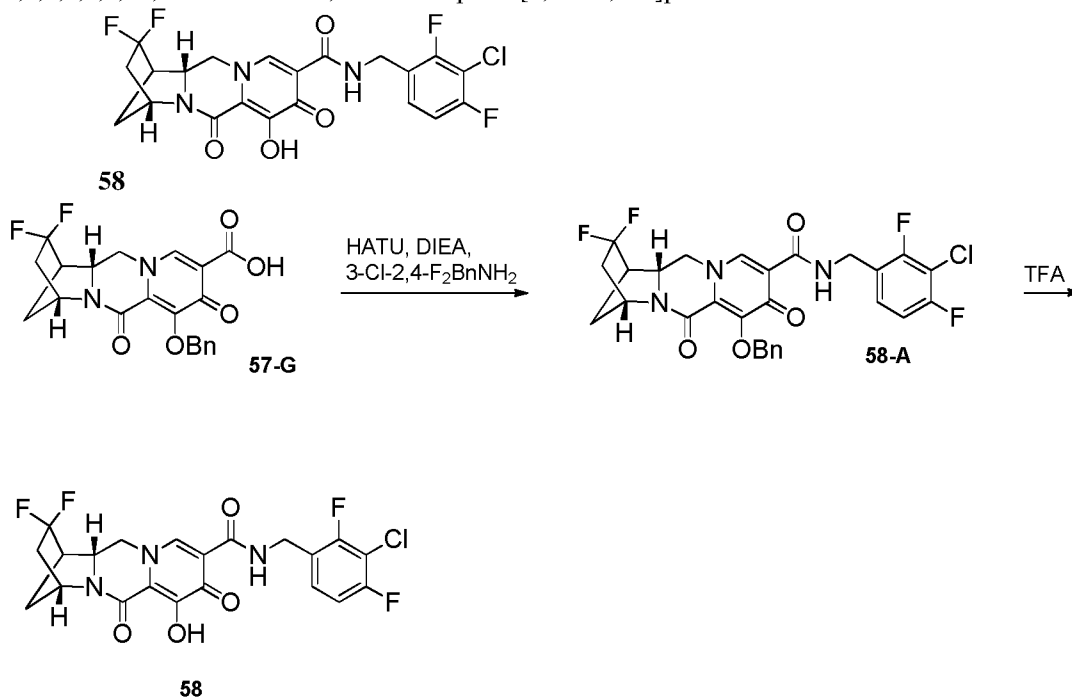
- 60 Compusul **57-H** (150 mg, 0,27 mmol) s-a dizolvat în TFA (2 mL), s-a agitat la temperatura camerei timp de 10 minute, iar soluția s-a concentrat. Reziduul s-a purificat prin CLPI

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

Exemplul 58

Obținerea Compusului 58

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



15 Etapa 1

O suspensie de reziduu brut **57-G** (120 mg), 3-cloro,2,4-difluorbenzilamină (67 mg, 0,38 mmol) și HATU (175 mg, 0,46 mmol) în diclormetan (3 mL) s-a agitat la temperatura camerei cu adăugarea N,N-diizopropiletilaminei (DIPEA) (0,38 mL, 0,28 mmol). După 1 oră amestecul s-a diluat cu apă, s-a extras cu EtOAc (3x), fazele organice combinate s-au uscat (Na₂SO₄) și s-au concentrat pentru a obține **58-A**. **CLSM-IEP⁺** (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₂₈H₂₂ClF₄N₃O₄: 575,94; găsit: 576,394.

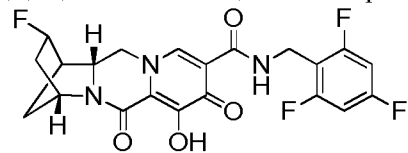
Etapa 2

Compus **58-A** (166 mg) s-a dizolvat în TFA (2 mL), s-a agitat la temperatura camerei timp de 10 minute, iar soluția s-a concentrat. Reziduuul s-a purificat prin CLPÎ cu fază inversă (Gemini, între 15 și 70% ACN/H₂O + 0,1% TFA) pentru a obține Compusul **57** (60 mg, 42,8%). **CLSM-IEP⁺** (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₂₁H₁₆ClF₄N₃O₄: 485,82; găsit: 486,135. **¹H-RMN** (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,77 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,28 (m, 2H), 4,77 (s, 1H), 4,64-4,40 (m, 2H), 4,27 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 3,93 (m, 2H), 2,95 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 2,51 (s, 1H), 2,42-2,17 (m, 1H), 2,14-1,89 (m, 2H), 1,77 (m, 1H). **¹⁹F-RMN** (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -87,63, -88,23, -108,67, -109,27, -116,42 (t, *J* = 7,0 Hz), -118,48 (d, *J* = 7,8 Hz).

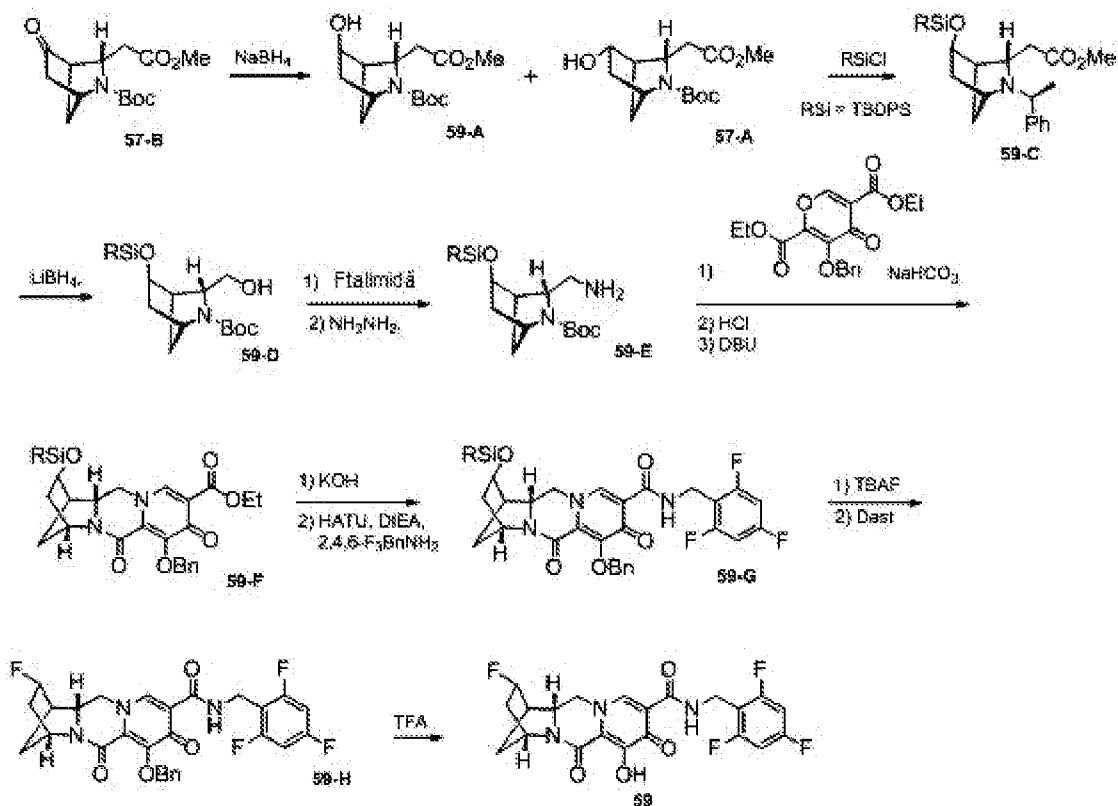
Exemplul 59

Obținerea Compusului 59

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



59



Etapă 1

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

Etapă 2

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

Etapă 3

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

Etapă 4

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

în coloană pe silice (10-30% EtOAc/hexan) pentru a produce aductul ftalimidei. **CLSM-IEP⁺** (m/z): $[M+H]^+$ calculat pentru $C_{36}H_{42}N_2O_5Si$: 610,81; găsit: 611,935.

O soluție de aduct al ftalimidei (1,2 g, 1,97 mmol) și hidrat de hidrazină (0,4 mL, 8,03 mmol) în etanol (12 mL) s-a agitat la 70°C timp de 2 ore. Amestecul de reacție s-a răcit într-o baie de gheață și s-a adăugat eter (10 mL), amestecul s-a agitat timp de 30 de minute. Solidul format s-a filtrat și filtratul s-a concentrat în vid până la uscare pentru a obține **59-E**.

CLSM-IEP⁺ (m/z): $[M+H]^+$ calculat pentru $C_{28}H_{40}N_2O_3Si$: 480,71; găsit: 481,356.

Etapă 5

Un amestec de **59-E** brut (770 mg, 1,60 mmol), compus **38-F** (Exemplul 38) (555 mg, 1,60 mmol) și $NaHCO_3$ (269 mg, 3,20 mmol) în apă (12 mL) și EtOH (12 mL) s-a agitat timp de 20 de ore. Amestecul de reacție s-a concentrat în vid și reziduul s-a repartizat între apă și EtOAc. Stratul apos s-a extras cu EtOAc și straturile organice combinate s-au uscat (Na_2SO_4) și s-au concentrat.

Reziduul (1,29 g) s-a dizolvat în CH_2Cl_2 (4 mL) și s-a adăugat HCl 4N în dioxan (15,6 mL). După 1,5 ore amestecul s-a concentrat până la uscare, s-a coevaporat cu toluen și s-a uscat în vid. **CLSM-IEP⁺** (m/z): $[M+H]^+$ calculat pentru $C_{41}H_{48}N_2O_7Si$: 708,91; găsit: 709,782.

Reziduul brut (1,09 mg) și DBU (1,17 mL, 7,8 mmol) în toluen (20 mL) s-a agitat la 110°C. După 35 de minute amestecul s-a concentrat și reziduul s-a purificat prin cromatografie în coloană pe silicagel (5-15% MeOH/EtOAc) pentru a obține **59-F**. **CLSM-IEP⁺** (m/z): $[M+H]^+$ calculat pentru $C_{39}H_{42}N_2O_6Si$: 662,85; găsit: 663,677.

Etapă 6

Un amestec de **59-F** (680 mg, 1,03 mmol) în MeOH (10 mL) și THF (10 mL) s-a agitat la temperatura camerei cu adăugarea KOH 1M (5,42 mL). După 30 de minute, amestecul de reacție s-a neutralizat cu HCl 1N, s-a extras cu EtOAc (2x) și extractele organice combinate s-au uscat (Na_2SO_4) și s-au concentrat. **CLSM-IEP⁺** (m/z): $[M+H]^+$ calculat pentru $C_{37}H_{38}N_2O_6Si$: 634,79; găsit: 635,466.

O suspensie de reziduu brut (650 mg), 2,4,6-trifluorobenzilamină (214 mg, 1,33 mmol) și HATU (623 mg, 1,64 mmol) în diclormetan (6 mL) s-a agitat la temperatura camerei cu adăugarea N,N-diizopropiletilaminei (DIPEA) (1,34 mL, 7,68 mmol). După 2 ore, amestecul s-a diluat cu apă, s-a extras cu EtOAc (3x), fazele organice combinate s-au uscat (Na_2SO_4), s-au concentrat și reziduul s-a purificat prin cromatografie în coloană pe silice (50-75% EtOAc/hexan) pentru a obține **59-G**. **CLSM-IEP⁺** (m/z): $[M+H]^+$ calculat pentru $C_{44}H_{42}F_3N_3O_5Si$: 777,9; găsit: 778,566.

Etapă 7

O soluție de **59-G** (648 mg, 0,83 mmol) în THF (10 mL) s-a agitat într-o baie de gheață cu adăugarea în picături a fluorurii de tetrabutilamoniu 1,0 M în THF (0,83 mL) și amestecul rezultat s-a agitat la temperatura camerei timp de 30 de minute. Fluorură de tetrabutilamoniu 1,0 M în THF (0,1 mL) s-a adăugat suplimentar prin picurare. După 30 de minute, amestecul de reacție s-a concentrat în vid și reziduul s-a diluat cu acetat de etil, s-a spălat cu apă, s-a uscat (Na_2SO_4), s-a concentrat și reziduul s-a purificat prin cromatografie în coloană pe silicagel (5% MeOH/EtOAc). O soluție de reziduu (290 mg, 0,54 mmol) în diclormetan (3 mL) s-a răcit la -78°C și s-a adăugat în picături trifluorură de dietilaminosulf (0,09 mL, 0,65 mmol), amestecul de reacție s-a încălzit apoi la temperatura camerei și s-a agitat timp de 2,5 ore. Amestecul de reacție s-a răcit într-o baie de gheață, s-a stins cu soluție saturată de $NaHCO_3$, cele două faze s-au separat, iar fracțiunea apoasă separată s-a extras cu CH_2Cl_2 . Cele două fracțiuni organice s-au combinat, s-au uscat (Na_2SO_4) și s-au concentrat. Reziduul s-a purificat prin cromatografie în coloană pe silice (1% MeOH/EtOAc) pentru a se obține **59-H**. **CLSM-IEP⁺** (m/z): $[M+H]^+$ calculat pentru $C_{28}H_{23}F_4N_3O_4$: 541,49; găsit: 542,320.

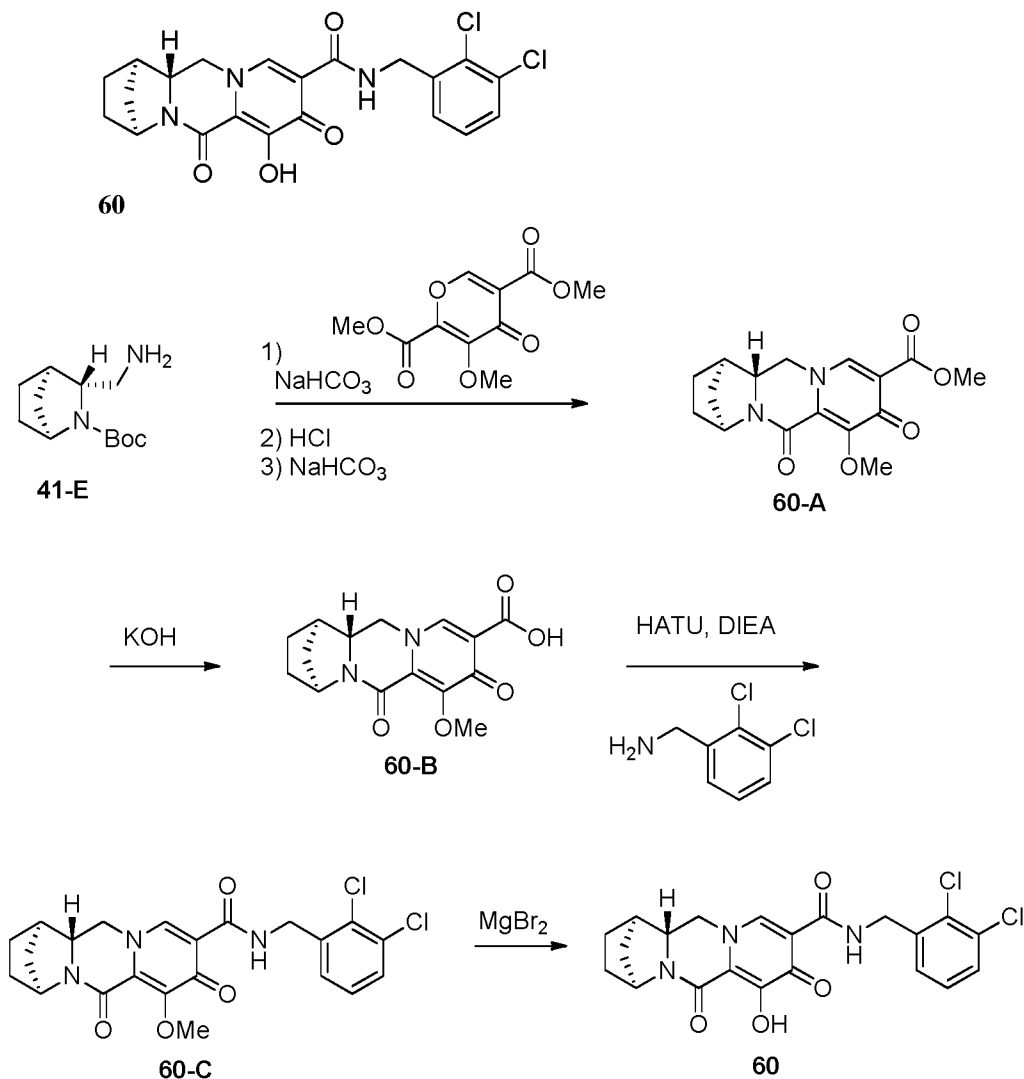
Etapă 8

Compus **59-H** (103 mg, 0,19 mmol) s-a dizolvat în TFA (1,4 mL) la temperatura camerei timp de 15 minute, iar soluția s-a concentrat. Reziduul s-a suspendat în DMF, s-a filtrat, iar produsul precipitat s-a spălat cu apă, s-a uscat în vid pentru a se obține compusul **59**. **CLSM-IEP⁺** (m/z): $[M+H]^+$ calculat pentru $C_{21}H_{17}F_4N_3O_4$: 451,37, găsit: 452,226. **¹H-RMN** (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,53 (s, 1H), 10,35 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,18 (t, $J = 8,6$ Hz, 2H), 5,15-4,88 (m, 1H), 4,73 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 4,49 (m, 3H), 4,04 (t, $J = 12,4$ Hz, 1H), 3,65 (dd, $J = 12,4, 3,7$ Hz, 1H), 2,95-2,76 (m, 1H), 2,26-2,03 (m, 1H), 1,96-1,64 (m, 3H). **¹⁹F-RMN** (376 MHz, DMSO- d_6) δ -73,93, -74,74 (d, $J = 28,8$ Hz), -109,31 (m), -112,51 (m), -165,65 (m).

Exemplul 60

Obținerea Compusului 60

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

Etapă 1

- 5 La o soluție de dimetil-3-metoxi-4-oxo-4H-piran-2,5-dicarboxilat (5,5 g, 23 mmol) în MeOH (100 mL) s-a adăugat **41-E** (Exemplul 41) (5 g, 22 mmol) și bicarbonat de sodiu (3,6 g, 43 mmol). Soluția s-a agitat la temperatura camerei timp de 1,5 ore. HCl 4M (în dioxan, 55 mL, 221 mmol) s-a adăugat și soluția s-a încălzit la 50°C timp de 2 ore. Amestecul de reacție s-a răcit la temperatura camerei și s-a concentrat in vid. Uleiul rezultat s-a dizolvat în bicarbonat de sodiu și s-a spălat cu acetat de etil. Straturile apoase s-au extras apoi cu CH₂Cl₂ (4x). Extracțiile CH₂Cl₂ combinate s-au uscat pe Na₂SO₄ și s-au concentrat pentru a produce **60-A**. CLSM-IEP⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₁₆H₁₉N₂O₅: 319,13; găsit: 319,20.

Etapă 2

- 15 La o suspensie de **60-A** (3,7 g, 11,6 mmol) în MeOH (12 mL) și THF (23 mL) s-a adăugat soluție apoasă de KOH (2M, 15,7 mL, 31,4 mmol). Soluția rezultată s-a agitat la temperatura camerei timp de 10 min. Volatilele s-au îndepărtat în vid, iar stratul apos rezultat s-a acidulat cu HCl 1N. Solidul rezultat s-a filtrat, s-a spălat cu apă și s-a uscat in vid pentru a produce **60-B**. ¹H-RMN (400 MHz, Cloroform-d) δ 8,36 (s, 1H), 5,01 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 4,12 (s, 4H), 3,90 (t, *J* = 12,2 Hz, 1H), 3,78 (dd, *J* = 12,1, 3,1 Hz, 1H), 2,69 (s, 1H), 1,95-1,71 (m, 4H), 1,70-1,54 (m, 2H).
- 20 CLSM-IEP⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₁₅H₁₇N₂O₅: 305,11; găsit: 305,15.

Etapă 3

- 25 La o soluție de **60-B** (0,10 g, 0,33 mmol) în CH₂Cl₂ (3,5 mL) s-a adăugat (2,3-diclorofenil)metanamină (0,12 g, 0,70 mmol), HATU (0,25 g, 0,66 mmol) și N,N-diizopropiletilamină (DIPEA) (0,29 mL, 1,64 mmol). Soluția rezultată s-a agitat la temperatura camerei până când s-a considerat completă prin CL/SM. Amestecul de reacție s-a diluat cu CH₂Cl₂ și s-a spălat cu HCl 1N. Stratul apos s-a extras cu CH₂Cl₂ și straturile organice combinate s-au uscat pe Na₂SO₄ și s-a concentrat in vid. Materialul brut s-a dizolvat în DMF

fierbinte și s-a lăsat să precipite la răcire. Filtrarea obține **60-C**. **CLSM-IEP⁺** (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₂₂H₂₂Cl₂N₃O₄: 462,10; găsit: 462,14.

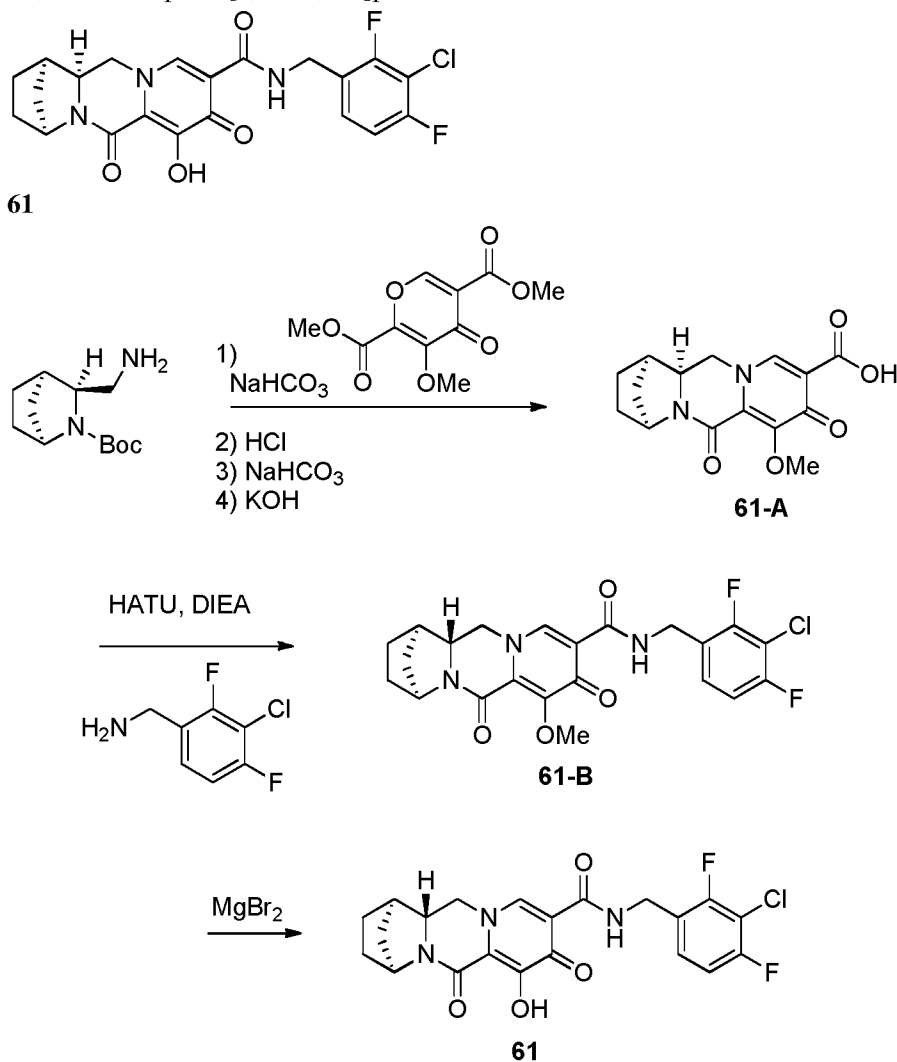
Etapa 4

- 5 La o suspensie de **60-C** (0,11 g, 0,24 mmol), în acetonitril (4,5 mL) s-a adăugat bromură de magneziu (0,089 g, 0,48 mmol). Amestecul de reacție s-a încălzit la 45°C timp de 2,5 ore și apoi s-a răcit la temperatura camerei. Suspensia s-a diluat cu CH₂Cl₂ și s-a spălat cu HCl 1N și soluție de sare. Straturile apoase s-au extras cu CH₂Cl₂ (2x) și straturile organice combinate s-au uscat pe Na₂SO₄ și s-au concentrat in vid. Solidul brut s-a triturat cu metanol și s-a filtrat pentru a se obține compusul **60**. **¹H-RMN** (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,72 (s, 1H), 10,50 (t, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,55 (dd, 1H), 7,40-7,24 (m, 2H), 4,67 (s, 1H), 4,61 (d, 2H), 4,45 (dd, 1H), 3,95 (t, 1H), 3,84-3,73 (m, 1H), 1,86-1,67 (m, 3H), 1,66-1,40 (m, 4H). **CLSM-IEP⁺** (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₂₁H₂₀Cl₂N₃O₄: 448,08; găsit: 448,18.

Exemplul 61

Obținerea Compusului 61

- 15 (1R,4S,12aS)-N-(3-cloro-2,4-difluorobenzil)-7-hidroxi-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahidro-1,4-metanodipirido[1,2-a:1',2'-d]pirazin-9-carboxamidă

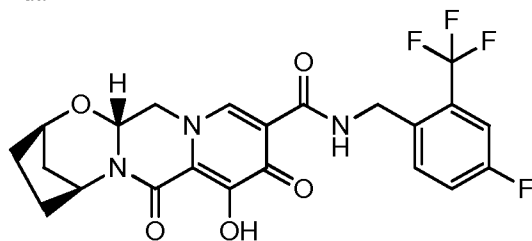


- 20 Compusul **61** a fost obținut în mod analog cu Exemplul **60**, substituind (1S,3S, R)-terț-butil 3-(aminometil)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxilat (obținut în Exemplul **55**) cu **41-E** și (3-cloro-2,4-difluorofenil)metanamină cu (2,3-diclorofenil)metanamină. **¹H RMN** (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,85 (s, 1H), 10,45 (t, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,37 (td, 1H), 7,27 (td, 1H), 4,63-4,46 (m, 4H), 4,17 (t, 1H), 4,04 (dt, 1H), 1,76 (d, 1H), 1,73-1,54 (m, 5H). **CLSM-IEP⁺** (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₂₁H₁₉ClF₂N₃O₄: 450,10; găsit: 450,15.

Exemplul 62

Obținerea Compusului 62

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



5

62

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

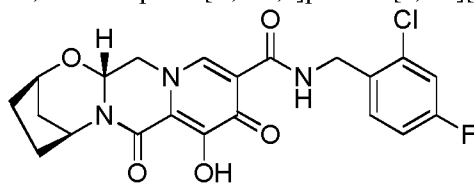
10

Exemplul 63

Obținerea Compusului **63**

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

15

**63**

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

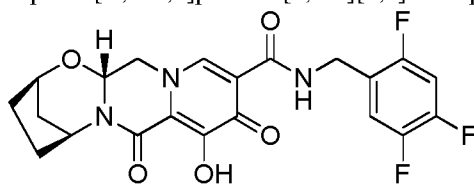
20

Exemplul 64

Obținerea Compusului **64**

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

25

**64**

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

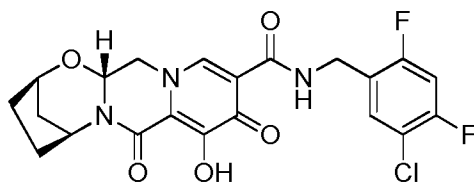
30

35

Exemplul 65

Obținerea Compusului **65**

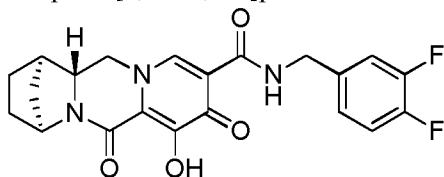
(2R,5S,13aR)-N-(5-chloro-2,4-difluorobenzil)-8-hidroxi-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-10-carboxamidă

**65**

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

Exemplul 66Obținerea Compusului **66**

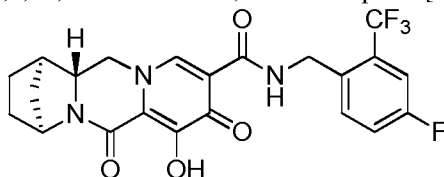
(1R,4S,12aR)-N-(3,4-difluorobenzil)-7-hidroxi-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahidro-1,4-metanodipirido[1,2-a:1',2'-d]pirazin-9-carboxamidă

**66**

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

Exemplul 67Obținerea Compusului **67**

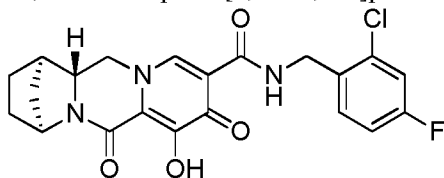
(1R,4S,12aR)-N-(4-fluoro-2-(trifluorometil)benzil)-7-hidroxi-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahidro-1,4-metanodipirido[1,2-a:1',2'-d]pirazin-9-carboxamidă

**67**

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

Exemplul 68Obținerea Compusului **68**

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

**68**

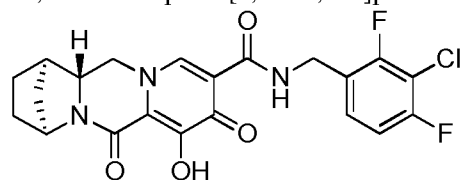
Compusul **68** a fost obținut într-o manieră similară cu Compusul **60** utilizand (2-cloro-4-fluorofenil)metanamină în loc de (2,3-diclorofenil)metanamină. ¹H RMN (400 MHz, Cloroform-d) δ 11,68 (s, 1H), 10,52 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,44-7,37 (m, 1H), 7,11 (dd, 1H), 6,93 (td, 1H), 4,90 (s, 1H), 4,68 (d, 2H), 4,16-4,01 (m, 1H), 3,88-3,70 (m, 2H), 2,00-1,79 (m, 4H), 1,75

(d, 1H), 1,70-1,57 (m, 2H). **CLSM-IEP⁺** (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₂₁H₂₀ClFN₃O₄: 432,10; găsit: 432,214.

Exemplul 69

Obținerea Compusului 69

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



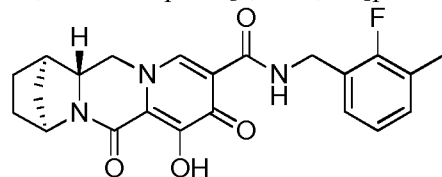
69

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

Exemplul 70

Obținerea Compusului 70

- 15 (1R,4S,12aR)-N-(2-fluoro-3-metilbenzil)-7-hidroxi-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahidro-1,4-metanodipirido[1,2-a:1',2'-d]pirazin-9-carboxamidă



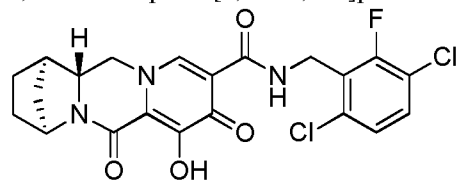
70

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

- 25 **Exemplul 71**

Obținerea Compusului 71

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



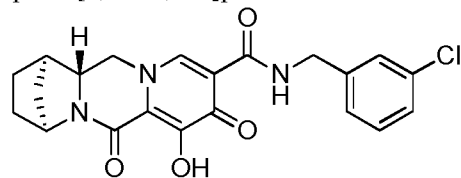
- 30 **71**

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

- 35 **Exemplul 72**

Obținerea Compusului 72

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



- 40

72

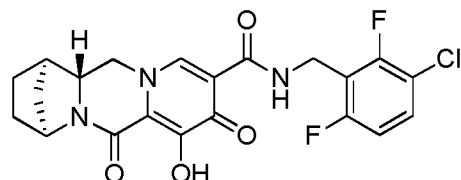
Compusul **72** a fost obținut într-o manieră similară cu Compusul **60** utilizând (3-clorofenil)metanamină în loc de (2,3-diclorofenil)metanamină. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,75 (s, 1H), 10,44 (t, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,42-7,22 (m, 4H), 4,68 (s, 1H), 4,54 (d, 2H), 4,48 (dd, 1H), 3,97 (t, 1H), 3,81 (dd, 1H), 2,58 (s, 1H), 1,87-1,69 (m, 3H), 1,68-1,51 (m, 2H), 1,46 (d, 1H).

5 **CLSM-IEP⁺** (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₂₁H₂₁ClN₃O₄: 414,11; găsit: 414,21.

Exemplul 73

Obținerea Compusului 73

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



10

73

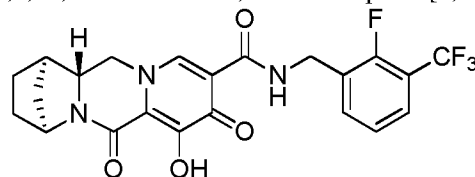
Compusul **73** a fost obținut într-o manieră similară cu Compusul **60** utilizând (3-cloro-2,6-difluorofenil)metanamină în loc de (2,3-diclorofenil)metanamină. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,71 (s, 1H), 10,46 (t, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,60 (td, 1H), 7,19 (td, 1H), 4,67 (s, 1H), 4,62 (d, 2H), 4,44 (dd, 1H), 3,95 (t, 1H), 3,78 (dd, 1H), 2,57 (s, 1H), 1,86-1,68 (m, 3H), 1,67-1,49 (m, 2H), 1,45 (d, 1H). **CLSM-IEP⁺** (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₂₁H₁₉ClF₂N₃O₄: 450,10; găsit: 450,16.

15

Exemplul 74

Obținerea Compusului 74

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



20

74

Compusul **74** a fost obținut într-o manieră similară cu Compusul **60** utilizând (2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)metanamină în loc de (2,3-diclorofenil)metanamină. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,76 (s, 1H), 10,48 (t, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,68 (q, 2H), 7,38 (t, 1H), 4,68 (s, 1H), 4,65 (d, 2H), 4,47 (dd, 1H), 3,96 (t, 1H), 3,80 (dd, 1H), 2,57 (s, 1H), 1,88-1,69 (m, 3H), 1,67-1,50 (m, 2H), 1,45 (d, 1H). **CLSM-IEP⁺** (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₂₂H₂₀F₄N₃O₄: 466,13; găsit: 466,142.

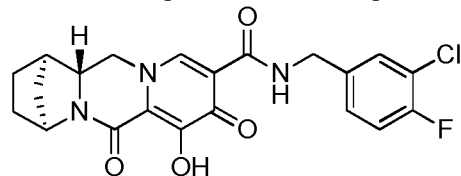
25

30

Exemplul 75

Obținerea Compusului 75

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



35

75

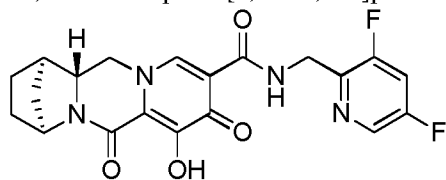
Compusul **75** a fost obținut într-o manieră similară cu Compusul **60** utilizând (3-cloro-4-fluorofenil)metanamină în loc de (2,3-diclorofenil)metanamină. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,75 (s, 1H), 10,43 (t, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,51 (dd, 1H), 7,42-7,28 (m, 2H), 4,68 (s, 1H), 4,51 (d, 2H), 4,47 (dd, 1H), 3,97 (t, 1H), 3,80 (dd, 1H), 2,58 (s, 1H), 1,86-1,68 (m, 3H), 1,68-1,52 (m, 2H), 1,46 (d, 1H). **CLSM-IEP⁺** (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₂₁H₂₀ClFN₃O₄: 432,10; găsit: 432,159.

40

Exemplul 76

Obținerea Compusului 76

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



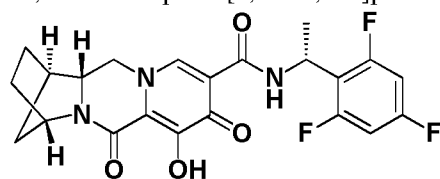
76

Compusul **76** a fost obținut într-o manieră similară cu Compusul **60** utilizand (3,5-difluoropiridin-2-il)metanamină în loc de (2,3-diclorofenil)metanamină. ¹H RMN (400 MHz, Cloroform-d) δ 10,80 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,33 (d, 1H), 7,20 (td, 1H), 4,90 (s, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,28 (d, 1H), 3,92-3,75 (m, 2H), 3,48 (s, 2H), 1,98-1,80 (m, 3H), 1,77 (d, 1H), 1,71-1,58 (m, 2H). **CLSM-IEP⁺** (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₂₀H₁₉F₂N₄O₄: 417,13; găsit: 417,189.

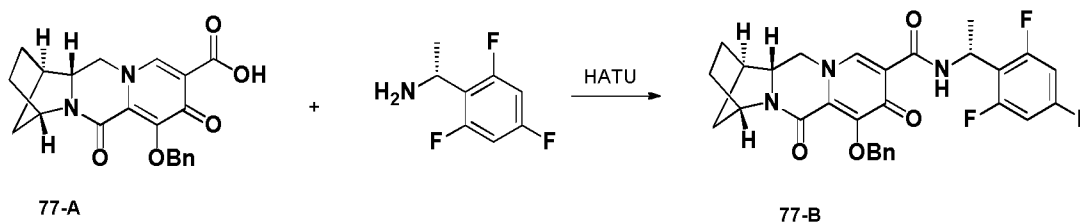
Exemplul 77

Obținerea Compusului **77**

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

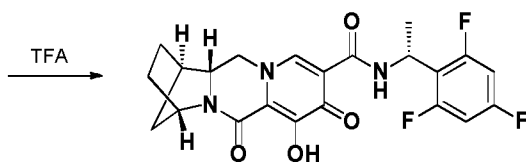


77



77-A

77-B



77

Etapa 1

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

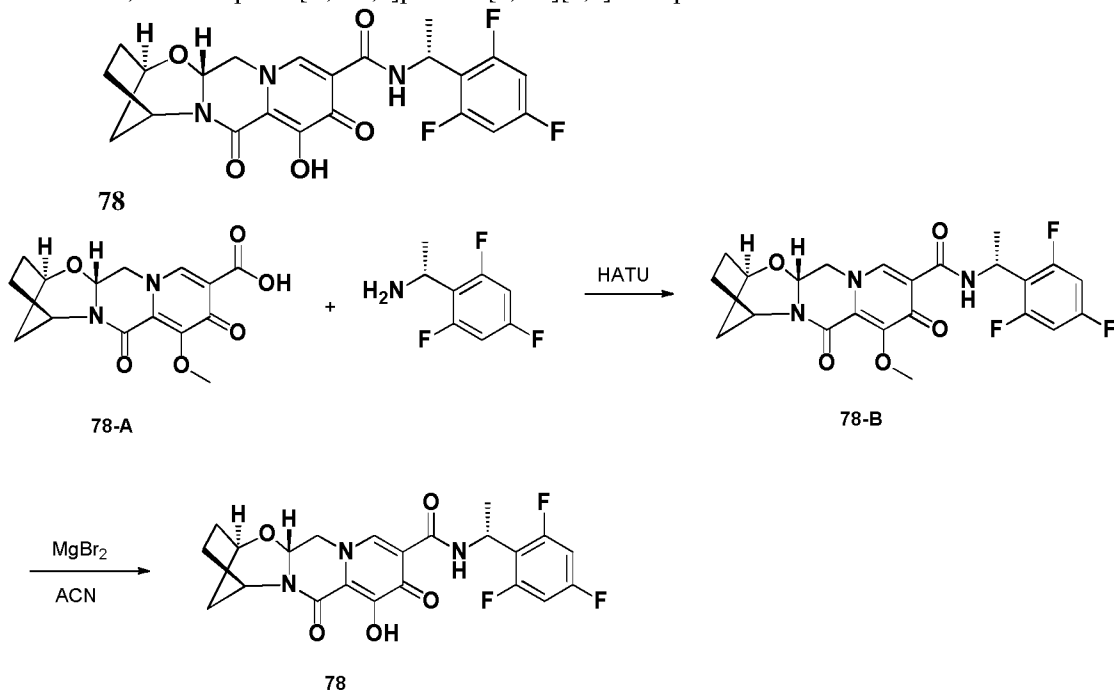
Etapa 2

Un balon cu fund rotund de 50 mL a fost încărcat cu **77-B** (0,20 g, 0,37 mmol) în TFA (2 mL). Amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei timp de 30 de min. Soluția s-a concentrat și reziduul s-a purificat prin cromatografie rapidă utilizând EtOAc-MeOH 20% în EtOAc ca eluenți pentru a se obține compusul **77**. ¹H-RMN (400 MHz, Cloroform-d) δ 10,67 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 6,61 (t, *J* = 8,4 Hz, 2H), 5,60 (dd, *J* = 8,1, 6,9 Hz, 1H), 4,85 (s, 1H), 3,82 (t, *J* = 12,2 Hz, 1H), 3,71 (dd, *J* = 12,4, 3,4 Hz, 1H), 2,75-2,55 (m, 3H), 1,97-1,57 (m, 9H). ¹⁹F-RMN (376 MHz, Cloroform-d) δ -109,65 - - 111,29 (m), -111,76 - - 113,09 (m). **CLSM-IEP⁺** (*m/z*): [M+H]⁺ găsit: 448.

Exemplul 78

Obținerea Compusului **78**

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



5

Etapa 1

Un balon cu fund rotund de 50 mL a fost încărcat cu **78-A** (0,30 g, 0,94 mmol), (*R*)-1-(2,4,6-trifluorofenil)etanamină (0,39 g, 1,87 mmol), *N,N*-diizopropiletilamină (DIPEA) (0,61 g, 4,87 mmol) și HATU (0,71 g, 1,87 mmol) în DCM (10 mL). Amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei timp de 1 oră. Amestecul de reacție s-a concentrat, s-a redizolvat în EtOAc (50 mL), s-a spălat cu soluție saturată de NaHCO₃ (2x), soluție saturată de NH₄Cl și s-a uscat pe Na₂SO₄. După concentrare, produsul brut s-a purificat prin cromatografie în coloană pe silicagel cu hexan-EtOAc pentru a se obține **78-B** sub formă de solid de culoare albă. **CLSM-IEP⁺** (*m/z*): [M+H]⁺; găsit: 478.

15

Etapa 2

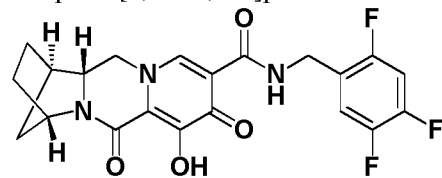
Un balon cu fund rotund de 50 mL a fost încărcat cu **78-B** (0,4 g, 0,84 mmol) și bromură de magneziu (0,4 g, 2,2 mmol) în acetonitril (5 mL). Amestecul de reacție s-a încălzit la 50°C. După 10 minute, amestecul de reacție s-a răcit la 0°C și s-a adăugat acid clorhidric 1 N (4 mL). Mai multă apă (~5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

25

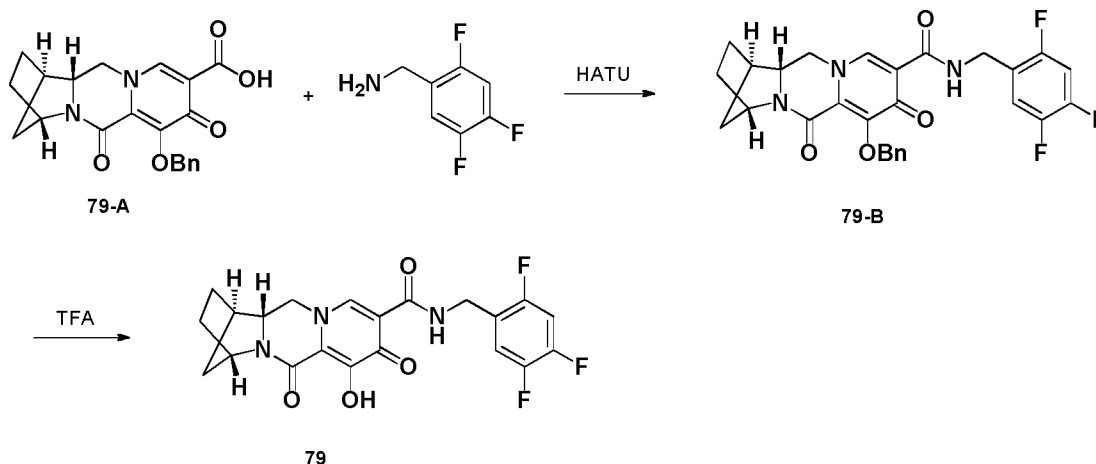
Exemplul 79

Obținerea Compusului 79

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



30

Etapă 1

Un balon cu fund rotund de 50 mL a fost încărcat cu **79-A** (0,12 g, 0,32 mmol), (2,4,5-trifluorofenil)metanamină (0,10 g, 0,63 mmol), N,N-diizopropiletilamină (DIPEA) (0,20 g, 1,58 mmol) și HATU (0,24 g, 0,63 mmol) în DCM (10 mL). Amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei timp de 1 oră. Amestecul de reacție s-a concentrat, s-a redizolvat în EtOAc (50 mL), s-a spălat cu soluție saturată de NaHCO_3 (2x), soluție saturată de NH_4Cl și s-a uscat pe Na_2SO_4 . După concentrare, produsul brut s-a purificat prin cromatografie în coloană pe silicagel cu hexan-EtOAc pentru a se obține **79-B** ca un solid alb. **CLSM-IEP⁺** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$; găsit: 524.

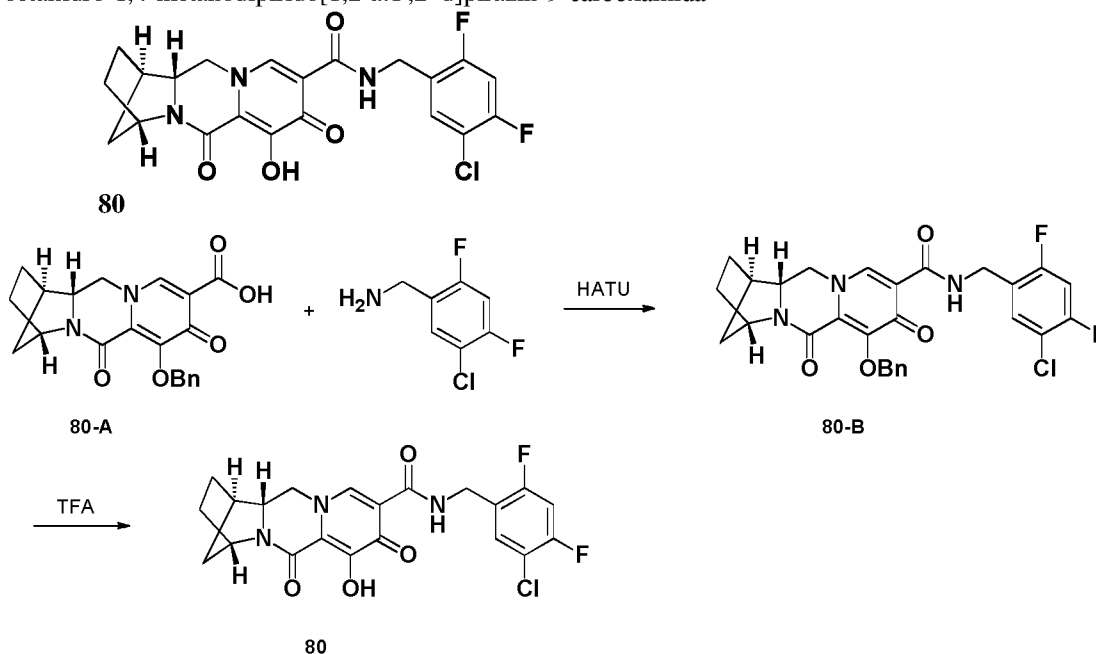
10 Etapă 2

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

Exemplul 80

20 Obținerea Compusului **80**

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



25

Etapă 1

Un balon cu fund rotund de 50 mL a fost încărcat cu **80-A** (0,12 g, 0,32 mmol), (5-chloro-2,4-difluorofenil)metanamină (0,11 g, 0,63 mmol), N,N-diizopropiletilamină (DIPEA) (0,20 g,

1,58 mmol) și HATU (0,24 g, 0,63 mmol) în DCM (10 mL). Amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei timp de 1 oră. Amestecul de reacție s-a concentrat, s-a redizolvat în EtOAc (50 mL), s-a spălat cu soluție saturată de NaHCO_3 (2x), soluție saturată de NH_4Cl și s-a uscat pe Na_2SO_4 . După concentrare, produsul brut s-a purificat prin cromatografie în coloană pe silicagel cu hexan-EtOAc pentru a se obține **80-B** sub formă de solid de culoare albă. **CLSM-IEP⁺** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$; găsit: 541.

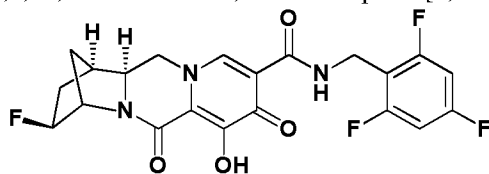
Etapa 2

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

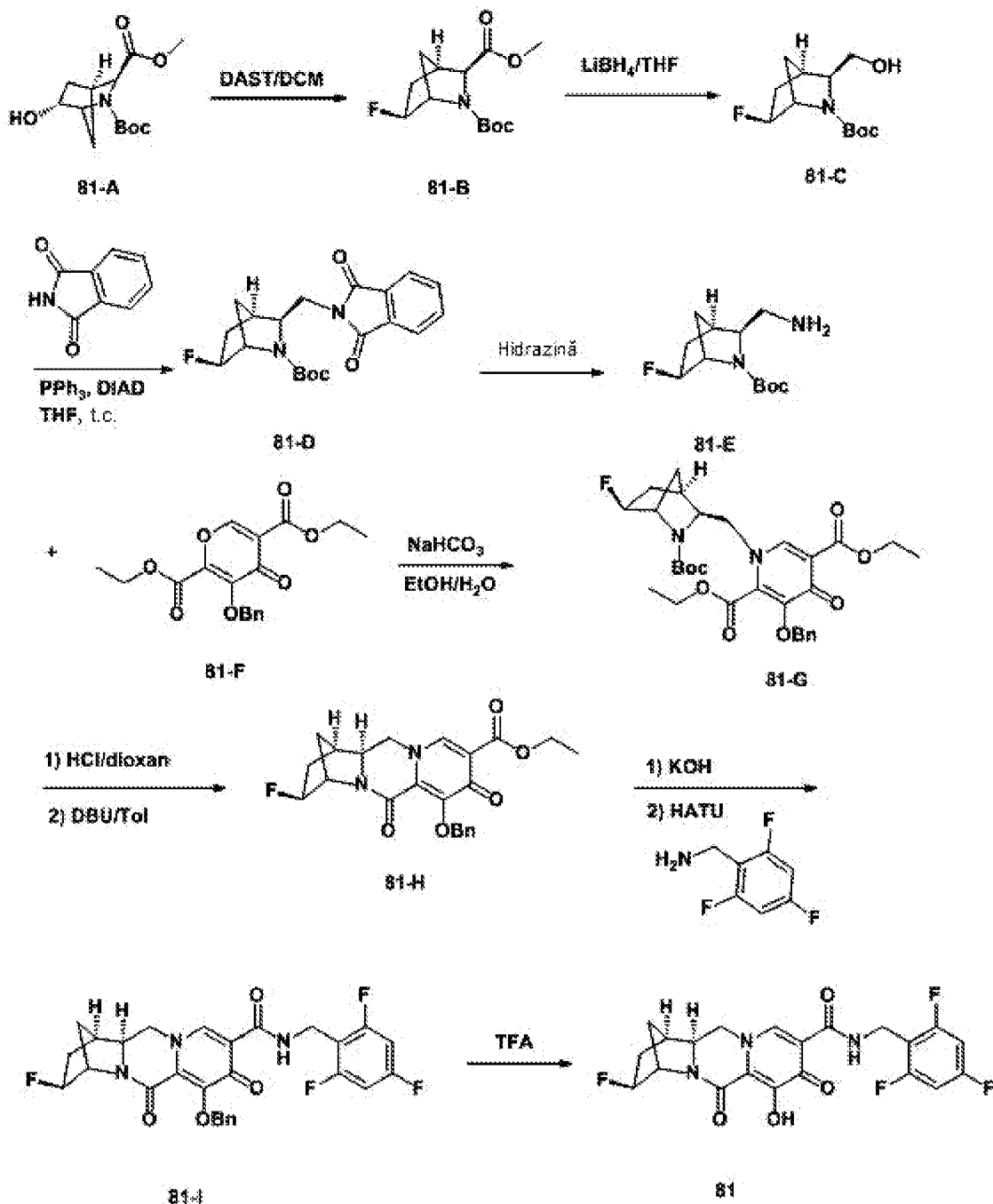
Exemplul 81

Obținerea Compusului **81**

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



81



Etapă 1

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

CLSM-IEP⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ găsit: 274.

Etapă 2

- Un balon cu fund rotund de 100 mL a fost încărcat cu **81-B** (0,8 g, 3,0 mmol) în THF (10 mL). Amestecul de reacție s-a agitat la -78°C. LiBH₄ 2,0 M în THF (3,2 mL, 6,4 mmol) s-a adăugat încet. Apoi amestecul de reacție s-a încălzit și s-a agitat la temperatura camerei timp de 3 ore. După aceea amestecul de reacție s-a diluat cu EtOAc (100 mL) și s-a tratat lent cu apă (evoluția H₂). După ce cele două faze s-au separat, fracțiunea apoasă s-a extras cu EtOAc și cele două fracțiuni organice s-au combinat, s-au spălat cu apă și s-au uscat pe Na₂SO₄. După

concentrare, reziduul s-a purificat prin cromatografie rapidă utilizând hexani-EtOAc ca eluenți pentru a se obține **81-C**. **CLSM-IEP⁺** (m/z): $[M+H]^+$ găsit: 246.

Etapa 3

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

Etapa 4

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

Etapa 5

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

Etapa 6

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

Etapa 7

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

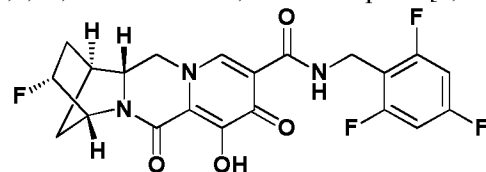
Etapa 8

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

Exemplul 82

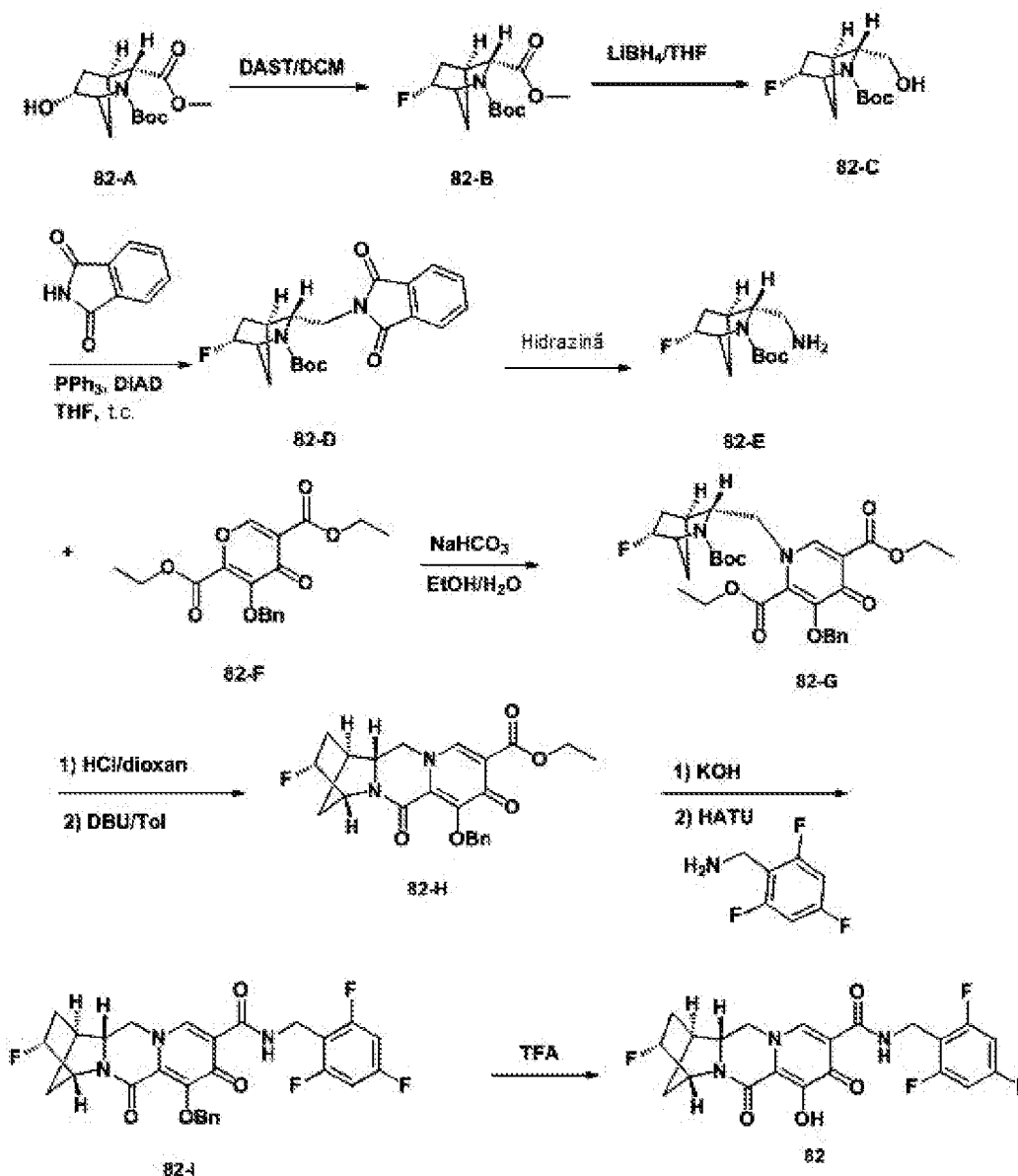
Obținerea Compusului **82**

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



55

82



Etapă 1

- Un balon cu fund rotund de 100 mL a fost încărcat cu **82-A** (0,6 g, 2,1 mmol) în DCM (6 mL). Amestecul de reacție s-a răcit la 0°C. DAST (0,35 mL, 3,0 mmol) s-a adăugat încet. Apoi amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei timp de o oră. Amestecul s-a răcit din nou la 0°C. NaHCO₃ saturat (5 mL) s-a adăugat prin picurare pentru a stinge reacția. Apoi amestecul de reacție s-a diluat cu EtOAc (100 mL), s-a spălat cu soluție saturată de NaHCO₃, soluție de sare și s-a uscat pe Na₂SO₄. După concentrare, reziduul s-a purificat prin cromatografie rapidă utilizând hexan-EtOAc ca eluenți pentru a se obține **82-B**. CLSM-IEP⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ găsit: 274.

Etapă 2

- Un balon cu fund rotund de 100 mL a fost încărcat cu **82-B** (0,4 g, 1,5 mmol) în THF (10 mL). Amestecul de reacție s-a agitat la -78°C. LiBH₄ 2,0 M în THF (1,6 mL, 3,2 mmol) s-a adăugat încet. Apoi amestecul de reacție s-a încălzit și s-a agitat la temperatura camerei timp de 3 ore. Apoi amestecul de reacție s-a diluat cu EtOAc (100 mL) și s-a adăugat lent apă (evoluția H₂). După ce cele două faze s-au separat, fracțiunea apoasă s-a extras cu acetat de etil și cele două fracțiuni organice s-au combinat, s-au spălat cu apă și s-au uscat pe Na₂SO₄. După concentrare, reziduul s-a purificat prin cromatografie rapidă utilizând hexan-EtOAc ca eluenți pentru a se obține **82-C**. CLSM-IEP⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ găsit: 246.

Etapă 3

- Un balon cu fund rotund de 100 mL a fost încărcat cu **82-C** (0,25 g, 1,0 mmol), trifenilfosfină (0,59 g, 2,2 mmol) și ftalimidă (0,24 g, 1,6 mmol) în THF (10 mL). Apoi amestecul de reacție s-a răcit la 0°C cu agitare. DIAD (0,44 mL, 2,2 mmol) s-a adăugat încet la amestecul de

reacție. Amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei peste noapte. După concentrare, reziduul s-a purificat prin cromatografie rapidă utilizând hexan-EtOAc ca eluenți pentru a se obține **82-D**. **CLSM-IEP⁺** (m/z): $[M+H]^+$ găsit: 375.

Etapă 4

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

Etapă 5

- 10 Un balon cu fund rotund de 100 mL a fost încărcat cu **82-E** (0,21 g, 0,87 mmol) și **82-F** (0,3 g, 0,87 mmol) în etanol (7 mL). Bicarbonat de sodiu (0,15 g, 1,7 mmol) în apă (7 mL) s-a adăugat la amestecul de reacție. Apoi amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei peste noapte. Amestecul s-a diluat cu EtOAc (50 mL) și s-a spălat cu apă (x 2). Frațiunile apoase s-au extras cu EtOAc, iar fracțiile organice s-au combinat, s-au uscat (Na_2SO_4) și s-au concentrat.

- 15 **82-G** brut s-a utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară. **CLSM-IEP⁺** (m/z): $[M+H]^+$ găsit: 573.

Etapă 6

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

Etapă 7

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

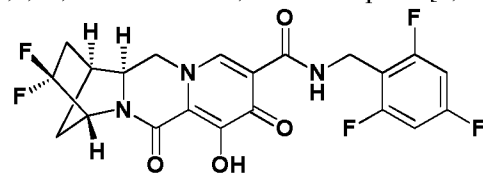
- 35 Etapă 8

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

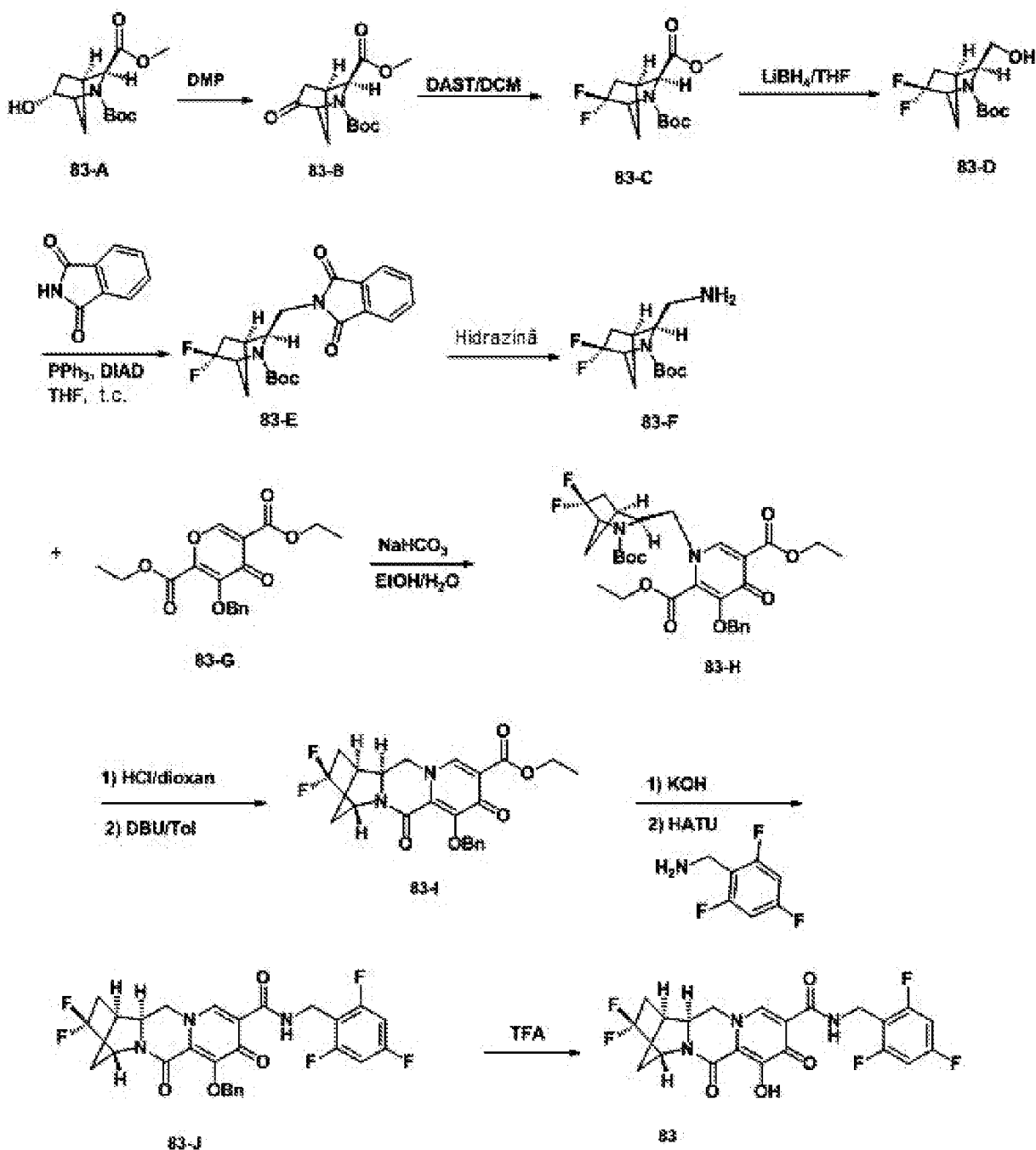
Exemplul 83

Obținerea Compusului 83

- 45 (1S,4R,12aS)-3,3-difluoro-7-hidroxi-6,8-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobenzil)-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahidro-1,4-metanodipirido[1,2-a:1',2'-d]pirazin-9-carboxamidă



83

Etapă 1

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

Etapă 2

- Un balon cu fund rotund de 100 mL a fost încărcat cu **83-B** (0,85 g, 3,2 mmol) în DCM (15 mL). Amestecul de reacție s-a răcit la 0°C. DAST (1,5 mL, 11,3 mmol) s-a adăugat încet. Apoi amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei peste noapte. Amestecul s-a răcit din nou la 0°C. NaHCO₃ saturat (5 mL) s-a adăugat prin picurare pentru a stinge reacția. Apoi amestecul de reacție s-a diluat cu EtOAc (100 mL), s-a spălat cu soluție saturată de NaHCO₃, soluție de sare și s-a uscat pe Na₂SO₄. După concentrare, reziduul s-a purificat prin cromatografie rapidă utilizând hexan-EtOAc ca eluenți pentru a se obține **83-C**. CLSM-IEP⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ găsit: 292.
- 10
- 15

Etapă 3

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

Etapă 4

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

Etapă 5

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

Etapă 6

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

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

Etapă 7

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

Etapă 8

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

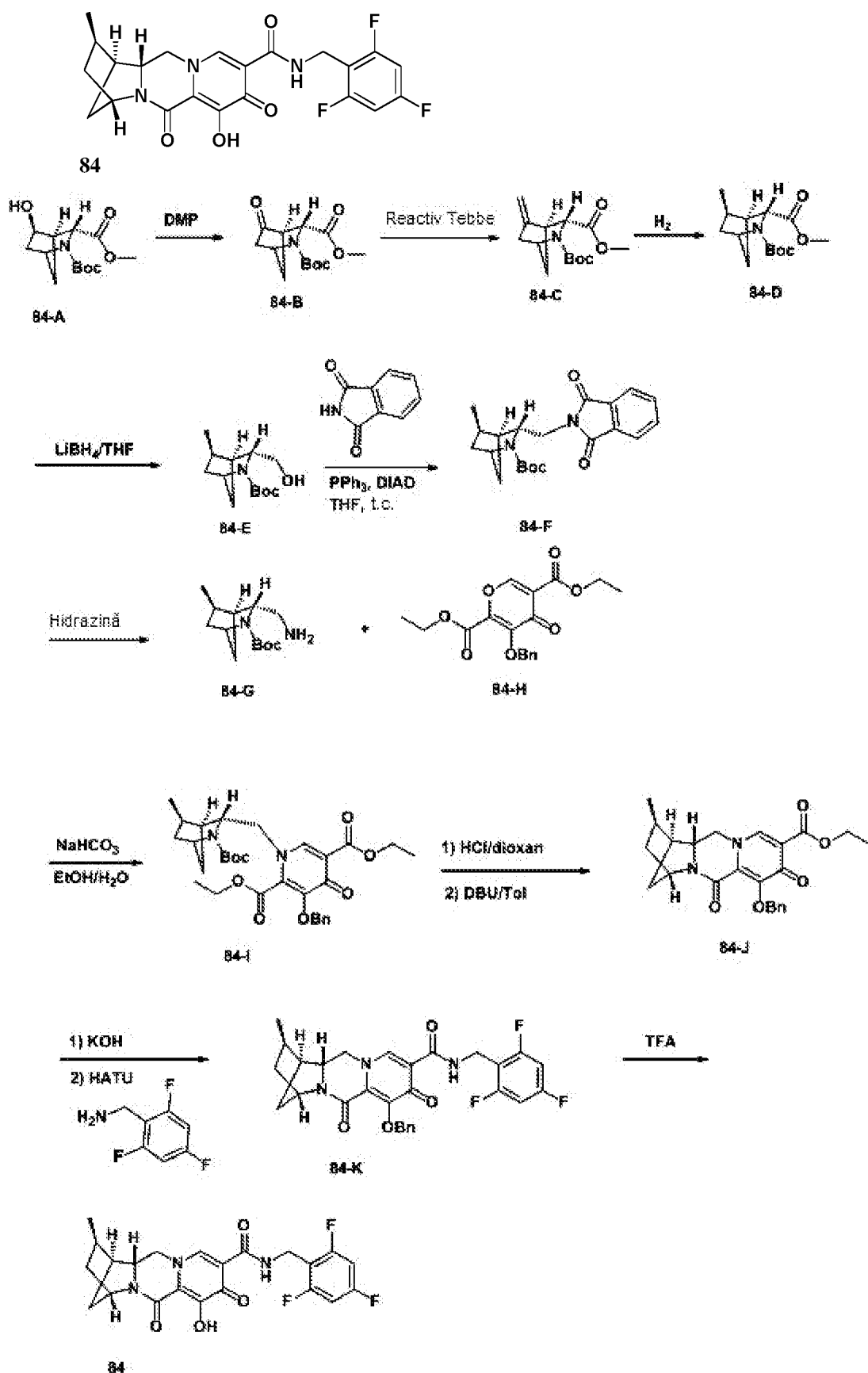
Etapă 9

Un balon cu fund rotund de 50 mL a fost încărcat cu **83-J** (0,18 g, 0,32 mmol) în TFA (3 mL). Amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei timp de 30 de minute. După concentrare, produsul brut s-a purificat prin cromatografie în coloană pe silicagel cu EtOAc-MeOH pentru a obține Compusul **83** ca un solid alb. ¹H-RMN (400 MHz, Cloroform-d) δ 10,29 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 6,65 (dd, *J* = 8,7, 7,5 Hz, 2H), 4,83 (s, 1H), 4,72-4,58 (m, 2H), 4,36-4,10 (m, 2H), 4,05 (t, *J* = 11,5 Hz, 1H), 2,97 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 2,49-2,08 (m, 3H), 2,12-1,94 (m, 2H). ¹⁹F-RMN (376 MHz, Cloroform-d) δ -92,32 (ddd, *J* = 225,6, 22,5, 9,1 Hz), -107,64 - -109,54 (m), -112,05 (t, *J* = 7,0 Hz), -114,67 (d, *J* = 226,7 Hz). CLSM-IEP⁺ (*m/z*): găsit: 470.

Exemplul 84

Obținerea Compusului 84

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

Etapă 1

- 5 Un balon cu fund rotund de 100 mL a fost încărcat cu **84-A** (1,6 g, 5,9 mmol) în DCM (20 mL). Amestecul de reacție s-a răcit la 0°C. Dess-Martin (4,9 g, 11,7 mmol) s-a adăugat încet. Apoi amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei timp de 3 ore. După concentrare,

reziduul s-a purificat prin cromatografie rapidă utilizând hexan-EtOAc ca eluenți pentru a se obține **84-B**. **CLSM-IEP⁺** (m/z): $[M+H]^+$ găsit: 270.

Etapa 2

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

Etapa 3

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

Etapa 4

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

Etapa 5

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

Etapa 6

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

Etapa 7

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

Etapa 8

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

Etapa 9

Un balon cu fund rotund de 100 mL a fost încărcat cu **84-J** (0,4 g, 0,98 mmol) în THF (5 mL) și metanol (5 mL). KOH 1 N (3,0 mL) s-a adăugat la amestecul de reacție. Apoi amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei timp de 1 oră. Amestecul de reacție s-a acidulat prin adăugare HCl 1 N (3,0 mL). După concentrare, reziduul s-a coevaporat cu toluen (3 x). Acidul brut, 2,4,6-trifluorbenzilamină (0,32 g, 1,96 mmol), N,N-diizopropiletilamină (DIPEA) (0,63 g, 4,9 mmol) și HATU (0,74 g, 1,9 mmol) s-au dizolvat în DCM (10 mL). Amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei timp de 2 ore. Amestecul s-a diluat cu EtOAc (100 mL) și s-a spălat cu soluție saturată de NaHCO₃ (2x), soluție saturată de NH₄Cl (2x) și s-a uscat pe Na₂SO₄. După

concentrare, produsul brut s-a purificat prin cromatografie în coloană pe silicagel cu hexan-EtOAc pentru a se obține **84-K**. **CLSM-IEP⁺** (m/z): $[M+H]^+$ găsit: 538.

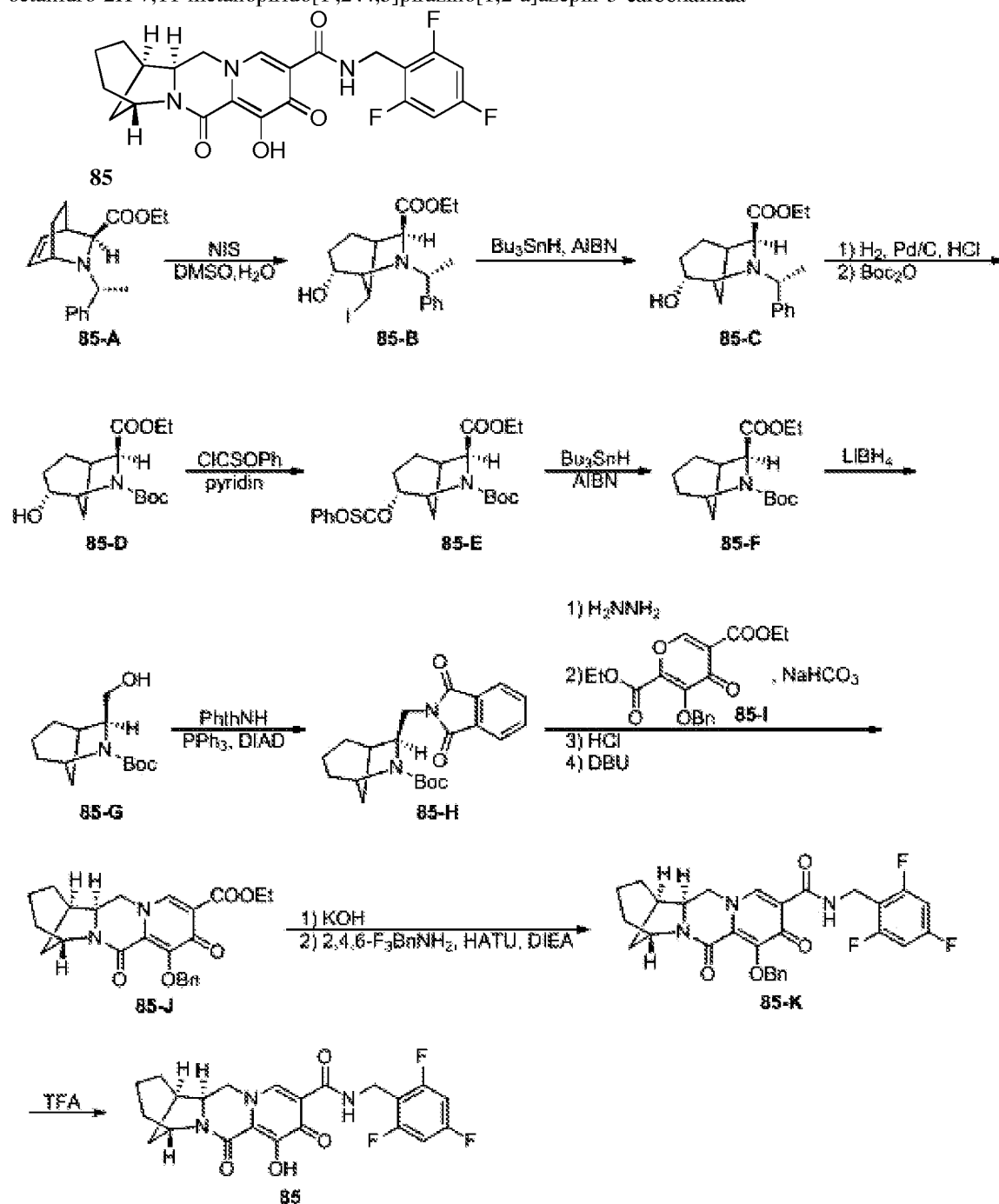
Etapa 10

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

Exemplul 85

Obținerea Compusului 85

- 15 (6a*S*,7*R*,11*S*)-1-hidroxi-2,13-dioxo-*N*-(2,4,6-trifluorobenzil)-6,6a,7,8,9,10,11,13-octahidro-2*H*-7,11-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-*a*]azepin-3-carboxamidă



Etapa 1

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

Etapă 2

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

Etapă 3

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

Etapă 4

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

Etapă 5

Un amestec de **85-E** (602 mg, 1,382 mmol), AIBN (182 mg, 1,108 mmol) și hidrură de tributilstaniu (608 mg, 2,096 mmol) în toluen (8 mL) s-a agitat la 100°C. După 1 oră, amestecul de reacție s-a concentrat și reziduul s-a dizolvat în EtOAc înainte de spălare cu apă și soluție de sare. După ce fracțiunile apoase s-au extras cu EtOAc, fracțiunile organice combinate s-au uscat (Na_2SO_4) și s-au concentrat. Reziduul s-a purificat prin cromatografie rapidă utilizând

EtOAc/hexan ca eluenți pentru a se obține **85-F**, care pare a fi un amestec de rotameri. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 4,37-4,06 (m, 4H), 2,69-2,53 (m, 1H), 2,11 (m, 1H), 1,97 (m, 0,65H), 1,93-1,80 (m, 1,35 H), 1,54 (s, 5H), 1,46 (s, 3,15H), 1,42 (s, 5,85H), 1,27 (m, 3H). CLSM-IEP⁺ (m/z): [M-C₄H₈+H]⁺ calculat pentru C₁₁H₁₈NO₄: 228,1; găsit: 227,9.

5 Etapa 6

85-F (420 mg) s-a repurificat și **85-F** purificat în THF (3 mL) s-a agitat la 0°C cu adăugarea LiBH₄ 2,0 M în THF (1,5 mL). După 5 min, amestecul s-a agitat la temperatura camerei timp de 17 ore și LiBH₄ 2,0 M în THF (1,5 mL) s-a adăugat suplimentar la temperatura camerei. După 23 de ore la temperatura camerei, LiBH₄ 2,0 M în THF (3 mL) s-a adăugat suplimentar și amestecul rezultat s-a agitat timp de ~72 ore. După ce amestecul de reacție s-a agitat la 0°C cu adăugarea lentă a apei și apoi diluat cu apă, produsul s-a extras cu EtOAc (x 2). Extractele s-au spălat cu apă, s-au combinat, s-au uscat (Na₂SO₄) și s-au concentrat. Reziduul s-a purificat prin cromatografie rapidă utilizând hexan- EtOAc ca eluenți pentru a se obține **85-G**. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 4,12 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 3,99 (dd, J = 12,0, 7,9 Hz, 1H), 3,85 (dd, J = 8,0, 4,7 Hz, 1H), 3,73 (dd, J = 11,9, 1,4 Hz, 1H), 2,28 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 1,90-1,73 (m, 2H), 1,68-1,45 (m, 6H), 1,47 (s, 9H), 1,43-1,33 (m, 1H). CLSM-IEP⁺ (m/z): [M-C₄H₈+H]⁺ calculat pentru C₉H₁₆NO₃: 186,1; găsit: 186,0.

15 Etapa 7

O soluție de **85-G** (198 mg, 0,820 mmol), ftalimidă (200 mg, 1,359 mmol) și PPh₃ (488 mg, 1,861 mmol) în THF (10 mL) s-a agitat pe o baie de 0°C cu adăugarea DIAD (0,36 mL, 1,828 mmol). După 30 de minute la 0°C, amestecul s-a agitat la temperatura camerei timp de 17 ore. Amestecul de reacție s-a concentrat și reziduul s-a purificat prin cromatografie rapidă utilizând hexan-EtOAc ca eluenți pentru **85-H**, care pare a fi un amestec de rotameri. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,82 (dd, J = 5,4, 3,1 Hz, 2H), 7,69 (dd, J = 5,4, 3,1 Hz, 2H), 4,46 (s, 1H), 4,19 (m, 2H), 3,95 (s, 1H), 2,31-2,14 (m, 1H), 2,05 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 1,84 (m, 2H), 1,79-1,70 (m, 1H), 1,66 (m, 1H), 1,61-1,30 (m, 12H). CLSM-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₂₁H₂₇N₂O₄: 371,2; găsit: 370,8.

25 Etapa 8

La o soluție de **85-H** (270 mg, 0,729 mmol) în EtOH (12 mL) s-a adăugat hidrat de hidrazină (0,145 mL, 3,083 mmol) la temperatura camerei și soluția rezultată s-a agitat la 70°C. După 1,5 ore, amestecul s-a răcit la 0°C și s-a diluat cu eter (30 mL) înainte de agitare timp de 1 oră la 0°C. Amestecul s-a filtrat și filtratul s-a concentrat. Reziduul s-a dizolvat în CH₂Cl₂ și s-a filtrat pentru a îndepărta unele materiale insolubile. Filtratul rezultat s-a concentrat. Reziduul, combinat cu **85-I** (257 mg, 0,742 mmol), și NaHCO₃ (131 mg, 1,559 mmol) în apă (3 mL) și EtOH (3 mL) s-a agitat la temperatura camerei. După 1 oră, amestecul s-a diluat cu apă și s-a extras cu EtOAc (x2). După ce extractele s-au spălat cu apă, extractele organice s-au combinat, s-au uscat (Na₂SO₄) și s-au concentrat. La o soluție de reziduu în CH₂Cl₂ (2 mL) s-a adăugat HCl 4 N în dioxan (6 mL). După 1,5 ore la temperatura camerei, soluția s-a concentrat și s-a coevaporat cu toluen. Un amestec format din reziduu și DBU (0,6 mL, 4,012 mmol) în toluen (5 mL) s-a agitat pe o baie de 100°C. După 1 oră, DBU (0,3 mL, 2,006 mmol) s-a adăugat suplimentar și amestecul s-a agitat încă 1 oră la 100°C. După ce amestecul s-a concentrat, reziduul s-a purificat prin cromatografie rapidă utilizând AcOEt-20% MeOH/EtOAc ca eluenți pentru a se obține **85-J**. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,08 (s, 1H), 7,71-7,62 (m, 2H), 7,36-7,29 (m, 2H), 7,29-7,23 (m, 1H), 5,44 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 5,10 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 4,44-4,28 (m, 3H), 4,23 (t, J = 13,0 Hz, 1H), 3,99 (ddt, J = 10,2, 6,3, 3,6 Hz, 2H), 2,44-2,36 (m, 1H), 2,29 (dt, J = 11,6, 5,3 Hz, 1H), 1,84 (dt, J = 10,8, 5,3 Hz, 2H), 1,77-1,61 (m, 3H), 1,57 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 1,48 (ddd, J = 20,9, 12,3, 5,5 Hz, 1H), 1,38 (t, J = 7,1 Hz, 3H). CLSM-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₂₄H₂₇N₂O₅: 423,2; găsit: 423,3.

45 Etapa 9

Un amestec de **85-J** (214 mg, 0,507 mmol) în THF (4 mL) și MeOH (4 mL) s-a agitat la temperatura camerei cu adăugarea KOH 1 N (1,1 mL). După 30 de minute, amestecul de reacție s-a concentrat până la ~1 mL, s-a acidulat cu HCl 1 N (~1,2 mL) și s-a diluat cu soluție de sare înainte de extracția cu CH₂Cl₂ (20 mL x 2). Extractele combinate s-au uscat (Na₂SO₄) și s-au concentrat pentru a se obține acidul brut. CLSM-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₂₂H₂₃N₂O₅: 395,2; găsit: 395,3.

Un amestec format din acidul brut (199 mg, 0,505 mmol), 2,4,6-trifluorobenzil amină (130 mg, 0,807 mmol) și HATU (304 mg, 0,800 mmol) în CH₂Cl₂ (6 mL) s-a agitat la temperatura camerei cu adăugarea N,N-diizopropiletilaminei (DIPEA) (0,62 mL, 3,559 mmol). După 30 de minute, amestecul de reacție s-a concentrat și reziduul s-a dizolvat în EtOAc, s-a spălat cu soluție apoasă saturată de NH₄Cl (x 2), soluție apoasă saturată de NaHCO₃ (x 2) și soluție de sare. După

ce fracțiunile apoase s-au extras cu acetat de etil, două fracții organice s-au combinat, s-au uscat (Na_2SO_4) și s-au concentrat. Reziduul s-a purificat prin cromatografie utilizând EtOAc-20%MeOH/EA ca eluenți pentru a obține **85-K**. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 10,40 (t, $J = 5,7$ Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,68-7,54 (m, 2H), 7,33 (ddd, $J = 7,7, 6,3, 1,5$ Hz, 2H), 7,30-7,26 (m, 1H), 6,74-6,60 (m, 2H), 5,37 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H), 5,17 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H), 4,76-4,57 (m, 2H), 4,46 (dd, $J = 6,0, 4,3$ Hz, 1H), 4,34 (t, $J = 12,4$ Hz, 1H), 4,07 (dd, $J = 12,4, 3,6$ Hz, 1H), 3,91 (dt, $J = 12,4, 3,9$ Hz, 1H), 2,52-2,44 (m, 1H), 2,32 (dd, $J = 11,8, 6,2$ Hz, 1H), 1,92 (dt, $J = 10,7, 5,4$ Hz, 1H), 1,83-1,70 (m, 3H), 1,67 (d, $J = 11,7$ Hz, 1H), 1,52 (dddt, $J = 25,5, 17,0, 11,8, 5,3$ Hz, 2H). $^{19}\text{F-RMN}$ (376 MHz, CDCl_3) δ -109,15 (dq, $J = 15,0, 7,5, 7,1$ Hz, 1F), -111,85 (t, $J = 6,8$ Hz, 2F). **CLSM-IEP⁺** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculat pentru $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4$: 538,2; găsit: 538,3.

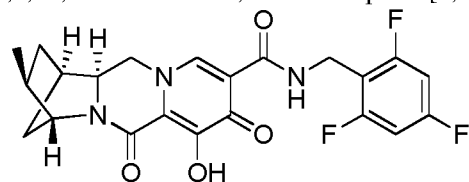
Etapa 10

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

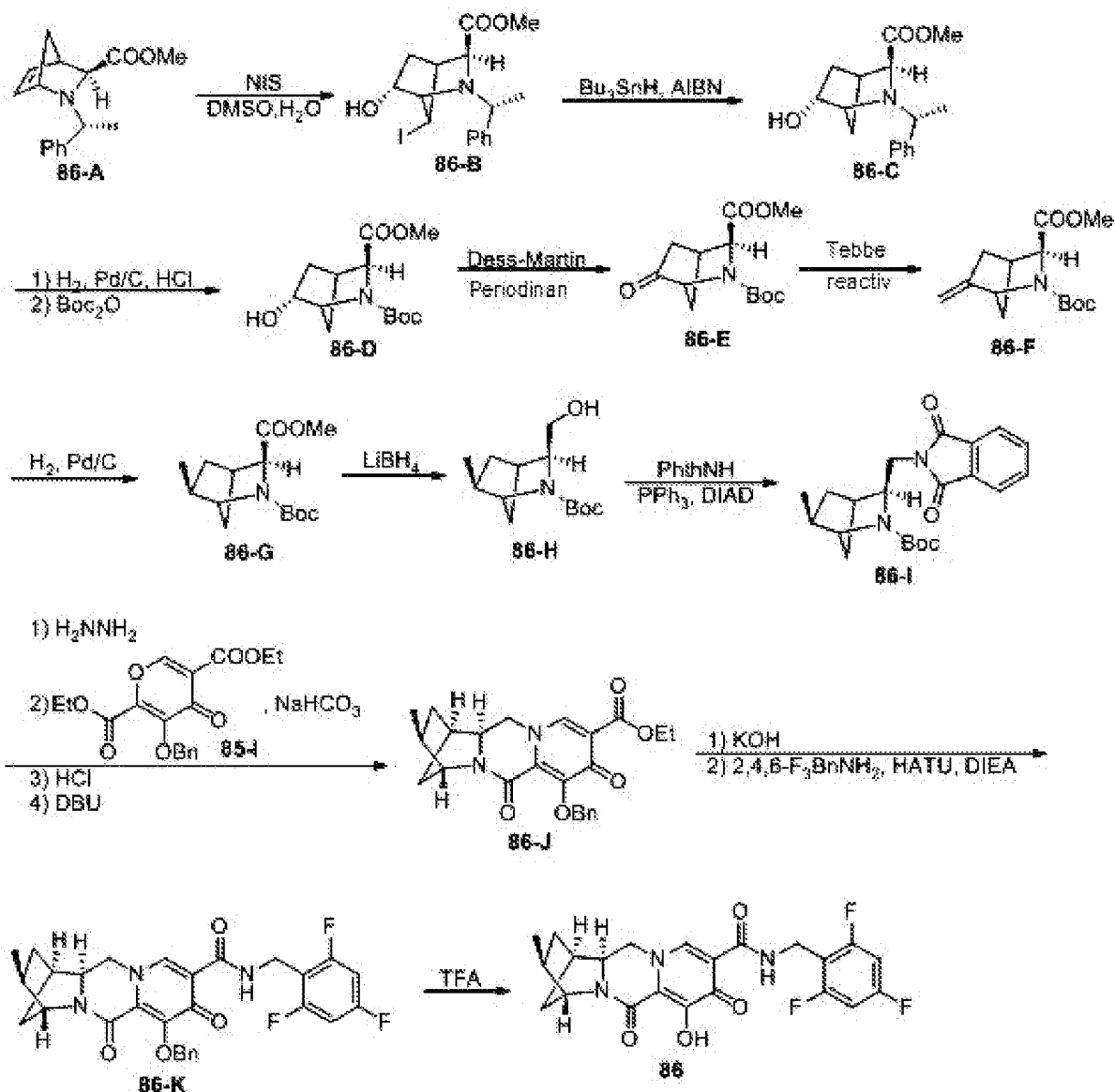
Exemplul 86

Obținerea Compusului 86

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



86



Etapa 1

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

Etapa 2

- 15 O soluție de **86-B** (12,468 g, 31,07 mmol), azobisisobutironitril (AIBN) (4,082 g, 24,86 mmol) și hidrură de tributilstaniu (18,047 g, 62,22 mmol) în toluen (150 mL) s-a agitat la 100°C. După 30 de minute, amestecul de reacție s-a răcit la temperatura camerei, s-a diluat cu EtOAc și s-a spălat cu apă și soluție de sare. După ce fracțiunile apoase s-au extras cu EtOAc, fracțiunile organice s-au combinat, s-au uscat (Na₂SO₄) și s-au concentrat. Reziduul s-a purificat prin cromatografie rapidă de două ori utilizând hexan-EtOAc ca eluenți pentru a se obține **86-C**.
- 20 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,39-7,31 (m, 2H), 7,31-7,24 (m, 2H), 7,24-7,17 (m, 1H), 4,11 (s, 1H), 3,72 (s, 1H), 3,49 (s, 3H), 3,33 (d, *J* = 3,4 Hz, 1H), 3,27 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 2,65-2,51 (m, 1H), 1,92 (ddd, *J* = 13,6, 6,8, 2,4 Hz, 1H), 1,69-1,50 (m, 2H), 1,47 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H), 1,41 (d, *J*

= 6,6 Hz, 3H), 1,21-1,07 (m, 1H). **CLSM-IEP⁺** (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₁₆H₂₂NO₃: 276,2; găsit: 276,1.

Etapa 3

Un amestec format din **86-C** (4,187 g, 15,21 mmol) și 20% Pd(OH)₂/C (1,022 g) în EtOH (100 mL) și HCl 4 N în dioxan (5,7 mL) s-a agitat în atmosferă de H₂. După 1,5 ore, amestecul de reacție s-a filtrat, iar filtratul s-a concentrat. După ce reziduul s-a coevaporat cu toluen, reziduul s-a utilizat în etapa următoare. **CLSM-IEP⁺** (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₈H₁₄NO₃: 172,1; găsit: 172,1.

După ce reziduul s-a coevaporat cu toluen, reziduul și Boc₂O (5,712 g, 26,17 mmol) în THF (45 mL) s-a agitat la temperatura camerei cu adăugarea N-diizopropiletilaminei (DIPEA) (8 mL, 45,93 mmol). După 30 de minute, amestecul de reacție s-a diluat cu apă și s-a extras cu EtOAc (x2). După ce extractele organice s-au spălat cu apă, extractele combinate s-au uscat (Na₂SO₄) și s-au concentrat. Reziduul s-a purificat prin cromatografie rapidă utilizând hexan-EtOAc ca eluenți pentru a se obține **86-D**. Spectrul ¹H RMN sugerează un amestec de rotameri. **¹H-RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ 4,20 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,19-4,10 (m, 2H), 4,08 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,74 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 1,97 (ddd, *J* = 13,6, 6,9, 2,8 Hz, 1H), 1,88-1,78 (m, 1H), 1,79-1,50 (m, 1H), 1,46 (s, 3H), 1,38 (s, 6H), 1,31 (d, *J* = 13,3 Hz, 1H). **CLSM-IEP⁺** (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₁₃H₂₂NO₅: 272,2; găsit: 271,6.

Etapa 4

O soluție de **86-D** (1659 mg, 6,115 mmol) în CH₂Cl₂ (35 mL) s-a agitat pe o baie de 0°C cu adăugarea în porțiuni a Dess-Martin (5,183 g, 12,22 mmol). După 5 min, amestecul s-a agitat la temperatura camerei. După 2 ore, amestecul de reacție s-a răcit într-o baie de gheață, s-a stins cu apă și s-a filtrat. Filtratul s-a spălat cu soluție saturată de NaHCO₃, s-a uscat (Na₂SO₄) și s-a concentrat. Reziduul s-a purificat prin cromatografie rapidă utilizând hexan-EtOAc ca eluenți pentru a se obține **86-E**. Spectrul ¹H RMN sugerează doi rotameri. **¹H-RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ 4,43 (d, *J* = 3,8 Hz, 0,5 H), 4,39 (s, 1H), 4,26 (s, 0,5H), 3,75 (s, 3H), 3,10 (s, 1H), 2,24 (d, *J* = 4,5 Hz, 0,5 H), 2,19 (d, *J* = 4,4 Hz, 0,5 H), 2,12 (d, *J* = 4,4 Hz, 0,5 H), 2,07 (d, *J* = 4,2 Hz, 0,5 H), 2,01 (dd, *J* = 4,5, 2,2 Hz, 0,5 H), 1,98 (dt, *J* = 4,3, 1,9 Hz, 0,5 H), 1,80 (s, 0,5H), 1,77 (s, 0,5H), 1,46 (s, 4,5H), 1,40 (d, *J* = 2,8 Hz, 4,5H). **CLSM-IEP⁺** (*m/z*): [M-C₄H₈+H]⁺ calculat pentru C₉H₁₂NO₅: 214,1; găsit: 213,8.

Etapa 5

O soluție de **86-E** (528 mg, 1,961 mmol) în THF (12 mL) s-a agitat la 0°C cu adăugarea prin picurare a soluției de reactiv Tebbe 0,5 M în toluen (7,9 mL, 3,95 mmol). După adăugare, soluția cafenie s-a lăsat să se încălzească lent la temperatura camerei și s-a agitat la temperatura camerei timp de 2,5 ore. Amestecul de reacție s-a agitat pe o baie de 0°C, apoi reacția s-a stins cu grijă prin adăugarea soluției apoase saturate de NaHCO₃. După ce amestecul s-a diluat cu CH₂Cl₂ și s-a agitat la temperatura camerei timp de 15 minute, amestecul rezultat s-a filtrat printr-un strat de celită și reziduul de pe filtru s-a spălat cu CH₂Cl₂. După ce cele două fracțiuni din filtrat s-au separat, fracțiunea ap. s-a extras cu CH₂Cl₂, iar fracțiunile organice s-au combinat, s-au uscat (Na₂SO₄) și s-au concentrat. Reziduul s-a purificat prin cromatografie rapidă utilizând hexan-EtOAc ca eluenți pentru a se obține **86-F**. Spectrul ¹H RMN sugerează doi rotameri. **¹H-RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ 5,13 (s, 0,6H), 5,04 (s, 0,4H), 4,82-4,71 (m, 1H), 4,55 (s, 0,6H), 4,43 (s, 0,4H), 4,29 (d, *J* = 3,7 Hz, 0,4 H), 4,24 (d, *J* = 3,7 Hz, 0,6 H), 3,71 (s, 3H), 2,84 (s, 1H), 2,14 (m, 2H), 1,75 (s, 0,6H), 1,74-1,70 (s, 0,4H), 1,55 (m, 1H), 1,45 (s, 3,6H), 1,37 (s, 5,4H). **CLSM-IEP⁺** (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₁₄H₂₂NO₄: 268,2; găsit: 267,6.

Etapa 6

Un amestec de **86-F** (333 mg, 1,246 mmol) și 20% Pd(OH)₂/C (53 mg) în EtOH (5 mL) s-a agitat în atmosferă de H₂. După 30 de minute, amestecul s-a filtrat și filtratul s-a concentrat pentru a se obține **86-G**. Spectrul ¹H RMN sugerează doi rotameri. **¹H-RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ 4,20 (m, 1H), 4,08 (m, 1H), 3,71 (doi s, 3H), 2,68 (m, 1H), 2,06 (m, 1H), 1,80-1,63 (m, 2H), 1,63-1,51 (m, 1H), 1,44 (s, 4H), 1,38 (s, 5H), 1,13 (m, 3H), 0,92 (m, 1H). **CLSM-IEP⁺** (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₁₄H₂₄NO₄: 270,2; găsit: 269,7.

Etapa 7

O soluție de **86-G** (336 mg, 1,482 mmol) în THF (5 mL) s-a agitat la 0°C cu adăugarea LiBH₄ 2,0 M în THF (1,5 mL). După 5 min, amestecul s-a agitat la temperatura camerei. După 2 ore, LiBH₄ 2,0 M în THF (1,5 mL) s-a adăugat suplimentar. După 21 de ore la temperatura camerei, LiBH₄ 2,0 M în THF (3 mL) s-a adăugat suplimentar. După 3 ore la temperatura camerei, soluția s-a încălzit la temperatura de 35°C timp de 18 ore. Amestecul de reacție s-a răcit la 0°C și s-a stins cu grijă cu apă. După ce amestecul s-a extras cu EtOAc (x 2), cele două fracțiuni organice s-au spălat cu apă, s-au combinat, s-au uscat (Na₂SO₄) și s-au concentrat. Reziduul s-a purificat

prin cromatografie rapidă utilizând hexan-EtOAc pentru a se obține **86-H**. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 4,95-4,09 (br, 1H), 4,05 (s, 1H), 3,82 (dd, *J* = 11,5, 7,7 Hz, 1H), 3,76-3,69 (m, 1H), 3,66 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H), 2,45 (d, *J* = 4,1 Hz, 1H), 2,03 (dqdd, *J* = 11,4, 7,0, 4,5, 2,6 Hz, 1H), 1,77-1,57 (m, 2H), 1,48 (dd, *J* = 10,1, 1,8 Hz, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,00 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 0,93 (ddd, *J* = 13,2, 4,7, 2,6 Hz, 1H). CLSM -IEP⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₁₃H₂₄NO₃: 242,2; găsit: 241,7.

Etapa 8

O soluție de **86-H** (218 mg, 0,903 mmol), ftalimidă (218 mg, 1,482 mmol) și PF₃ (535 mg, 2,040 mmol) în THF (10 mL) s-a agitat pe o baie 0°C cu adăugarea DIAD (0,40 mL, 2,032 mmol). După 10 minute la 0°C, amestecul s-a agitat la temperatura camerei timp de 19 ore. Amestecul de reacție s-a concentrat și reziduul s-a purificat prin cromatografie rapidă utilizând hexan-EtOAc ca eluenți pentru a se obține **86-I**. ¹H RMN sugerează doi rotameri. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,82 (dt, *J* = 7,3, 3,6 Hz, 2H), 7,70 (d, *J* = 5,3 Hz, 2H), 4,53-4,26 (m, 1H), 4,26-3,89 (m, 2H), 3,89-3,65 (m, 1H), 2,28 (m, 1H), 2,04 (m, 1H), 1,82-1,65 (m, 2H), 1,66-1,43 (m, 7H), 1,38 (s, 4H), 1,19-1,01 (m, 3H). CLSM-IEP⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₂₁H₂₇N₂O₄: 371,2; găsit: 370,8.

Etapa 9

La o soluție de **86-I** (319 mg, 0,861 mmol) în EtOH (12 mL) s-a adăugat hidrat de hidrazină (0,17 mL, 3,494 mmol) la temperatura camerei și soluția rezultată s-a agitat pe o baie de 70°C. După 1,5 ore, amestecul s-a răcit la 0°C și s-a diluat cu eter (25 mL) înainte de agitare timp de 1 oră la 0°C. Amestecul s-a filtrat și filtratul s-a concentrat. Reziduul s-a dizolvat în CH₂Cl₂ și s-a filtrat pentru a îndepărta unele materiale insolubile. Filtratul rezultat s-a concentrat pentru a se obține amină brută. CLSM-IEP⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₁₃H₂₅N₂O₂: 241,2; găsit: 240,9.

După ce amina brută s-a coevaporat cu toluen, un amestec de amină brută, **85-I** (300 mg, 0,866 mmol) și NaHCO₃ (150 mg, 1,845 mmol) în apă (3 mL) și EtOH (3 mL) s-a agitat la temperatura camerei. După 2 ore, amestecul s-a diluat cu apă și s-a extras cu EtOAc (x2). După ce extractele s-au spălat cu apă, extractele organice s-au combinat, s-au uscat (Na₂SO₄) și s-au concentrat. La o soluție de reziduu în CH₂Cl₂ (2 mL) s-a adăugat HCl 4 N în dioxan (6 mL). După 1,5 ore la temperatura camerei, soluția s-a concentrat și s-a coevaporat cu toluen. Un amestec format din reziduu și DBU (0,65 mL, 4,347 mmol) în toluen (6 mL) s-a agitat la 100°C. După 1 oră, DBU (0,65 mL, 4,347 mmol) s-a adăugat suplimentar și amestecul s-a agitat la 100°C. DBU (0,65 mL, 4,347 mmol) s-a adăugat suplimentar după 1 oră și amestecul s-a agitat încă 2,5 ore la 100°C. Amestecul s-a diluat cu CH₂Cl₂ și s-a spălat cu apă conținând 3 mL de HCl 1 N. Frațiunea organică s-a uscat (Na₂SO₄) și s-a concentrat. Reziduul s-a purificat prin cromatografie rapidă utilizând AcOEt-20% MeOH/EtOAc ca eluenți pentru a se obține **86-J**.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,09 (s, 1H), 7,70-7,62 (m, 2H), 7,37-7,27 (m, 3H), 5,48 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 5,16 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 4,53 (s, 1H), 4,38 (m, 2H), 4,11 (m, 1H), 3,97 (dd, *J* = 12,2, 3,0 Hz, 1H), 3,88 (dt, *J* = 12,2, 3,0 Hz, 1H), 2,63 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H), 2,28 (qd, *J* = 7,2, 3,1 Hz, 1H), 2,00-1,88 (m, 1H), 1,80-1,56 (m, 2H), 1,39 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,07 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,04 (dd, *J* = 5,0, 2,5 Hz, 1H). CLSM-IEP⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₂₄H₂₇N₂O₅: 423,2; găsit: 423,2.

Etapa 10

Un amestec format din **86-J** (83 mg, 0,196 mmol) în THF (2 mL) și EtOH (2 mL) s-a agitat la temperatura camerei cu adăugarea KOH 1 N (0,4 mL). După 30 de minute, amestecul de reacție s-a diluat cu apă și s-a spălat cu CH₂Cl₂. După ce fracțiunea apoasă s-a acidulat cu HCl 1 N (0,45 mL), produsul s-a extras cu CH₂Cl₂ (x 2). Extractele combinate s-au uscat (Na₂SO₄) și s-au concentrat pentru a se obține acidul brut. CLSM-IEP⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₂₂H₂₃N₂O₅: 395,2; găsit: 395,2.

Un amestec format din acidul brut (69 mg, 0,175 mmol), 2,4,6-trifluorobenzil amină (42 mg, 0,261 mmol) și HATU (106 mg, 0,279 mmol) în CH₂Cl₂ (3 mL) s-a agitat la temperatura camerei cu adăugarea N,N-diizopropiletilaminei (DIPEA) (0,25 mL, 1,435 mmol). După 30 de minute, amestecul de reacție s-a concentrat și reziduul s-a dizolvat în EtOAc, s-a spălat cu soluție apoasă saturată de NH₄Cl (x 2), soluție apoasă saturată de NaHCO₃ (x 2) și soluție de sare. După ce fracțiunile apoase s-au extras cu acetat de etil, cele două fracțiuni organice s-au combinat, s-au uscat (Na₂SO₄) și s-au concentrat. Reziduul s-a purificat prin cromatografie rapidă utilizând AcOEt-20% MeOH/EtOAc ca eluenți pentru a obține **86-K**. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 10,40 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,66-7,51 (m, 2H), 7,36-7,29 (m, 2H), 7,29-7,23 (m, 1H), 6,71-6,61 (m, 2H), 5,36 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 5,18 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 4,73-4,58 (m, 2H), 4,53 (s, 1H), 4,22-4,11 (m, 1H), 4,03 (dd, *J* = 12,4, 3,1 Hz, 1H), 3,81 (dt, *J* = 12,3, 3,1 Hz, 1H), 2,68-2,59 (m, 1H), 2,29 (dddd, *J* = 11,4, 7,1, 4,7, 2,4 Hz, 1H), 1,94 (ddd, *J* = 13,5, 11,2, 4,6 Hz, 1H), 1,88-1,67 (m, 2H), 1,06 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,03-1,09 (m, 1H). ¹⁹F-RMN (376 MHz, CDCl₃) δ

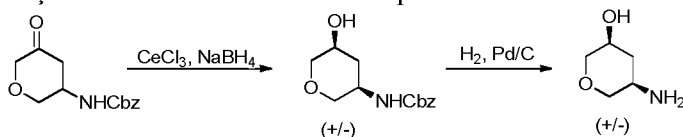
-109,14 (ddd, $J = 15,2, 8,7, 6,2$ Hz, 1F), -111,86 (t, $J = 7,0$ Hz, 2F). **CLSM-IEP⁺** (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₂₉H₂₇F₃N₃O₄: 538,2; găsit: 538,1.

Etapa 11

86-K (61 mg, 0,113 mmol) s-a dizolvat în acid trifluoracetic (2 mL) și s-a agitat la temperatura camerei. După 1 oră, soluția s-a concentrat și reziduul s-a dizolvat în CH₂Cl₂. După ce soluția s-a spălat cu HCl 0,1 N, fracțiunea apoasă s-a extras cu CH₂Cl₂ (x 2). Fracțiunile organice s-au combinat, s-au uscat (Na₂SO₄) și s-au concentrat. Reziduul s-a purificat prin cromatografie rapidă utilizând CH₂Cl₂-20% MeOH în CH₂Cl₂ ca eluenți pentru a obține Compusul **86**. **¹H-RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ 12,02 (s, 1H), 10,40 (t, $J = 5,7$ Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 6,63 (t, $J = 8,1$ Hz, 2H), 4,62 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H), 4,59 (s, 1H), 4,22 (dd, $J = 12,2, 3,5$ Hz, 1H), 4,13 (t, $J = 11,9$ Hz, 1H), 4,05 (dt, $J = 12,0, 3,1$ Hz, 1H), 2,77-2,70 (m, 1H), 2,31 (m, 1H), 2,09-1,93 (m, 1H), 1,93-1,81 (m, 2H), 1,10 (ddd, $J = 13,9, 5,0, 2,1$ Hz, 1H), 1,02 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H). **¹⁹F-RMN** (376 MHz, CDCl₃) δ -109,22 (ddd, $J = 15,1, 8,7, 6,1$ Hz, 1F), -112,05 (t, $J = 6,9$ Hz, 2F). **CLSM-IEP⁺** (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₂₂H₂₁F₃N₃O₄: 448,2; găsit: 448,3.

Exemplul 87

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



Etapa 1

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

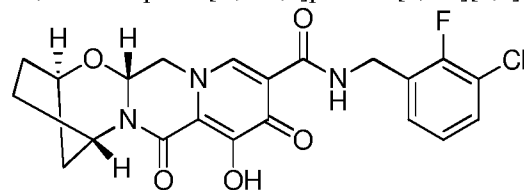
Etapa 2

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

Exemplul 88

Obținerea Compusului **88**

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



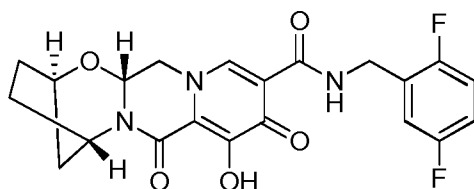
88

Compusul **88** a fost obținut într-o manieră similară cu Compusul **15** utilizând (3-cloro-2-fluorofenil)metanamină în loc de (4-fluorofenil)metanamină. **¹H RMN** (400 MHz, Cloroform-d) δ 10,43 (br s, 1H), 8,34 (br s, 1H), 7,32-7,24 (m, 2H), 7,02 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 5,36 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,70 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H), 4,24 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 4,00 (dd, $J = 12,7, 9,5$ Hz, 1H), 2,18-1,96 (m, 4H), 1,96-1,83 (m, 1H), 1,60 (dt, $J = 12,4, 3,1$ Hz, 1H). **CLSM-IEP⁺** (m/z): [M+H]⁺ calculat pentru C₂₁H₁₉ClF₂N₃O₅: 448,11; găsit: 448,2.

Exemplul 89

Obținerea Compusului **89**

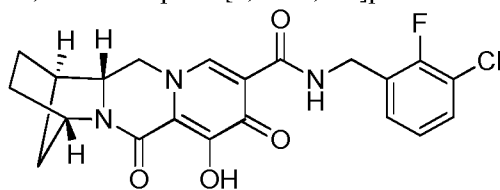
(2R,5S,13aR)-N-(2,5-difluorobenzil)-8-hidroxi-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-10-carboxamidă

**89**

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

Exemplul 90Obținerea Compusului **90**

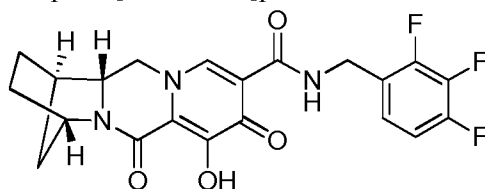
(1R,4S,12aR)-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-7-hidroxi-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahidro-1,4-metanodipirido[1,2-a:1',2'-d]pirazin-9-carboxamidă

**90**

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

Exemplul 91Obținerea Compusului **91**

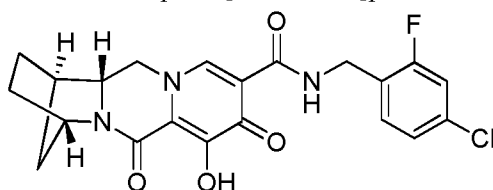
(1R,4S,12aR)-7-hidroxi-6,8-dioxo-N-(2,3,4-trifluorobenzil)-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahidro-1,4-metanodipirido[1,2-a:1',2'-d]pirazin-9-carboxamidă

**91**

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

Exemplul 92Obținerea Compusului **92**

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

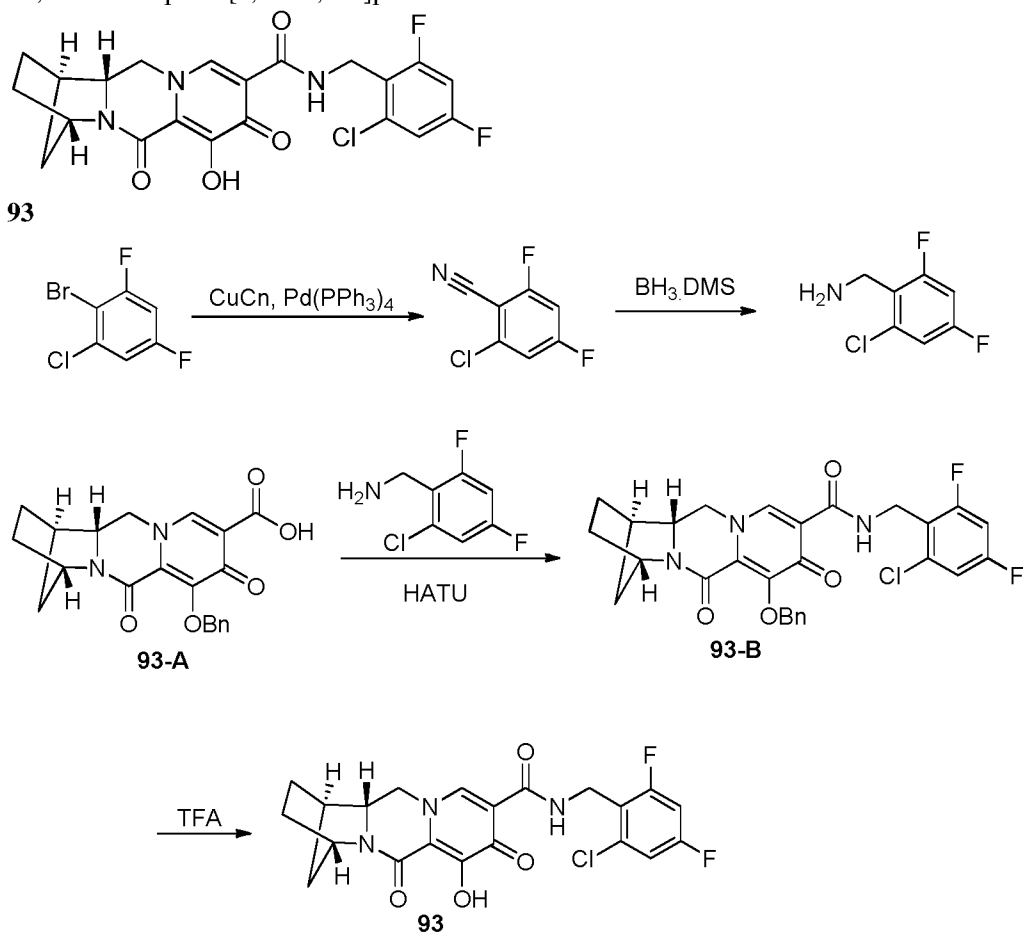
**92**

Compusul **92** a fost obținut într-o manieră similară cu Compusul **41** utilizând (4-cloro-2-fluorofenil)metanamină în loc de (2,4,6-trifluorofenil)metanamină. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, Cloroform- d) δ 10,28 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,11-6,95 (m, 2H), 4,85 (s, 1H), 4,57 (s,

2H), 4,22 (d, $J = 10,2$ Hz, 1H), 3,81 (q, $J = 13,9, 13,1$ Hz, 2H), 2,68 (s, 1H), 1,99-1,50 (m, 6H).
CLSM-IEP⁺ (m/z): $[M+H]^+$ calculat pentru $C_{21}H_{19}ClF_2N_3O_4$: 432,11; găsit: 432,2.

Exemplul 93**Obținerea Compusului 93**

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

10 **Etapa 1**

- O fiolă cu microtunde de 5 mL a fost încărcată cu 2-bromo-1-cloro-3,5-difluorobenzen (540 mg, 2,4 mmol), cianură de cupru (436 mg, 4,87 mmol), tetrakis(trifenilfosfin)paladiu (63 mg, 0,05 mmol), s-a sigilat și s-a evacuat/rambleiat cu azot. La aceasta s-au adăugat 5 mL de DMF degazat. Vasul sigilat s-a încălzit la 110°C timp de 18 ore, s-a diluat cu acetat de etil și s-a spălat
 15 succesiv de două ori cu 9:1 $NH_4OH:NH_4Cl$ (aq), de două ori cu 5% de LiCl (ap.) și soluție de sare. Faza organică s-a uscat apoi pe sulfat de magneziu, s-a filtrat și s-a concentrat. Reziduul brut s-a purificat prin cromatografie rapidă (100% hexan) pentru a obține 2-cloro-4,6-difluorobenzonitril.
¹H-RMN (400 MHz, Cloroform-d) δ 7,13 (dt, $J = 8,0, 1,9$ Hz, 1H), 6,93 (td, $J = 8,5, 2,3$ Hz, 1H).

Etapa 2

- 20 La o soluție de 2-cloro-4,6-difluorobenzonitril (210 mg, 1,2 mmol) în 2,4 mL de THF s-a adăugat o soluție 2M de boran-DMS în THF (0,6 mL). Acest amestec de reacție s-a lăsat să se agite la temperatura de reflux timp de 18 ore rezultând într-o pierdere a solventului total. Reziduul s-a redizolvat în 3 mL de THF, s-a răcit la 0°C, o soluție 6M de HCl (ap.) s-a adăugat cu grijă, și amestecul a revenit la reflux timp de 30 de minute. Amestecul de reacție s-a răcit din nou la 0°C și
 25 s-a tratat cu NaOH 4M (ap-). Faza apoasă s-a extras cu DCM, fazele organice combinate s-au uscat pe sulfat de magneziu, s-au filtrat și s-au concentrat. Reziduul brut s-a purificat prin cromatografie rapidă (0-10% MeOH/DCM) pentru a se obține (2-cloro-4,6-difluorofenil)metanamină. ¹H-RMN (400 MHz, Cloroform-d) δ 6,95 (dt, $J = 8,3, 2,1$ Hz, 1H), 6,76 (td, $J = 9,4, 2,5$ Hz, 1H), 3,94 (d, $J = 1,9$ Hz, 2H).

30 **Etapele 3 și 4**

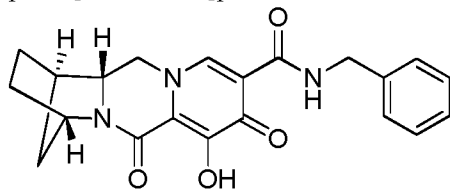
O soluție de **93-A** (74 mg, 0,11 mmol), (2-cloro-4,6-difluorofenil)metanamină (48,5 mg, 0,27 mmol), HATU (100 mg, 0,26 mmol) și N,N-diizopropiletilamină (0,1 mL, 0,57 mmol) în 1 mL de diclorometan s-a agitat la temperatura camerei timp de o oră, moment în care dispariția

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

Exemplul 94

Obținerea Compusului 94

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

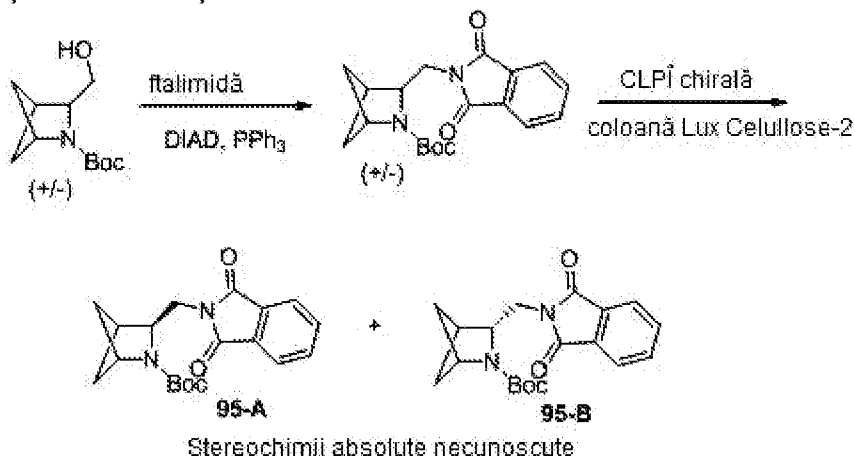


94

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

Exemplul 95

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



Etapă 1

La o soluție de 0°C de terț-butil 3-(hidroximetil)-2-azabicyclo[2.1.1]hexan-2-carboxilat racemic (285 mg, 1,34 mmol), trifenilfosfină (425 mg, 1,62 mmol) și ftalimidă (240 mg, 1,62 mmol) în 9 mL de tetrahidrofuran s-a adăugat în picături o soluție de azodicarboxilat de diizopropil (0,35 mL, 1,8 mmol) în 1 mL de THF. Amestecul de reacție s-a încălzit la temperatura camerei, s-a agitat timp de 90 de minute, s-a concentrat pe silice și s-a purificat prin cromatografie rapidă (0-25% EtOAc/hexan) pentru a se obține terț-butil 3-((1,3-dioxoizindolin-2-il)metil)-2-azabicyclo[2.1.1]hexan-2-carboxilatul sub forma unui amestec racemic.

CLSM-IEP⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₁₉H₂₃N₂O₄: 343,2; găsit: 342,8.

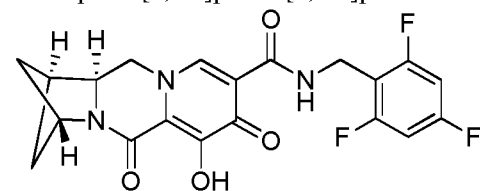
Etapă 2

Terț-butil 3-((1,3-dioxoizindolin-2-il)metil)-2-azabicyclo[2.1.1]hexan-2-carboxilat racemic (655 mg, 1,91 mmol) s-a separat prin CLPÎ chirală pe o coloană Lux Cellulose-2 utilizând un eluent acetonitril pentru a obține **95-A** chiral (vârful primei eluții) și **95-B** (vârful celei de-a doua eluții) în formă enantio-îmbogățită. Pentru **95-A**: 144 mg, 98%ee (stereochemie absolută necunoscută). Pentru **95-B**: 242 mg, 49%ee (stereochemie absolută necunoscută).

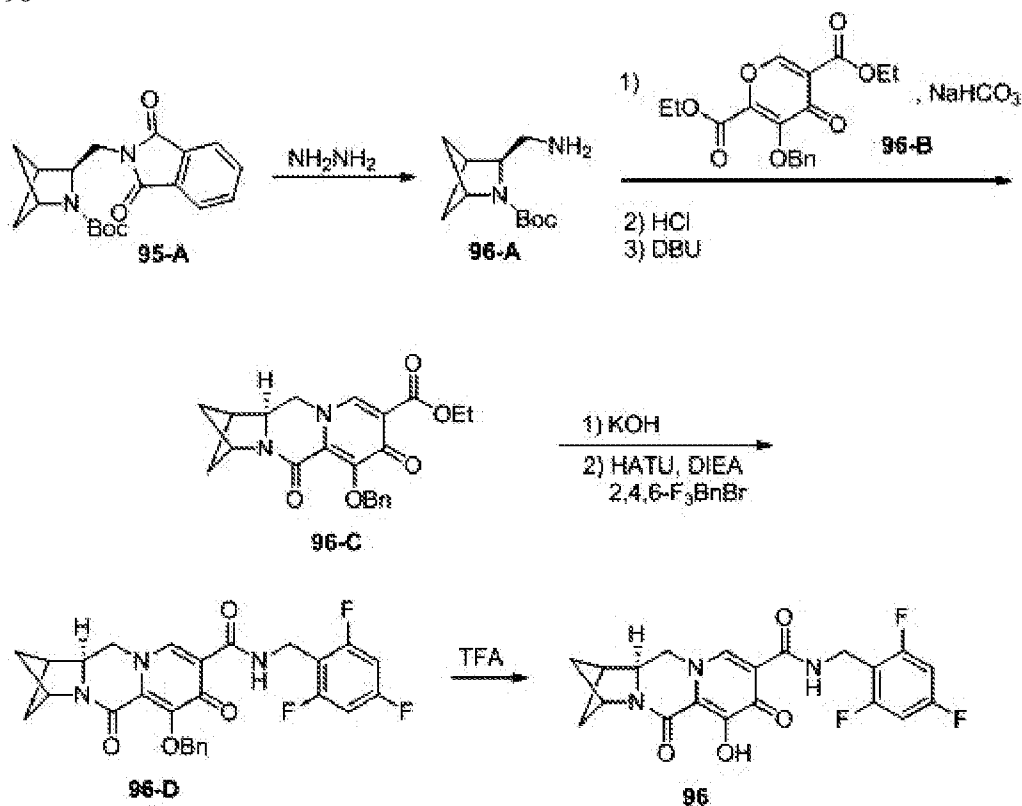
Exemplul 96

Obținerea Compusului 96

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



96



(Stereochimii absolute necunoscute)

5

Etapă 1

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

10

Etapă 2

Un amestec de **96-A** brut (0,41 mmol presupus), **96-B** (430 mg, 1,25 mmol) și bicarbonat de sodiu (69 mg, 0,82 mmol) în 2 mL de apă și 2 mL de etanol s-a agitat la temperatura camerei timp de 18 ore, după care amestecul de reacție s-a diluat cu apă și de trei ori s-a extras cu acetat de etil. Fazele organice combinate s-au uscat pe sulfat de magneziu, s-au filtrat, s-au concentrat. Reziuul brut (222 mg) s-a dizolvat în 1,5 mL de DCM și HCl 4 N în dioxan (4 mL) s-a adăugat și s-a agitat timp de 90 de minute la temperatura camerei. Amestecul s-a concentrat până la uscare și s-a coevaporat cu toluen. Reziuul brut și DBU (0,3 mL, 2,0 mmol) în 6 mL de metanol s-a agitat la 50°C timp de 90 de minute. Amestecul de reacție s-a concentrat apoi pe silicagel și s-a purificat prin cromatografie rapidă (0-10% MeOH/DCM) pentru a se obține **96-C**.

20

CLSM-IEP⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₂₂H₂₂N₂O₅: 395,16; găsit: 395,2.

Etapă 3

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

25

N,N-diizopropiletilamină (DIPEA) (0,15 mL, 0,86 mmol). Acest amestec de reacție s-a agitat la temperatura camerei timp de 2 ore pentru a se obține **96-D**, care s-a utilizat în continuare brut.

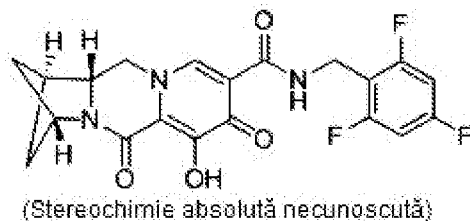
Etapa 4

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

Exemplul 97

Obținerea Compusului 97

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



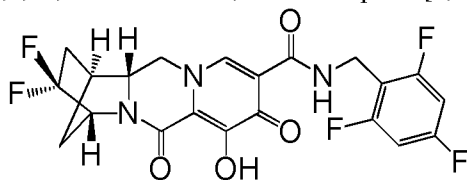
97

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

Exemplul 98

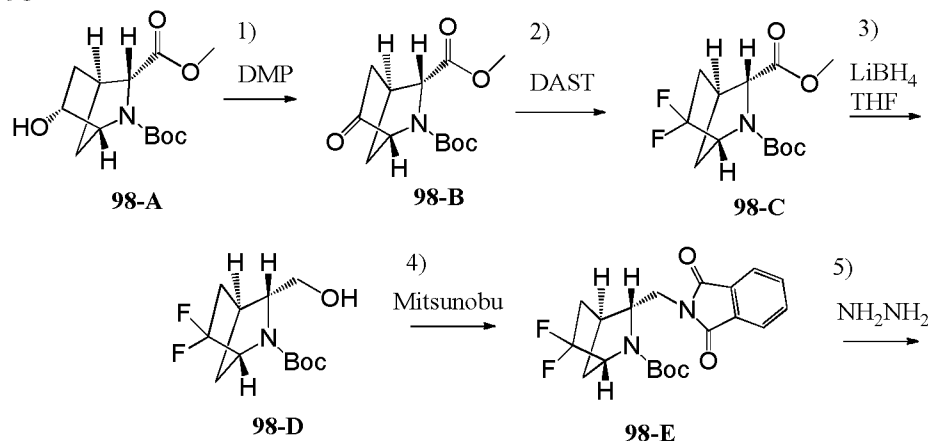
Obținerea Compusului 98

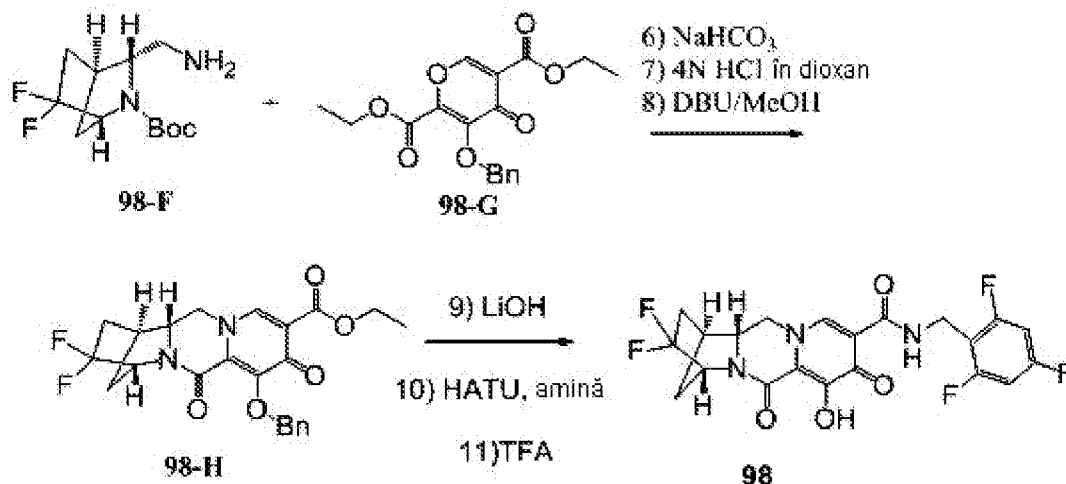
(1S,4R,12aR)-3,3-difluoro-7-hidroxi-6,8-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobenzil)-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahidro-1,4-metanodipirido[1,2-a:1',2'-d]pirazin-9-carboxamidă



98

30



**Etapă 1**

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

Etapă 2

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

Etapă 3

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

Etapă 4

98-D (1,634 mmol), ftalimidă (0,36 g, 2,45 mmol) și PPh_3 (0,855 g, 3,26 mmol) în THF (10 mL) s-a agitat pe o baie de 0°C cu adăugarea DIAD (0,642 mL, 3,26 mmol). După adăugare, amestecul s-a agitat la 0°C timp de 30 de minute și apoi la temperatura camerei timp de 16 ore. Amestecul s-a diluat cu EtOAc și NH_4Cl saturat. După agitare timp de 5 minute, un solid s-a filtrat și cele două faze s-au separat. Faza organică s-a spălat cu soluție de sare, s-a uscat (Na_2SO_4) și s-a concentrat. Produsul brut s-a purificat prin cromatografie rapidă cu 0-50% EA/Hex ca eluenți pentru a obține **98-E**. $^1\text{H-RMN}$ sugerează un amestec de doi rotameri. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, Cloroform-d) δ 7,89-7,80 (m, 2H), 7,78-7,66 (m, 2H), 5,02 (ddt, $J = 16,6, 12,5, 6,3$ Hz, 1H), 4,24 (d, $J = 71,8$ Hz, 1H), 4,10-3,92 (m, 1H), 3,83-3,51 (m, 2H), 2,46 (s, 1H), 2,21-1,98 (m, 2H), 1,87-1,62 (m, 2H), 1,31 (d, $J = 8,5$ Hz, 9H); $^{19}\text{F-RMN}$ (376 MHz, Cloroform-d) δ -91,22--93,58 (m), -113,20 - -115,45 (m). **CLSM-IEP⁺** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculat pentru $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_4$: 392,15; găsit: 393,3.

Etapă 5

La o soluție de **98-E** (696 mg, 1,774 mmol) în EtOH (10 mL) s-a adăugat hidrat de hidrazină (1 mL) la temperatura camerei și soluția rezultată s-a agitat la temperatura camerei timp de 2 ore. Amestecul s-a diluat cu eter etilic (30 mL) și s-a agitat la 0°C timp de 60 de minute

înainte de filtrare. Filtratul s-a concentrat și reziduul s-a dizolvat în CH_2Cl_2 și s-a filtrat. Filtratul s-a concentrat și s-a purificat prin cromatografie rapidă pe silicagel cu 0-20% MeOH (0,2% TEA)/DCM pentru a se obține **98-F**. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, Cloroform- d) δ 4,91 (p, $J = 6,2$ Hz, 1H), 4,29-3,97 (m, 1H), 3,36-2,93 (m, 2H), 2,49 (qt, $J = 8,8, 5,2$ Hz, 2H), 2,08 (dddd, $J = 25,5, 14,0, 7,1, 4,9$ Hz, 1H), 1,89-1,49 (m, 4H), 1,41 și 1,21 (d, $J = 6,2$ Hz, 9H). $^{19}\text{F-RMN}$ (376 MHz, Cloroform- d) δ -91,63 - - 93,16 (m), -113,11 - - 115,08 (m). **CLSM-IEP⁺** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculat pentru $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2$: 262,15; găsit: 262,8.

Etapele 6, 7 și 8

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

CLSM-IEP⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculat pentru $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_5$: 444,15; găsit: 445,36 (90%), 431,18 (10%).

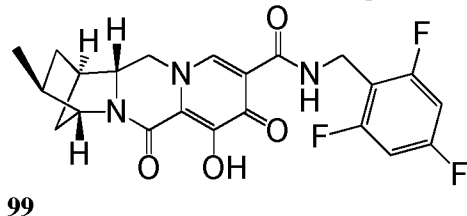
Etapele 9,10 și 11

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

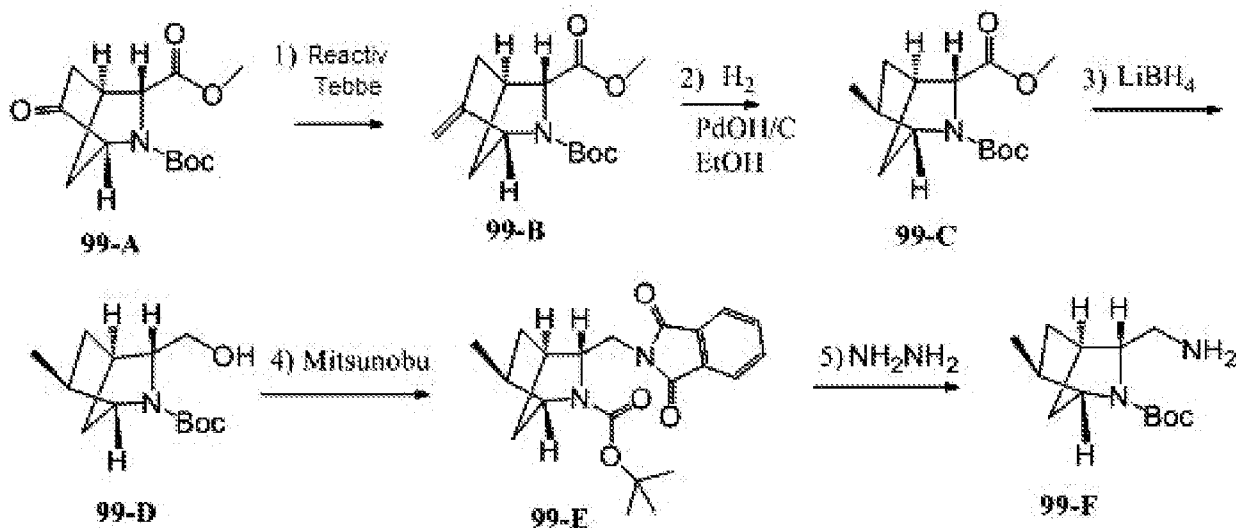
Exemplul 99

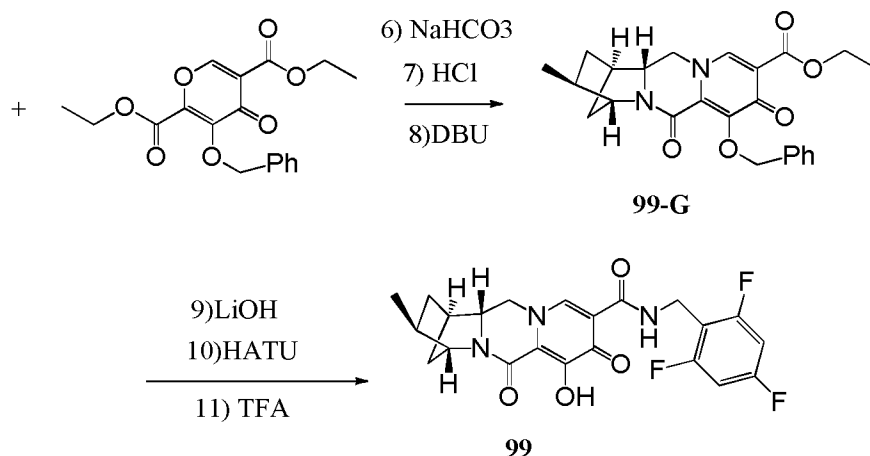
Obținerea Compusului 99

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



99



Etapele 1

La o soluție agitată de **99-A** (1 g, 3,71 mmol) în THF (20 mL) s-a adăugat în picături o soluție de reactiv Tebbe (0,5 M în toluen, 14,85 mL, 7,42 mmol) la temperatura de 0°C. După adăugare, soluția cafenie s-a lăsat să se încălzească lent la temperatura camerei și s-a agitat la temperatura camerei timp de 2 ore. Reacția s-a stins cu grijă prin adăugarea soluției saturate de NaHCO₃ la 0°C, și amestecul s-a agitat la temperatura camerei timp de 15 minute. Amestecul s-a filtrat prin celită, iar reziduul de pe filtru s-a spălat de două ori cu eter și DCM (1:1). După ce straturile s-au separat, substanțele organice s-au combinat și s-au concentrat in vid, iar reziduul s-a purificat prin cromatografie în coloană pe silicagel cu 0-50% EtOAc/hexan pentru a obține **99-B**. ¹H-RMN (400 MHz, Cloroform-d) δ 5,06 (dt, *J* = 48,6, 2,6 Hz, 1H), 4,73 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,42 (d, *J* = 61,8 Hz, 1H), 3,81 (d, *J* = 48,2 Hz, 1H), 3,73 (d, *J* = 1,6 Hz, 3H), 2,74 (dd, *J* = 9,4, 4,4 Hz, 1H), 2,38 (ddt, *J* = 13,5, 4,5, 2,5 Hz, 1H), 2,18-2,06 (m, 1H), 1,99 (dt, *J* = 10,2, 2,4 Hz, 1H), 1,58 (s, 1H), 1,42 (d, *J* = 25,5 Hz, 9H). CLSM-IEP⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₁₄H₂₁NO₄: 267,15; găsit: 267,65.

Etapele 2

Un amestec format din **99-B** (675 mg, 2,506 mmol) și 20% de Pd(OH)₂/C (500 mg) în EtOH (50 mL) s-a agitat în atmosferă de H₂. Amestecul s-a filtrat prin Celită și filtratul s-a concentrat pentru a se obține **99-C**. ¹H-RMN (400 MHz, Cloroform-d) δ 4,23-3,99 (m, 1H), 3,77-3,64 (m, 4H), 2,55 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 2,14-1,86 (m, 3H), 1,42 (d, *J* = 24,2 Hz, 9H), 0,96 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 0,85 (ddd, *J* = 12,5, 4,8, 2,4 Hz, 1H). CLSM-IEP⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₁₄H₂₃NO₄: 269,16; găsit: 269,69.

Etapele 3

99-C (670 mg, 2,488 mmol) în THF (20 mL) s-a agitat la 0°C cu adăugarea LiBH₄ 2,0 M în THF (3,7 mL, 7,46 mmol). Amestecul s-a încălzit la temperatura camerei și s-a agitat timp de 4 ore. Amestecul de reacție s-a stins cu gheață și s-a diluat cu EtOAc și soluție saturată de NH₄Cl (puțină evoluție H₂). După ce cele două faze s-au separat, fracțiunea organică s-a spălat cu soluție de sare, s-a uscat (Na₂SO₄) și s-a concentrat. Alcoolul brut **99-D** s-a utilizat ca atare în etapa următoare. CLSM-IEP⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₁₃H₂₃NO₃: 241,17; găsit: 241,76.

Etapele 4 și 5

Etapele 4 și 5 s-au efectuat utilizând proceduri similare cu cele din Exemplul 41 pentru a se obține **99-F**. CLSM-IEP⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₁₃H₂₄N₂O₂: 240,18; găsit: 241,2.

Etapele 6, 7 și 8

Etapele 6, 7 și 8 s-au efectuat utilizând proceduri similare cu cele descrise în Exemplul 41 pentru a obține **99-G**. CLSM-IEP⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₂₄H₂₆N₂O₅: 422,18; găsit: 423,21.

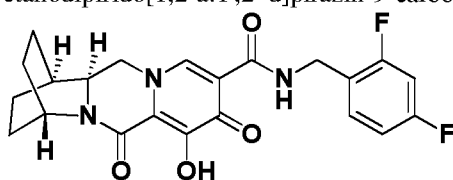
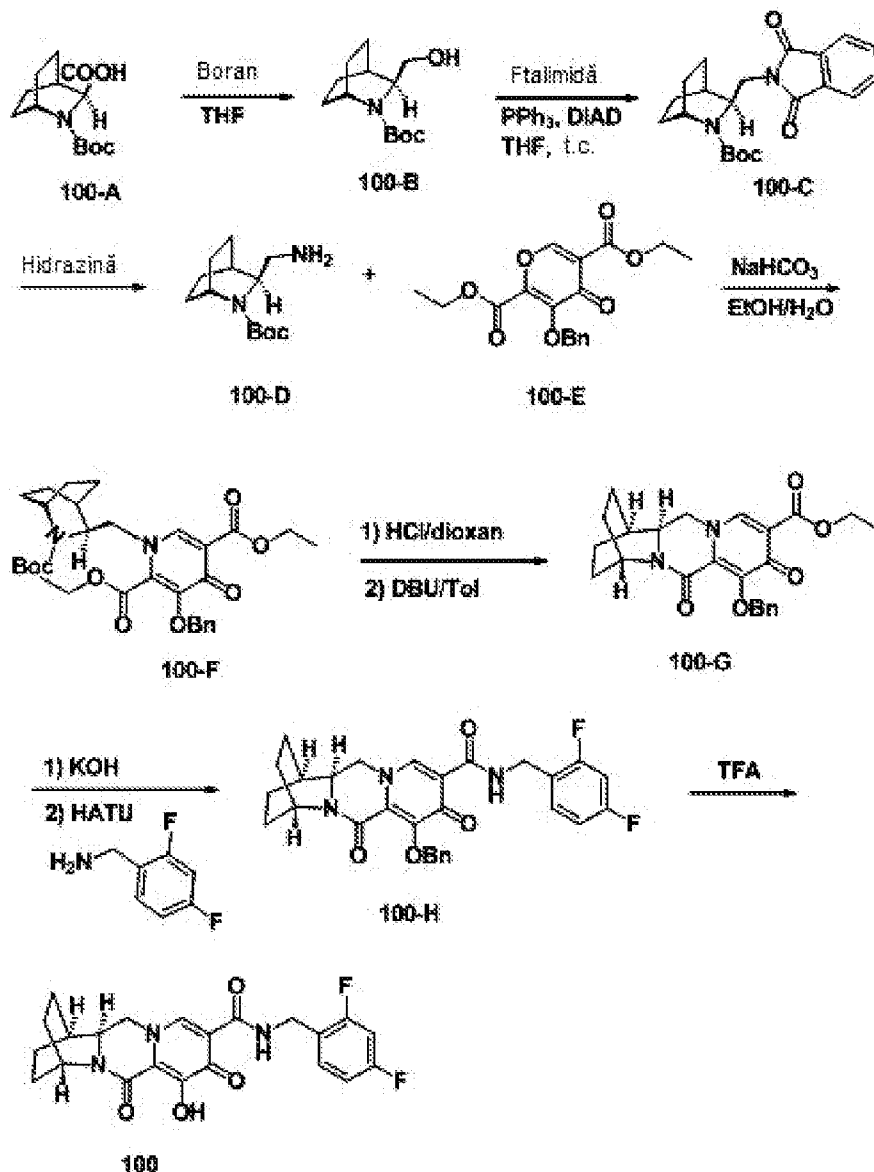
Etapele 9, 10 și 11

Etapele rămase s-au efectuat utilizând proceduri similare cu Exemplul 41 pentru a obține compusul **99**. ¹H-RMN (400 MHz, Cloroform-d) δ 11,71 (s, 1H), 10,36 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 6,63 (t, *J* = 8,1 Hz, 2H), 4,63 (t, *J* = 5,4 Hz, 3H), 4,12 (dd, *J* = 12,3, 3,5 Hz, 1H), 3,83 (t, *J* = 12,3 Hz, 1H), 3,67 (dd, *J* = 12,3, 3,4 Hz, 1H), 2,64-2,52 (m, 1H), 2,30 (DDQ, *J* = 10,5, 7,2, 3,6 Hz, 1H), 2,13 (td, *J* = 12,1, 4,4 Hz, 1H), 1,82-1,63 (m, 2H), 1,24 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 1,04 (d, *J* = 6,9 Hz, 4H), 0,90 la 0,79 (m, 1H). ¹⁹F- RMN (376 MHz, Cloroform-d) δ -109,20 (ddd, *J* = 15,0, 8,8, 6,2 Hz), -112,03 (t, *J* = 7,0 Hz). CLSM-IEP⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculat pentru C₂₂H₂₀F₃N₃O₄: 447,14; găsit: 448,32.

Exemplul 100

Obținerea Compusului **100**

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

5 **100**Etapă 1

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

15 Etapă 2

Un balon cu fund rotund de 100 mL a fost încărcat cu **100-B** (1,8 g, 7,4 mmol), trifenilfosfină (4,3 g, 16,2 mmol) și ftalimidă (1,8 g, 12,2 mmol) în THF (30 mL). Apoi amestecul de reacție s-a răcit la 0°C cu agitare. DIAD (3,2 mL, 16,2 mmol) s-a adăugat încet la amestecul de

reacție. Amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei peste noapte. După concentrare, reziduul s-a purificat prin CombiFlash (coloană de 80 g, cartuş s-a utilizat) utilizand hexan-EA ca eluenți pentru a se obține **100-C**. **CLSM-IEP⁺** (*m/z*): [M+H]⁺ găsit: 371.

Etapa 3

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

CLSM-IEP⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ găsit: 241.

Etapa 4

- 10 Un balon cu fund rotund de 100 mL a fost încărcat cu **100-D** (1,6 g, 6,7 mmol) și **100-E** (2,3 g, 6,7 mmol) în etanol (30 mL). Bicarbonat de sodiu (1,2 g, 1,4 mmol) în apă (30 mL) s-a adăugat la amestecul de reacție. Apoi amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei peste noapte. Amestecul s-a diluat cu EA (200 mL) și s-a spălat cu apă (x 2). Frațiunile apoase s-au extras cu EA (1 x), iar fracțiunile organice s-au combinat, s-au uscat (Na₂SO₄) și s-au concentrat.
- 15 **100-F** brut s-a utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară. **CLSM-IEP⁺** (*m/z*): [M+H]⁺ găsit: 569.

Etapa 5

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

Etapa 6

- 25 Un balon cu fund rotund de 100 mL a fost încărcat cu **100-G** (2,0 g, 4,7 mmol) in THF (20 mL) și metanol (20 mL). KOH 1 N (18,9 mL) s-a adăugat la amestecul de reacție. Apoi amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei timp de 1 oră. Amestecul de reacție s-a acidulat prin adăugarea HCl 1 N (18,9 mL). După concentrare, reziduul s-a coevaporat cu toluen (3 x). Acidul brut (0,28 g, 0,72 mmol), 2, 4-difluorobenzilamina (0,2 g, 1,44 mmol), N,N-diizopropiletilamina (DIPEA) (0,47 g, 3,6 mmol) și HATU (0,55 g, 1,44 mmol) s-au dizolvat in DCM (20 mL). Amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei timp de 2 ore. Amestecul s-a diluat cu EA (100 mL) și s-a spălat cu NaHCO₃ saturat (2x), NH₄Cl (2x) saturat și s-a uscat pe Na₂SO₄. După concentrare, produsul brut s-a purificat prin cromatografie în coloană pe silicagel cu hexan-EtOAc pentru a se obține **100-H**. **CLSM-IEP⁺** (*m/z*): [M+H]⁺ găsit: 520.
- 30

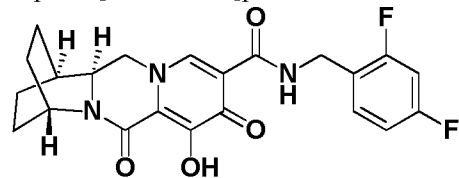
- 35 Etapa 7

- Un balon cu fund rotund de 50 mL a fost încărcat cu **100-H** (0,36 g, 0,69 mmol) in TFA (5 mL). Amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei timp de 30 de minute. După concentrare, produsul brut s-a purificat prin cromatografie în coloană pe silicagel cu EtOAc-MeOH pentru a obține compusul **100**. ¹H-RMN (400 MHz, Cloroform-d) δ 12,25 (m, 1H), 10,47 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,58-7,29 (m, 1H), 6,98-6,50 (m, 2H), 4,62 (dd, *J* = 14,8, 4,9 Hz, 3H), 4,22 (t, *J* = 12,2 Hz, 1H), 4,14-4,07 (m, 1H), 3,96 (dd, *J* = 12,2, 3,1 Hz, 1H), 2,26-1,44 (m, 9H). ¹⁹F-RMN (376 MHz, Cloroform-d) δ -112,38 (t, *J* = 7,7 Hz), -114,78 (q, *J* = 8,5 Hz). **CLSM-IEP⁺** (*m/z*): găsit: 430.
- 40

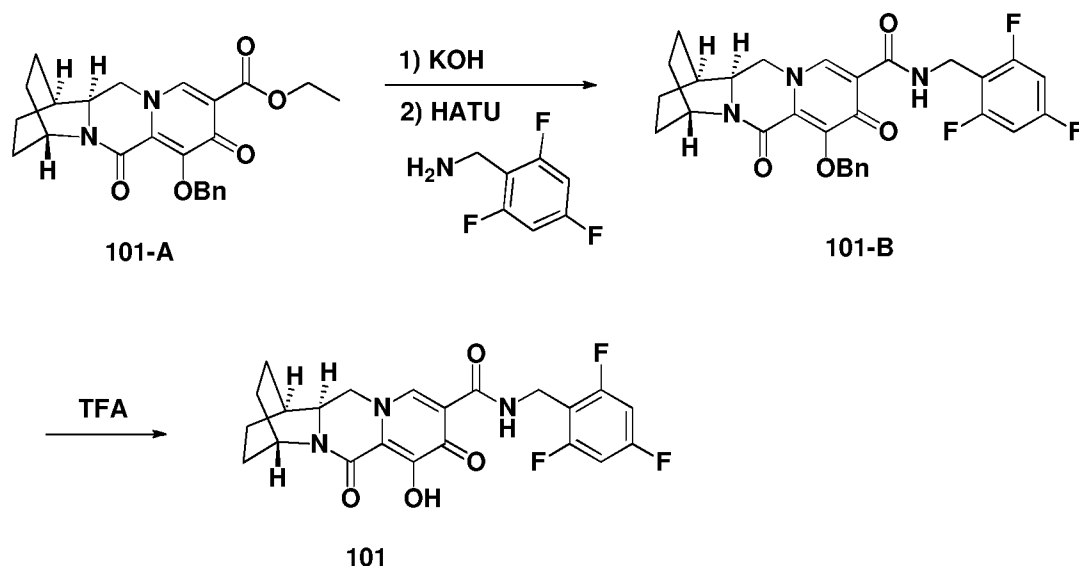
Exemplul 101

- 45 Obținerea Compusului **101**

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



101

**Etapa 1**

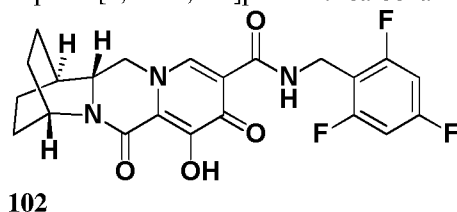
Un balon cu fund rotund de 100 mL a fost încărcat cu **101-A** (0,3 g, 0,72 mmol) în THF (2 mL) și MeOH (2 mL). KOH 1 N (2,1 mL) s-a adăugat la amestecul de reacție. Apoi amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei timp de 1 oră. Amestecul de reacție s-a acidulat prin adăugarea HCl 1 N (2,1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

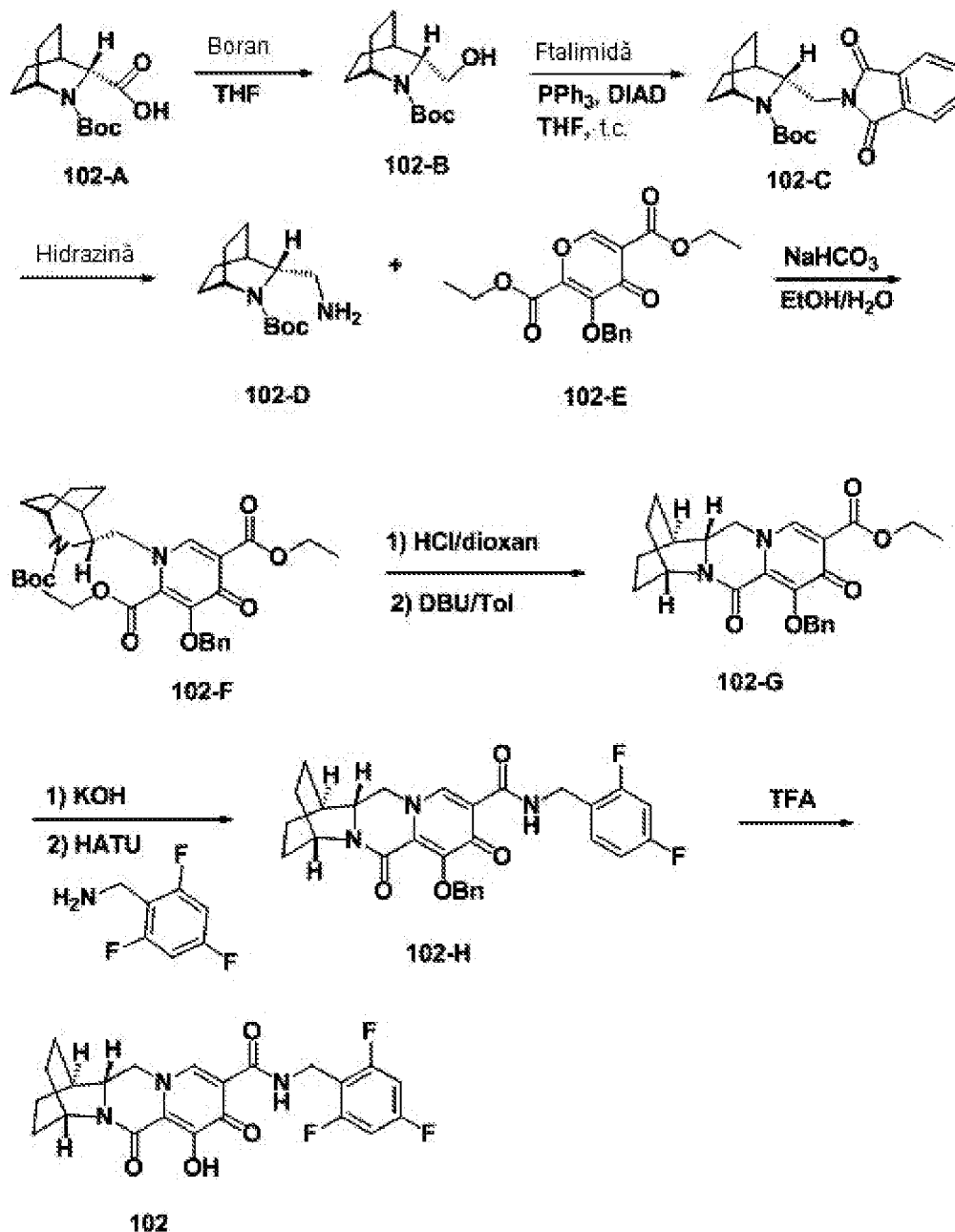
Etapa 2

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

Exemplul 102**Obținerea Compusului 102**

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





Etapă 1

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

Etapă 2

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

Etapă 3

La o soluție de **102-C** (2,5 g, 6,8 mmol) în EtOH (50 mL) s-a adăugat monohidrat de hidrazină (1,7 mL). Amestecul de reacție s-a încălzit la 70°C cu agitare timp de 3 ore. După filtrare

pentru îndepărtarea solidului, filtratul s-a concentrat pentru a produce **102-D**.

CLSM-IEP⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ găsit: 241.

Etapa 4

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

Etapa 5

Un balon cu fund rotund de 100 mL a fost încărcat cu **102-F** (3,7 g, 6,5 mmol) în HCl 4 N/dioxan (38 mL). Apoi amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei timp de 1 oră. După concentrare s-a obținut 3,2 g de intermediar. Intermediarul și DBU (5,1 g, 33,8 mmol) s-au dizolvat în toluen (100 mL). Amestecul de reacție s-a încălzit la 1100°C cu agitare timp de 1 oră. După concentrare, reziduul s-a purificat prin CombiFlash (coloană de 80 g, cartuş s-a utilizat) utilizând hexan-EA ca eluenți pentru a se obține **102-G**. **CLSM-IEP⁺** (*m/z*): [M+H]⁺ găsit: 423.

Etapa 6

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

Etapa 7

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

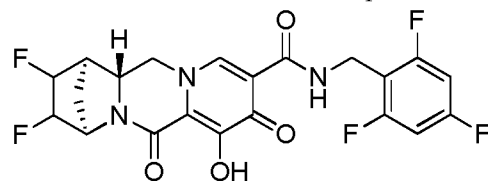
¹⁹F-RMN (376 MHz, Cloroform-d) δ -109,26 (ddd, *J* = 15,1, 8,8, 6,3 Hz), -111,99 (t, *J* = 6,9 Hz).

CLSM-IEP⁺ (*m/z*): găsit: 448.

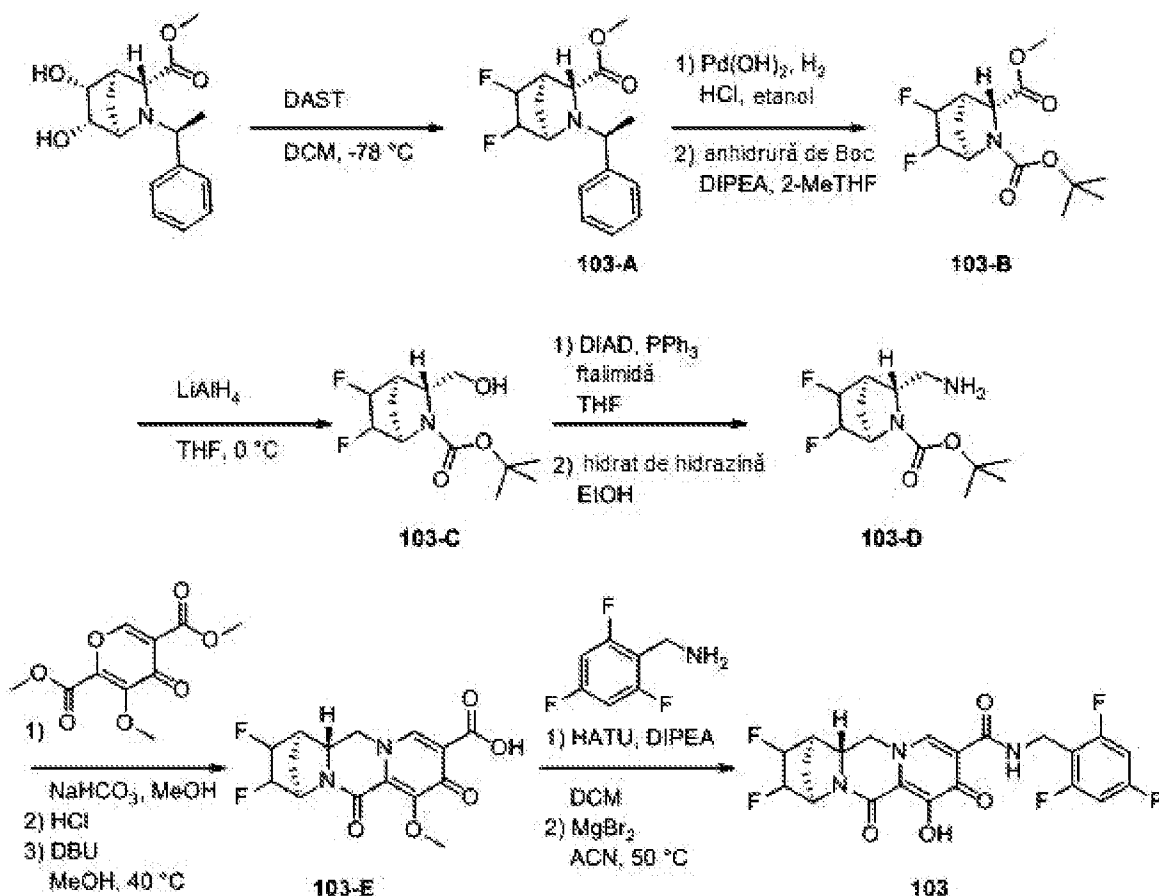
Exemplul 103

Obținerea Compusului 103

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



103



Etapă 1

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

Etapele 2 și 3

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

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

Etapă 4

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

Etapele 5 și 6

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

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

Etapele 7, 8 și 9

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

ANALIZA ANTIVIRALĂ

Exemplul 104

Analizele antivirale în celule MT4

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

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

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

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

Tabelul 1

Numărul compusului	nM în MT-4	
	EC ₅₀	CC ₅₀
1	2,6	5819
2	2,2	3111
3	2,0	38446

Numărul compusului	nM in MT-4	
	EC ₅₀	CC ₅₀
4	14,8	45769
5	8,1	10452
6	5,3	53192
7	3,5	15610
8	2,5	13948
9	5,1	13451
10	6,1	3670
11	4,9	10274
12	5,9	3337
13	46,0	12666
14	65,5	4939
15	2,2	16268
16	1,5	13633
17	5,9	6613
18	4,1	10263
19	2,8	38690
20	3,3	27990
21	38,3	13010
22	64,3	4433
23	2,3	13444
24	6,1	12074
25	26,2	5233
26	10,3	8836
27	4,4	8751
28	15,6	18687
29	13,9	9446
30	4,0	6828
31	9,0	4525
32	14,0	4684
33	43,5	3971
34	422,1	3585
35	157,0	15546
36	7,6	11424
37	10,2	19486
38	1,7	10223
39	3,6	12174
40	2,4	9560
41	2,1	15675
42	2,5	3544
43	6,9	10321
44	2,3	9869
45	2,4	15765
46	2,6	19295
47	1,9	11301
48	2,7	13967
49	33,3	52219
50/51 (amestec racemic)	1,9	37173
52	15,0	12943
53	14,3	3347
54	15,6	3236
55	1,5	11100
56	3,1	17238
57	2,3	11751

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

Exemplul 105

Analiza activării PXR-ului uman

- 5 Analiza Genei Reporter a Luciferazei. O linie de celule tumorale transformate stabil (DPX2) s-a placent pe planșete de microtitrare cu 96 de godeuri. Celulele DPX2 adăpostesc gena PXR-ului uman (NR1Y2) și o genă reporter a luciferazei legată de doi promotori identificați în gena CYP3A4 umană, și anume XREM și PXRE. Celulele s-au tratat cu șase concentrații ale fiecărui compus (0,15 ~ 50 μM) și incubate timp de 24 de ore. Numărul de celule viabile s-a determinat și activitatea genei reporter s-a analizat. Grupul de control pozitiv: Rifampicină la 6 concentrații (0,1 ~ 20 μM). % E_{max} față de inducerea multiplă maximă cu 10 sau 20 μM de RIF a

fost calculată pentru test-compuși conform următoarei ecuații care se ajustează pentru fondul DMSO: $\% E_{\max} = (\text{inducție multiplă} - 1) / (\text{inducția multiplă maximă prin RIF} - 1) \times 100\%$.

Tabelul 2

Numărul compusului	% $E_{\max}$ la 15 μM
2	4,5
3	7,5
4	3
5	32
6	0
7	6
8	7
9	7
10	19
15	20
16	17
17	7
18	4
19	2
20	2
23	45
28	6
29	3
32	14
33	17
36	3
37	2
38	7
39	6
40	0
41	11,5
42	21
43	18
44	4
45	19
46	34
47	11
48	5
54	2
55	24
56	3
57	3
58	1
59	4
60	3
61	1
63	13
64	8
66	0
67	0
68	6
69	5
70	10
71	3
72	4
73	7
75	0
77	11

Numărul compusului	% E _{max} la 15 μM
79	0
80	2
81	1
82	1
83	1
84	21
85	77
86	30
88	27
89	5
90	11
91	3
92	3
93	9
96	11
97	9
98	0
99	17
100	45
102	123
103	0

Exemplul 106

Analiza inhibării OCT2

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

Celulele MDCKII s-au menținut în mediu esențial minim (MEM) cu 1% de Pen/Strep, 10% de ser bovin fetal și 0,25 mg/mL de higromicină B într-un incubator la temperatura de 37°C, 90% umiditate și 5% de CO₂. Cu 24 de ore înainte de analiză, medii conținând butirat de sodiu 5 mM s-au adăugat la celulele MDCKII din flacoane, iar celulele s-au crescut până la 80-90% confluență. În ziua analizei, celulele s-au tripsinizat și resuspendat în tampon Krebs-Henseleit (KHB), pH 7,4 la 5 x 10⁶ milioane de celule/mL. Celulele s-au preincubat timp de 15 minute în planșeta analitică înainte de adăugarea test-compusului sau substratului.

Test-compușii s-au diluat în serie în DMSO și apoi s-au introdus (2 μL) în 0,4 mL de tampon KHB conținând celule OCT2-transfectate sau de tip sălbatic și s-au incubat timp de 10 minute. Analiza a fost inițiată cu adăugarea a 0,1 mL de 100 μM ¹⁴C-TEA în tampon KHB (20 μM concentrație finală după amestecare). Concentrația TEA se bazează pe K_m. După 10 minute de incubare, amestecul pentru analiză s-a stins prin adăugarea a 0,5 mL de tampon 1X PBS rece ca gheața. Probele s-au centrifugat apoi la 1000 rpm timp de 5 minute și supernatantii s-au îndepărtat. Etapele de spălare s-au repetat de patru ori cu PBS rece ca gheața. În final, peletele de celule s-au lizat cu NaOH 0,2 N și s-au lăsat să stea la temperatura camerei timp de cel puțin 30 de minute pentru a asigura liza completă. Probele s-au numărat apoi pe un contor de scintilație lichidă și indicii dpm s-au utilizat pentru a efectua următoarele calcule. Inhibarea% s-a calculat după cum urmează: % inhibare = $[1 - \{[OCT2]_i - [WT]_{ni}\} / \{[OCT2]_{ni} [WT]_{ni}\}] * 100$, unde [OCT2]_i reprezintă numărul dpm în prezența test-compusului pentru oricare din celulele OCT2, [OCT2]_{ni} reprezintă numărul dpm în absența test-compusului pentru celulele OCT2 și [WT]_{ni} reprezintă numărul dpm în absența test-compusului pentru celulele de tip sălbatic, respectiv.

Tabelul 3

Numărul compusului	IC ₅₀ (nM)
2	240
3	250
5	2230
11	10000
13	610
36	10000

Numărul compusului	IC ₅₀ (nM)
39	358
40	204
41	2823
42	487
45	137
47	6200
48	4909
55	476
63	42
64	94
77	3830
82	10000
83	10000
96	1357
98	3726
99	1506
100	450

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

Exemplul 107

Analiza farmacocinetică după administrarea orală sau intravenoasă la Câini Beagle

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

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

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

Pentru analiza farmacocinetică a compușilor administrați intravenos, probele de sânge venos seriale (aproximativ 1 mL fiecare) s-au luat de la fiecare animal la 0, 0,250, 0,483, 0,583, 0,750, 1,00, 1,50, 2,00, 4,00, 8,00, 12,0 și 24,0 de ore după administrare. Probele de sânge s-au colectat în tuburi Vacutainer™ conținând EDTA-K2 ca anti-coagulant și s-au plasat imediat pe gheață umedă în așteptarea centrifugării pentru plasmă. O metodă CL/SM/SM s-a utilizat pentru a măsura concentrația test-compusului în plasmă. O alicvotă de 100 μL de fiecare probă de plasmă s-a adăugat la o plnșetă curată cu 96 godeuri și s-a adăugat 400 μL de acetonitril rece/soluție-standard internă (ACN)/(ISTD). După precipitarea proteinelor, o alicvotă de 110 μL de supernatant s-a transferat într-o plnșetă curată cu 96 de godeuri și s-a diluat cu 300 μL de apă. O alicvotă de 25 μL din soluția de mai sus s-a injectat într-un sistem TSQ Quantum Ultra CL/SM/SM utilizând o coloană CLPÎ Hypersil Gold C₁₈ (50 x 3,0 mm, 5 μm; Thermo-Hypersil Part # 25105-053030). O pompă binară cu seria Agilent 1200 (P/N G1312A Bin Pump) s-a utilizat pentru eluare și separare și un instrument pentru luarea probelor automat HTS Pal (LEAP Technologies, Carrboro, NC) s-a utilizat pentru injectarea probei. Un spectrometru de masă cuadrupolar triplu TSQ Quantum Ultra s-a utilizat în modul de monitorizare a reacției selective (Thermo Finnigan, San Jose, CA). Cromatografia lichidă a fost efectuată utilizând două faze mobile: fază mobilă A a conținut 1% de acetonitril în soluție apoasă de formiat de amoniu 2,5 mM cu pH de 3,0 și faza mobilă B a conținut 90% de acetonitril în formiat de amoniu 10 mM cu pH de 4,6. Analiza farmacocinetică necompartimentală a fost efectuată pe baza datelor concentrație

plasmatică-timp. Datele rezultate sunt prezentate în primele trei coloane din Tabelul 4. În Tabelul 4, **CL** se referă la clearance, care caracterizează viteza cu care medicamentul este eliminat din plasmă. Cu cât mai redus este clearance-ul unui medicament, cu atât mai lungă este perioada de semieliminare din organism. **V_{ss}** se referă la volumul stabil de distribuție și indică cât de bine un medicament este distribuit în țesuturi. Cu cât mai mare este **V_{ss}**, cu atât mai lungă este perioada de semieliminare din organism. **MRT** se referă la timpul mediu de aflare, care este o măsură a timpului mediu în care moleculele există în organism.

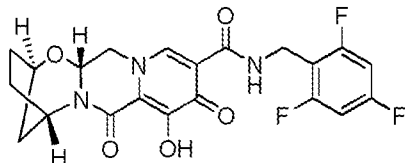
Pentru analiza farmacocinetică a compușilor administrați oral, probe de sânge venos seriale (aproximativ 0,3 mL fiecare) s-au luat de la fiecare animal la intervale de timp de 0, 0,25, 0,50, 1,0, 2,0, 4,0, 6,0, 8,0, 12,0 și 24,0 de ore după administrare. Probele de sânge s-au colectat, s-au preparat și s-au analizat într-un mod similar cu studiile de administrare intravenoasă descrise mai sus. Analiza farmacocinetică necompartimentală a fost efectuată pe baza datelor concentrație plasmatică-timp. Datele rezultate sunt prezentate în ultimele trei coloane din Tabelul 4. În Tabelul 4, **F (%)** se referă la o biodisponibilitate orală. **C_{max}** se referă la concentrația plasmatică maximă a compusului după administrare. **ASC** se referă la aria de sub curbă și este o măsură a expunerii plasmatice totale a compusului indicat.

Tabelul 4

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

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

1. Compus cu formula Ia având următoarea structură:



6. Compus sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, conform revendicării 1 sau o compoziție farmaceutică conform oricărei din revendicările 2-5 pentru utilizare în tratamentul unei infecții HIV la o persoană care are sau cu riscul de a avea infecția.

RAPORT DE DOCUMENTARE

I. Datele de identificare a cererii

(21) Nr. depozit: a 2015 0064 (32) Data de prioritate recunoscută:
2012.12.21; 2013.03.15; 2013.07.12

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

II. Clasificarea obiectului invenției:

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

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

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

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

Politiciclic, carbamoilpiridonă, HIV

"Worldwide" - Espacenet, PatSearch:

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

Polycyclic carbamoylpyridone compounds, methanopyrido pyrazino oxazepine-10-carboxamide, HIV infections

EA, CIS (Eapatis):

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

Полициклическое соединение карбамоилпиридона, метанопиридо пиазино оксазепин-10-карбоксамид, ВИЧ инфекция

IV. Baze de date și colecții de literatură nonbrevet cercetate

--	--

V. Documente considerate a fi relevante

Categoria*	Date de identificare ale documentelor citate si, unde este cazul, indicarea pasajelor pertinente	Numărul revendicării vizate
A, D	WO 2006/116764 A1 2006.11.02	1-6
A, D, C	EP 2412709 A1 2012.02.01	1-6

--

*** categoriile speciale ale documentelor citate:**

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

Data finalizării documentării	2020.07.08
-------------------------------	------------

Examinator LEVIȚCHI Svetlana		
------------------------------	---	--